Здоров'я України — Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Кардіологія
Ревматологія
Кардіохірургія

№ 3 (76)
червень 2021 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

Докторка медичних наук, професорка

Ярина Бойко

Діагностика та лікування увеїтів у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом

Читайте на сторінці **25**

Доктор медичних наук

Олег Іркін

Клінічне застосування Неотону: в пошуках істини

Читайте на сторінці **27**

Кандидатка медичних наук

Олена Романова

Порушення ритму: Ліксарит у запитаннях та відповідях

Читайте на сторінці **31**

Кандидатка медичних наук

Галина Мостбауер

Патологія серця і судин при хворобі Бехчета

Читайте на сторінці **48**

Доктор медичних наук, професор

Олег Жарінов

Функціональні проби: звертаємося до підручника

Читайте на сторінці **54**

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Клівас. Склад. 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг або 20 мг).
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень.
Протипоказання. Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що втричі перевищує верхню межу норми (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспорину; період вагітності та годування груддю; жінкам репродуктивного віку, що не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА- редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату у плазмі крові; належність пацієнтів до монголоїдної раси; супутнє застосування фібратів.
Побічні реакції. Зазвичай слабкі та тимчасові. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астенія. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Р.П. №UA / 12971/01/01, №UA / 12971/01/02. **Виробник:** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, Київ, б-р В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» (група швейцарської компанії ACINO).
Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1 — Розувастатин ефективно знижує рівень ХС ЛПНП (загальний ХС не є цільовим показником) і підвищує ХС ЛПВП.
Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol. 2003;92(2):152-60
2, 3 — Внутрішні файли компанії.

UA-CLIV-IMI-062021-058

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»,
Київ, б-р Вацлава Гавела, 8, 03124
Компанія Acino Group, Швейцарія,
+38 044 281 2333
acino.ua

соціальна програма acino · european union GMP · acino

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

* Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Тематичний номер
Виходить 6 разів на рік

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- **Єдиний нікорандил на території України [1]**
- **Антиангінальний препарат з двома механізмами дії [2]**
- **Покращує прогноз ІХС [3]**

UA-NICO-IMI-092020-003

Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НІКОРЕЛЬ® (NICOREL)

Склад: діюча речовина: нікорандил; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу; **Фармакотерапевтична група.** Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ C01D X16. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоцигулату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіповолемія. Гострий набряк легенів. Діти віком до 18 років. Вагітність та період годування груддю. Гострий інфаркт міокарда. Колапс. Нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала. Хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA. Виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв). AV-блокада II та III ступеня. Виражена анемія. Рефрактерна гіперкаліємія. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, збільшення частоти серцевих скорочень, розширення судин шкіри з приливами жару, нудота, блювання, відчуття слабкості, ректальна кровотеча (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дексель Лтд./Dexcel Ltd. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників.

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020
2. Інструкція до препарату Нікорель UA/17691/01/01
3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.

acino

Місце нікорандилу в терапії кардіальної патології

Стенокардія є найчастішим симптомом ішемічної хвороби серця (ІХС) – основної причини захворюваності та смертності у всьому світі. Поширеність стабільної стенокардії збільшується з віком, при цьому приблизно у 10% випадків вона може бути резистентною до стандартного лікування, спрямованого на поліпшення прогнозу та зменшення симптомів. Фармакотерапія включає антиангінальні препарати на додаток до антиагрегантів, бета-адреноблокаторів і блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Протиішемічними засобами першого вибору є бета-блокатори (або недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів) та нітрати, тоді як одним із додаткових препаратів другого ряду є нікорандил, який широко вивчали у рандомізованих дослідженнях та клінічній практиці.

Вплив на коронарну вазодилатацію

Вплив нікорандилу на коронарну вазодилатацію відомий ще з кінця 1970-х рр. (Uchida et al., 1978). Нікорандил, ефір нікотинаміду – судинорозширювальний засіб із подвійним механізмом дії, що викликає релаксацію гладких тонічних м'язів судин як у венозних, так і артеріальних судинах. Завдяки нітратній частині молекули він збільшує кількість циклічного гуанозинмонофосфату, що приводить до розслаблення гладкої мускулатури судин та загальної ємності судин зі зменшенням попереднього навантаження.

Окрім того, нікорандил сприяє відкриттю мітохондріальних калієвих аденозинтрифосфатних (К-АТФ) каналів, що зумовлює гіперполяризацію клітинних мембран судин з ефектом розслаблення м'язів артерій. Це сприяє розширенню артерій та зниженню тиску після навантаження, а також захисту міоцитів.

Препарат демонструє ефективність, еквівалентну класичним антиангінальним засобам. Завдяки цьому його застосовують при різних серцево-судинних захворюваннях та станах, зокрема варіантній або нестабільній стенокардії, пошкодженнях, викликаних реперфузією, після коронарної ангіопластики чи тромболізису. В різних клінічних ситуаціях захисні ефекти нікорандилу можуть бути зумовлені як здатністю до відкриття К-АТФ-каналів, так і донорством оксиду азоту (NO).

Переважання або участь будь-якого із зазначених механізмів залежить від використовуваної дози нікорандилу, локалізації патологічних станів тощо. Було показано, що захист, який забезпечується нікорандилом, переважно пов'язаний із відкриттям К-АТФ-каналів у експериментальних моделях міокардіального і легеневого фіброзу, а також ниркового пошкодження або гломерулонефриту, тоді як донорство NO переважає як механізм захисту при фіброзі печінки і запальних захворюваннях кишечника (Ahmed et al., 2019).

Нікорандил вважається препаратом другої лінії терапії у пацієнтів зі стабільною стенокардією, коли вони не переносять чи не можуть використовувати β-блокатори (або антагоністи кальцієвих каналів, такі як верапаміл та дилтіазем), або ж коли вони недостатньо реагують на препарати першого ряду (da Silva 2017). У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні в 402 хворих на стабільну стенокардію було продемонстроване зниження кількості ішемічних атак серед тих, хто приймав нікорандил протягом 12 тижнів на додаток до стандартного антиангінального лікування (Jiang et al., 2016).

Нікорандил сприяє поліпшенню коронарної мікросудинної дисфункції. Його клінічні ефекти і безпеку було вивчено в осіб із кардіальним синдромом Х (мікроваскулярною стенокардією). До метааналізу увійшло 24 рандомізованих контрольованих випробування за участю 2323 пацієнтів. Основними результатами були поліпшення симптомів стенокардії, даних електрокардіограми (ЕКГ) у спокої та збільшення проміжку до депресії сегмента ST на 1 мм під час тесту на біговій доріжці. Крім того, нікорандил показав зниження вмісту ендотеліну-1 та підвищення рівня NO. Про серйозні побічні ефекти лікарського засобу не повідомлялося.

Таким чином, було зроблено висновок, що нікорандил демонструє потенціал щодо поліпшення симптомів стенокардії, ЕКГ та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із мікроваскулярною стенокардією (Jia et al., 2020).

Лікування пацієнтів із гострим інфарктом міокарда

Інвалідизація, захворюваність і смертність від ІХС мають тенденцію до щорічного зростання (Zhao et al., 2019). Як відомо, черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) є одним із найчастіше використовуваних методів лікування ІХС. Однак такий потенційний недолік, як пошкодження міокарда, спричинене ЧКВ, є вельми серйозною проблемою. Це може бути пов'язано із дистальною емболізацією мікросудин, ураженням ендотелію судин, спазмом коронарної артерії, бічною оклюзією, викликаною зміщенням бляшок, а також реперфузійним пошкодженням тканин. Своєю чергою рання реперфузія міокарда при ЧКВ покращує прогноз пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) і є найкращою стратегією щодо зменшення розміру інфаркту.

Декілька препаратів були протестовані для запобігання або полегшення зазначених пошкоджень, але позитивних результатів не отримано (Wall et al., 1994; Zeymer et al., 2001). Натомість згодом у фундаментальних та клінічних дослідженнях було продемонстровано кардіопротекторну дію нікорандилу в пацієнтів із ГІМ після ЧКВ (Sugimoto et al., 2003; Kim et al., 2012; Miyoshi et al., 2017).

Метааналіз 24 досліджень за участю 2965 хворих на ГІМ показав, що лікування нікорандилом значно знижувало частоту виникнення реперфузійної аритмії після реперфузії, покращувало фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та індекс кінцевого систолічного об'єму ЛШ, а також зменшувало кількість серйозних серцево-судинних (СС) подій і СС-смерті (Zhou et al., 2020).

Таким чином, у пацієнтів з ІХС, які перенесли планове ЧКВ, застосування нікорандилу покращує реперфузію міокарда, серцеву функцію і клінічні наслідки ГІМ (Zhao et al., 2019).

Пацієнти із ГІМ після ЧКВ: порівняння нікорандилу та нітратів

Як було зазначено вище, нікорандил має фармакологічно сприятливу дію на ішемізований міокард. У цьому контексті цікавими є результати дослідження, в якому порівнювали розмір інфаркту і ступінь набряку в 52 пацієнтів із ГІМ (Yamada et al., 2015). Хворим було проведено екстрене ЧКВ та призначено нікорандил або ізосорбіду динітрат (із можливістю самостійного вибору) безпосередньо перед реперфузією. Дані контролювали за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця.

Слід зазначити, що у цій роботі було підтверджено поширеність набряку в осіб із ГІМ, що перенесли екстрене ЧКВ. Хоча клінічне значення постінфарктного набряку міокарда ще повністю не встановлене, експериментальні дослідження показали, що інтерстиціальний набряк міокарда ЛШ викликає як систолічну, так і діастолічну дисфункцію ЛШ, збільшує опір коронарних судин і спричиняє фатальні аритмії через укорочення рефрактерного періоду. Механічні зміни підвищують жорсткість міокарда як наслідок надмірного розподілу води у міжклітинному просторі, що призводить до збільшення відстані дифузії, необхідної для доставки кисню у міоцити. Отже, набряк в ішемізованому міокарді може бути пов'язаний із небажаними явищами безпосередньо після початку захворювання.

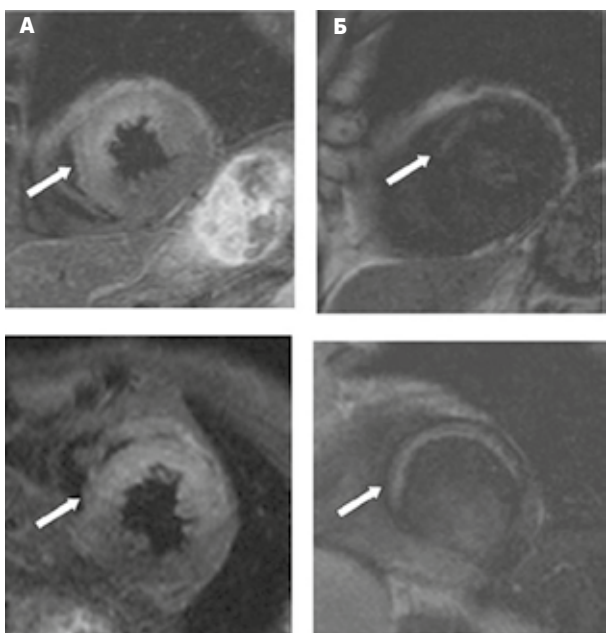


Рисунок. МРТ серця пацієнтів із гострим переднім ІМ, які отримували нікорандил (чоловік, 75 років, верхній ряд) та ізосорбіду динітрат (чоловік, 71 рік, нижній ряд): А – набряк міокарда, Б – область ІМ

Примітка: Адаптовано за Yamada et al., 2015.

Для оцінки зон інфаркту і набряку зображення МРТ за короткою віссю (DE) і T2-weight (T2w) були отримані через 6,1±2,4 доби після початку ІМ. Спостерігалася значна кореляція між піковим рівнем креатинінкінази (КК) і розміром інфаркту на DE МРТ ($r=0,62$; $p<0,05$), а також розміром набряку на T2w ($r=0,70$; $p<0,05$) у 28 пацієнтів, які отримували нікорандил. Аналогічний зв'язок мав місце між піковим рівнем КК і розміром інфаркту на DE МРТ ($r=0,84$; $p<0,05$), а також розміром набряку на МРТ T2w ($r=0,84$; $p<0,05$) у 24 хворих, які отримували ізосорбіду динітрат.

Максимальна концентрація КК була значно нижчою у пацієнтів, що отримували нікорандил, порівняно з такими групи нітрату (1991±1402 та 2785±2121 МО/л відповідно; $p=0,03$). Розмір набряку на T2w МРТ та інфаркту на DE МРТ також був значно меншим в осіб, які використовували нікорандил порівняно із тими, хто отримував ізосорбіду динітрат (17,7±9,9; 21,9±13,7%; $p=0,03$ та 10,3±6,0; 12,7±6,9%; $p=0,03$ відповідно) (рисунок).

Отримані результати свідчать про переваги застосування нікорандилу над нітратами. До того ж, як відомо, суттєвим обмеженням використання останніх є розвиток толерантності на відміну від нікорандилу (Tarkin, Kaski, 2016).

Слід зазначити, що реперфузійне пошкодження визначається як пов'язане з реперфузією розширення або погіршення ішемічного ураження серця, що призводить до зниження скорочувальної здатності, підвищення аритмогенного порогу, перетворення ушкодження міоцитів зі зворотного на незворотне, а також до дисфункції мікросудин. Представлене дослідження показало, що наявність і кількість мікроваскулярної обструкції у групі никоранділу були значно меншими, ніж на тлі використання нітратів. Отримані результати можна пояснити захисними ефектами нікорандилу, зокрема здатністю запобігати уповільненню коронарного кровотоку, насамперед шляхом розширення дрібних судин (<100 мкм) (Akai et al., 1995).

На додаток, нікорандил має фармакологічні ефекти, які можна порівняти з ішемічним прекондиціонуванням, зокрема, завдяки здатності відкривати К-АТФ-канали. Таким чином він запобігає реперфузійному пошкодженню та захищає міокард (Liu et al., 1998). В ішемізованому міокарді К-АТФ-канали активуються за рахунок внутрішньоклітинного виснаження АТФ і збільшення відтоку калію, тим самим скорочуючи тривалість потенціалу дії та знижуючи приплив кальцію до міоцитів, що є одним із механізмів кардіопротекторної дії нікорандилу. Отже, зменшення мікроваскулярної обструкції може запобігти майбутнім несприятливим СС-подіям у пацієнтів із ГІМ.

Таким чином, у хворих на ГІМ, які застосовували нікорандил, було виявлене суттєвіше зменшення розмірів інфаркту та набряку, а також наявності та кількості мікросудинної обструкції в зоні ризику порівняно з тими, хто отримував ізосорбіду динітрат. Отримані результати підтверджують, що внутрішньокоронарні та внутрішньовенні ін'єкції нікорандилу можуть бути корисною додатковою терапією для супроводу ЧКВ в осіб із ГІМ (Yamada et al., 2015).

Висновки

Нікорандил – ефективний засіб другої лінії терапії стабільної стенокардії з доведеним подвійним механізмом дії. У пацієнтів з ІХС, які перенесли планове ЧКВ, додавання нікорандилу до реперфузійного лікування покращує реперфузію міокарда, серцеву функцію та віддалений прогноз.

В осіб із ГІМ, що перенесли екстрене ЧКВ, застосування нікорандилу ефективніше сприяє зменшенню розмірів інфаркту, набряку та мікросудинної обструкції порівняно з нітратами, запобігаючи реперфузійному пошкодженню міокарда та іншим несприятливим СС-подіям.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ

ПОКАЗАННЯ:

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

MAT-UA-2000788 (01.11.2020)

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

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.
Спосіб застосування та дози.
Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.
Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від 1/2 таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.
Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.
Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону): антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедарон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в; телапревір; кобіцистат.
Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.
Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.
Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг; № 30 (10х3): по 10 таблеток у блістері; таблетки по 200 мг; по 3 блістери у картонній коробці; № 30 (15х2): по 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці. РП UA/3683/02/01. Наказ МОЗ України №882 від 14.04.2020

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

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, вул. Жилянська, 48-50а
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01
www.sanofi.ua

SANOFI

Поєднання гострого коронарного синдрому та фібриляції передсердь: антиаритмічна й антитромбоцитарна терапія

Фібриляція передсердь (ФП) являє собою найпоширеніший різновид порушення ритму серця, що асоційований зі зменшенням серцевого викиду, збільшенням імовірності тромбоемболічних ускладнень, серцевої недостатності (СН) та смерті. Один із факторів ризику виникнення ФП – гострий коронарний синдром (ГКС), при цьому ГКС та ФП є взаємообтяжувальними. Своєчасні й адекватні антиаритмічні, антитромбоцитарні та антикоагулянтні методи терапії мають ключове значення для осіб із ФП, що виникла після ГКС. Актуальні питання лікування пацієнтів із ФП та ГКС висвітлили на XI Науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України, що відбулася 19-21 травня 2021 року в Києві, провідний науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії, д. мед. н. Олег Ігорович Іркін та старша наукова співробітниця відділу клінічної аритмології та електрофізіології серця, к. мед. н. Олена Миколаївна Романова (ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ).

О.І. Іркін

О.М. Романова

На початку доповіді лектори підкреслили взаємозв'язок ГКС та ФП. Олег Ігорович зазначив, що ФП, яка супроводжує ГКС, практично удвічі збільшує госпітальну летальність. Незалежно від того, коли виникла ФП – під час ГКС або ж існувала до нього, – вона негативно впливає на виживаність, спричиняє розвиток СН, підвищує ризик ішемічного інсульту та системної емболії. Кореляцію між рівнем летальності та часом появи ФП при ГКС продемонстровано на рисунку 1.

Окрім того, прогноз для пацієнта значною мірою залежить від часу виникнення ФП: на початку ГКС чи через деякий час після нього (відтермінована ФП). На рисунку 2 представлені дані щодо виживаності хворих залежно від часу розвитку ФП. Так, виживаність осіб із ФП, яка виникла на початку ГКС, та за відсутності ФП взагалі практично зіставна. Проте вона радикально знижується у пацієнтів, в яких ФП розвивається з часом після ГКС.

Надалі доповідачі представили алгоритм ведення хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) з ФП відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2017) (табл. 1).

У пацієнтів зі стабільною гемодинамікою та ФП першим кроком лікування є контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) шляхом внутрішньовенного (в/в) введення β-блокаторів. Проте слід пам'ятати, що β-блокатори не відновлюють ритм, а лише допомагають адаптувати хворого та відкорегувати ЧСС. Також контроль ЧСС має важливе значення у веденні осіб після ГКС. Цільова ЧСС становить ≤110 уд./хв (за можливості – не більш ніж 90 уд/хв).

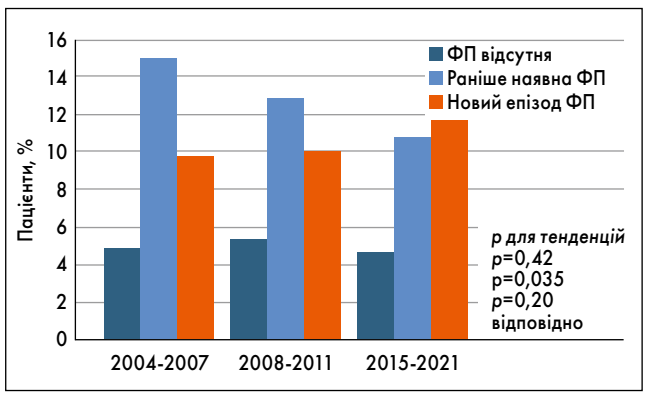


Рис. 1. Рівень летальності залежно від часу виникнення ФП
Примітки: Адаптовано за L. Biasco et al., 2019.

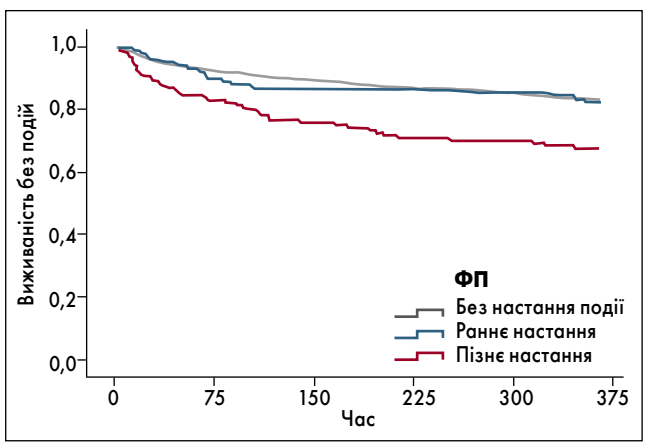


Рис. 2. Виживаність пацієнтів залежно від часу розвитку ФП щодо ГКС

Олена Миколаївна озвучила препарати, які не можна використовувати для купірування ФП при ГКС. До таких належать антиаритмічні засоби IC класу (енкаїнід, флекаїнід). Згідно з сучасними рекомендаціями, дигоксин також не слід застосовувати з метою відновлення ритму. Для цього доцільно призначати антиаритмічний препарат **аміодарон*.** Доповідачі підкреслили, що аміодарон можна використовувати навіть за наявності СН. Протипоказанням для застосування аміодарону є наявність виразної гіпотензії.

Водночас, прямим показанням для призначення аміодарону є необхідність відновлення серцевого ритму. При цьому, навіть у разі неефективності антиаритмічної терапії, застосування аміодарону дозволяє підготувати пацієнта до наступної електричної кардіоверсії та попередити ранні порушення ритму після її проведення.

Згідно з даними Уніфікованого клінічного протоколу «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST», аміодарон слід використовувати в/в для відновлення ритму у стабільних пацієнтів. Рекомендована навантажувальна доза становить 5 мг/кг маси тіла хворого. Введення можна повторити 2-3 рази протягом 24 год.

Якщо ж пацієнт з ішемічною хворобою серця (ІХС) має показання для довготривалої антиаритмічної терапії, необхідне застосування комбінації аміодарону та β-блокаторів. Для довготривалого контролю серцевого ритму всім хворим на ФП, зокрема із СН зі зниженою фракцією викиду, рекомендовано призначати аміодарон. Даний препарат дієвіше запобігає рецидивам ФП, ніж інші антиаритмічні засоби, проте характеризується екстракардіальними токсичними ефектами. Тому спочатку слід розглянути можливість призначення інших антиаритміків.

Табл. 1. **Ведення хворих на STEMI з ФП**

Рекомендації	Клас	Рівень
Контроль ЧСС у гострій фазі ФП		
Застосування β-блокаторів в/в показане для контролю ЧСС за потреби, а також за відсутності клінічних ознак гострої СН або гіпотензії	I	C
Використання аміодарону в/в показане для контролю ЧСС за потреби, а також за наявності супутньої гострої СН, але за відсутності гіпотензії	I	C
Застосування серцевих глікозидів в/в необхідно розглянути для контролю ЧСС за потреби, а також за наявності супутньої гострої СН та гіпотензії	IIa	B
Кардіоверсія		
Негайну електричну кардіоверсію показано у випадках, коли неможливо швидко досягти адекватного контролю ЧСС за допомогою медикаментів у пацієнтів із ФП на тлі ішемії, що триває, тяжких порушень гемодинаміки чи СН	I	B

Доповідачі представили до уваги слухачів результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого випробування SAFE-T, метою якого було порівняння ефективності аміодарону та соталолу щодо відновлення та утримання синусового ритму в пацієнтів із персистувальною ФП (Singh et al., 2005). Учасниками дослідження стали пацієнти із ФП з тривалістю пароксизму близько 72 год, які отримували антикоагулянтну терапію. Первинну кінцеву точку визначили як час до першого рецидиву ФП після відновлення синусового ритму (починаючи із 28-го дня). За результатами, аміодарон був достовірно ефективнішим за соталол щодо утримання синусового ритму в осіб із ФП: середня кількість днів до рецидиву ФП у групі аміодарону становила 809, тоді як соталолу – 209, плацебо – 13. Частота повторних епізодів ФП при застосуванні аміодарону виявилася вірогідно нижчою, ніж соталолу.

Також спікери навели результати дослідження S. Darkner et al. (2014), присвяченого вивченню рецидиву аритмії після короткочасної пероральної терапії аміодароном у пацієнтів, які перенесли катетерну абляцію із приводу ФП. Як відомо, протягом перших трьох місяців після катетерної абляції аритмія є поширеним явищем. Короткотривале призначення антиаритмічної терапії, зокрема аміодарону, дозволяє попередити розвиток рецидивів ФП та є достатньо безпечною стратегією, оскільки побічні ефекти не встигають розвинутися за такий короткий час. Згідно з отриманими даними, таке лікування аміодароном асоціювалося зі зниженням частоти передсердних тахіаритмій після радіочастотної абляції порівняно із плацебо. Короткострокова пероральна терапія аміодароном після абляції у пацієнтів із пароксизмальною або постійною формою ФП значно зменшувала кількість госпіталізацій (більш ніж удвічі) та кардіоверсій, пов'язаних з аритмією, протягом трьох місяців (сліпого періоду).

Надалі лектори перейшли до висвітлення актуальних питань антитромботичної та антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ФП, які перенесли ГКС. Загальновідомо, що як ФП, так і ГКС асоційовані з високим ризиком тромбоутворення. В патогенезі ГКС беруть участь зовнішній шлях згортання крові та утворення білих тромбів. Сучасне лікування ГКС полягає у своєчасному внутрішньокоронарному втручанні – видаленні тромбу та стентуванні коронарних судин. Встановлення стенту саме по собі призводить до створення тромбогенної ситуації, тож необхідне проведення подальшої антитромбоцитарної терапії.

Варто зазначити, що при ФП у процесі тромбоутворення залучені внутрішні шляхи згортання крові, зокрема Х-фактор, при цьому утворюється не білий, а червоний тромб.

** На сучасному фармацевтичному ринку України аміодарон представлений препаратом Кордарон (виробник – компанія «Санофі»). Лікарський засіб доступний у таблетованій (200 мг) та ін'єкційній формах (50 мг/мл).*

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Тромбоемболія на тлі ФП корелює з високим ризиком інвалідизації та летальних наслідків. Саме тому, з метою запобігання тромбоутворенню, пацієнтам із ФП слід призначати не антитромбоцитарні препарати, а антикоагулянти.

Лектори підкреслили, що тактика ведення осіб із ФП, які перенесли процедуру черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), повинна балансувати між ризиком кровотечі та тромбозу. Згідно з настановою ESC щодо ведення пацієнтів із ГКС та ФП (2020), у хворих на ФП з оцінкою за шкалою CHA_2DS_2-VASc ≥1 у чоловіків та ≥2 у жінок після короткого періоду потрійної антитромбоцитарної терапії (до одного тижня після гострої події) подвійне антитромбоцитарне лікування є доцільним як стандартна стратегія із використанням прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) у рекомендованих дозах із метою профілактики інсульту. Відповідно до сучасних рекомендацій, при розгляді питання про подвійну або потрійну антитромбоцитарну терапію перевагу слід віддавати блокатору $P2Y_{12}$-рецепторів клопідогрелю. Антитромботицитарне лікування у пацієнтів, які приймають ПОАК, варто припинити через 12 місяців. Алгоритм антитромбоцитарної терапії у хворих на ГКС без елевації сегмента ST із ФП, які перенесли ЧКВ або лікування, представлений на рисунку 3.

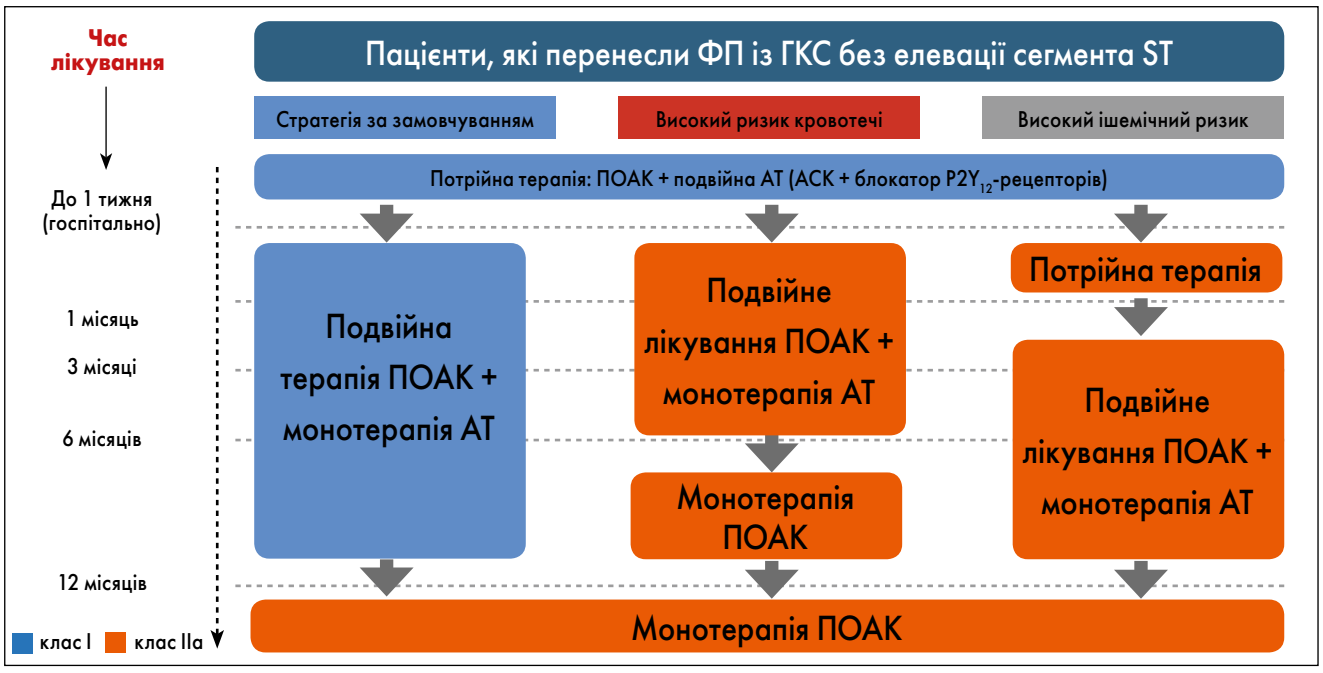


Рис. 3. Алгоритм антитромбоцитарної терапії у хворих на ГКС без елевації сегмента ST із ФП, які перенесли ЧКВ або лікування
Примітки: АТ – антитромбоцитарна терапія.
Адаптовано за ESC, 2020.

Лектори також ознайомили присутніх із факторами ризику гострого тромбозу стенту, що наведені в таблиці 2.

Табл. 2. **Гострий тромбоз стенту: фактори ризику**

Пацієнт	Раннє припинення ПАТТ, генетичні поліморфізми (тромбофілії)	Злоякісне новоутворення, СН зі зниженою фракцією викиду	Цукровий діабет, гострий інфаркт міокарда, куріння, тромбоцитоз/анемія
Атеросклеротичне ураження	Показник за шкалою TIMI <3 після закінчення процедури	Стент із лікарським покриттям у місце рестенозу, біфуркаційний стеноз	Ураження ПМШГ ЛКА, малий діаметр судини, виразка чи аневризма, довгий стент або багато стентів, TIMI 0-1 до процедури, стентування шунта
Стент	–	Малий діаметр стенту	Товщина стенту
Процедура	Неправильне розташування стенту, дисекція, резидуальний стеноз або неповне розправлення стенту/судини	–	Відсутність блокатора $P2Y_{12}$-рецепторів до процедури, відсутність гепарину, використання глікопротеїну IIa/IIIb

Примітки: ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія, ПМШГ ЛКА – передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії.
Адаптовано за T. Gori et al., 2018.

Наприкінці доповіді були озвучені такі висновки:

1. Поєднання ГКС та ФП зазвичай асоційоване з несприятливим прогнозом.
2. При поєднанні ФП та ГКС пріоритетним антиаритмічним препаратом як для відновлення, так і збереження синусового ритму є оригінальний **аміодарон**.
3. При розгляді питання про подвійну або потрійну антитромботичну терапію перевагу слід віддавати блокатору $P2Y_{12}$-рецепторів клопідогрелю.

Підготувала ***Анастасія Козловська***

ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Розроблено план глобальних дій щодо боротьби із ССЗ у жінок

Комісія The Lancet створила експертну групу з метою окреслення термінових дій для зменшення глобального тягаря серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жінок. Доповідь комісії, яку очолили жінки, було представлено у травні під час пленарного засідання Американського коледжу кардіології (ACC).

ССЗ є найпоширенішою причиною смерті серед жінок. За оцінками, у 275,2 млн жінок діагностують хвороби серця в усьому світі, зокрема в 20,8 млн – у США. Що важливо, більшості цих випадків можна запобігти.

Завдяки освітнім кампаніям і проєктам вдалося підвищили обізнаність суспільства про вплив ССЗ на жінок, а позитивні зміни, спрямовані на жінок та їхнє здоров'я, набирають обертів. Однак протягом останнього десятиліття спостерігався «застій» у загальному зменшенні тяжкості ССЗ у жіночій популяції. На жаль, ССЗ у жінок залишається недостатньо вивченими, розпізнаними, діагностованими та лікованими.

Очільниця комісії **Roxana Mehran**, д. мед. н., директорка з інтервенційних серцево-судинних досліджень та клінічних випробувань Медичної школи Ікан на горі Синай у Нью-Йорку (США), зауважила, що, нарешті, вперше робляться спроби отримати всебічне розуміння того, що саме потрібно для зменшення серцевих захворювань серед жінок у всьому світі. Ця проблема залишається незмінною протягом десятиліть, і створення комісії є важливим кроком на шляху до пошуку рішень.

Як відомо, гіпертонія, куріння, гіперліпідемія та цукровий діабет є найважливішими факторами ризику розвитку ССЗ. Тож надалі необхідно спрямувати дослідження на менш відомі чинники ризику, які впливають на здоров'я жінок. До них належать вельми важлива, але недостатньо вивчена роль стресу, психосоціальних та економічних депривацій, а також специфічні для статі фактори ризику ССЗ, такі як передчасні пологи, прееклампсія, передчасна менопауза та домашнє насильство. Комісія дійшла висновку, що за детального вивчення та розуміння цих факторів можна краще запобігати, виявляти та лікувати хвороби серця і, відповідно, знизити рівень смертності та покращити стан здоров'я жінок у глобальному масштабі.

Комісія представила мету свого проєкту в 10 основних положеннях та рекомендаціях:

1. Точні дані про загальну поширеність та результати ССЗ у жінок відсутні. Рекомендація: пряме фінансування збору точних даних про поширеність та вплив ССЗ у жінок в усьому світі в режимі реального часу.
2. ССЗ у жінок залишаються недостатньо вивченими, розпізнаними, діагностованими та лікованими. Рекомендація: розробити освітні програми щодо ССЗ у жінок для лікарів, науковців, суміжних медичних працівників та громад.
3. Характерні для статі патофізіологічні механізми та перебіг ССЗ залишаються недостатньо вивченими. Рекомендація: надати пріоритет гендерним дослідженням, зосередженим на виявленні особливостей патофізіології та перебігу ССЗ.
4. Жінки недостатньо представлені у більшості клінічних випробувань із вивчення ССЗ. Рекомендація: розробити стратегії для поліпшення участі та утримання жінок у клінічних випробуваннях.
5. Соціально-економічна депривація чинить суттєвий негативний вплив на загальний тягар ССЗ у жінок. Рекомендація: надати пріоритет фінансуванню програм глобальних організацій охорони здоров'я щодо ССЗ у жінок із соціально-економічно незахищених регіонів.
6. Серед молодих жінок зростає поширеність інфаркту міокарда і серцево-судинної смертності. Рекомендація: навчати медичних працівників і пацієнтів щодо раннього виявлення та профілактики ССЗ у молодих жінок.
7. Гіпертонія, дисліпідемія та цукровий діабет є найважливішими факторами ризику, що асоційовані з серцево-судинною смертністю у жінок. Рекомендація: створити ініціативи, медичні програми та програми з інформування щодо факторів ризику ССЗ у місцях, які часто відвідують жінки.
8. Специфічні для статі та інші невизнані фактори ризику ССЗ, такі як психосоціальні та соціально-економічні негативно впливають на глобальний тягар ССЗ у жінок. Рекомендація: необхідні дослідження для виявлення впливу гендерно-специфічних, психосоціальних та соціально-економічних факторів ризику розвитку ССЗ у жінок та оцінки стратегій втручання.
9. Поширеність ССЗ з урахуванням віку зростає серед жінок у деяких найбільш густонаселених країнах світу. Рекомендація: розширення програм із серцево-судинного здоров'я у густонаселених регіонах та тих, що розвиваються.
10. На сьогодні не існує встановленої глобальної політики щодо координації профілактики та лікування ССЗ у жінок. Рекомендація: включити державно-приватне партнерство для розробки широкомасштабних програм із порятунку жінок, що страждають на ССЗ.

За матеріалами www.medscape.com

Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

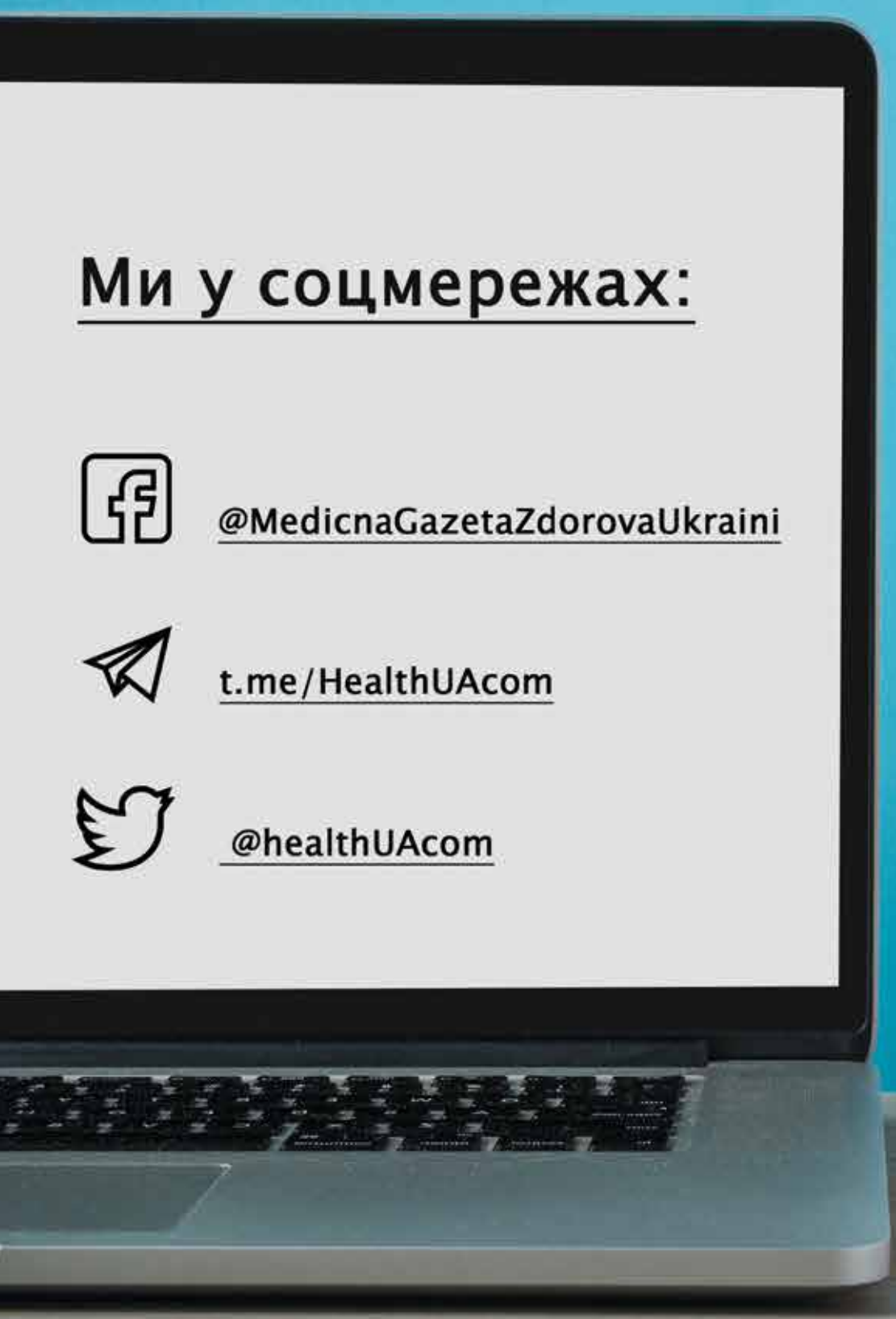
Електронні версії усіх друкованих видань Видавничого дому «Здоров'я України» на одному сайті!

Ми у соцмережах:

@MedicnaGazetaZdorovaUkraini

t.me/HealthUAcom

@healthUAcom



НАДІЙНА ТУРБОТА СЬОГОДНІ Й ЗАВТРА

SANOFI

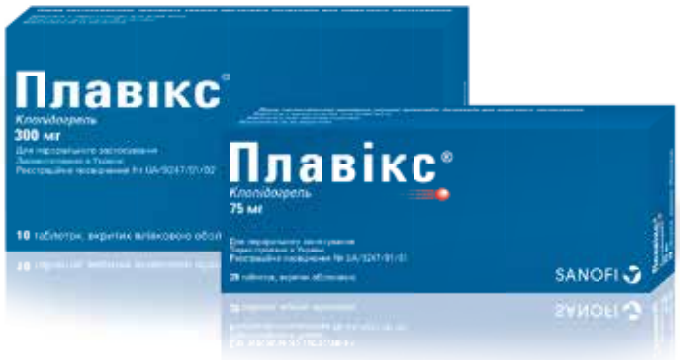
Плавікс®
Клопідогрель

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою.
РП МОЗ України UA/9247/01/01. Наказ МОЗ України №2249 від 30.11.2018
Склад. *діюча речовина*: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 75 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ В01А С04. **Показання.** *Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:*
• хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
• хворих із гострим коронарним синдромом:
– із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
– із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.
Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75-325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель приймати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** *Вагітність.* Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам. *Годування груддю.* Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Плавікс® годування груддю слід припинити. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки не має даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
РП МОЗ України UA/9247/01/02. Наказ МОЗ України №629 від 21.03.2019.
Склад: *діюча речовина:* клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Клопідогрель. Код АТХ В01А С04. **Показання.** *Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:*
— які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
— із гострим коронарним синдромом:
– із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)
— із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.
Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, в тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** *Дорослі та хворі літнього віку.* Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдром. Лікування клопідогрелем хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують застосовувати Плавікс® в іншому дозуванні 75 мг один раз на добу (ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг один раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. *Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю.* Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. *Пацієнтам з фібриляцією передсердь* клопідогрель застосовують у одноразовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75-100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним (застережний захід). Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

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

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



MAT-UA-2000255 (03.08.2020)

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Місце нікорандилу в терапії кардіальної патології . . . 3

Поєднання гострого коронарного синдрому та фібриляції передсердь: антиаритмічна й антитромбоцитарна терапія . . . 5

Ліпідна школа «Асіно»: як прискорити шлях від виконання рекомендацій до поліпшення прогнозу . . . 11

Рідкісні хвороби у практиці лікаря-кардіолога . . . 14

Сучасні підходи до лікування венозної тромбоемболії . . . 23

Клінічне застосування Неотону: в пошуках істини . . . 27

Порушення ритму: Ліксарит у запитаннях та відповідях . . . 31

Ефективна гіполіпідемічна терапія – шлях до зниження серцево-судинного ризику . . . 32

Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів з інфарктом міокарда: порівняльна оцінка клопідогрелю та тікагрелору . . . 34

Сучасні підходи до лікування гіпертензивного кризу: в центрі уваги урапідил . . . 37

Відновлення ритму в пацієнта з фібриляцією передсердь в амбулаторних умовах . . . 46

Функціональні проби: звертаємося до підручника . . . 54

РЕВМАТОЛОГІЯ

Діагностика та лікування увеїтів у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом . . . 25

Ведення пацієнтів з ювенільним системним склерозом . . . 39

Такий різний остеопороз: як правильно підібрати лікування? . . . 52

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Особливості ведення пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу . . . 17

Хвороба Фабрі: основні аспекти та кардіологічні прояви . . . 19

Діагностика та лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями під час пандемії COVID-19 . . . 28

Консиліум при коморбідних станах: пацієнт із дилатаційною кардіоміопатією . . . 41

Артеріальна гіпертензія: коморбідність і супутні захворювання . . . 43

Патологія серця і судин при хворобі Бехчета
Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус, Т.А. Карасевська та ін. . . . 48

Аналіз ефективності й безпеки застосування сулодексиду в пацієнтів із цукровим діабетом та пов'язаними з ним ускладненнями . . . 58

Профілактика, діагностика та лікування осіб із хворобою Лайма . . . 60

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Ведення пацієнток із кардіоміопатією або серцевою недостатністю до, під час та після вагітності . . . 20

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28 (29)

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

Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати:

- **на 1 місяць – 113,55 грн**
- **на 6 місяців – 338,15 грн**

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон/факс відділу передплати: (044) 364-40-28 (29)
e-mail: podpiska@health-ua.com

ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA283052990000026001000107530
Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299
Платник: _____ *П.І.Б.*
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)	..... місяців (2021 р.)	

Підпис платника _____ *Дата «___» _____ 20___ р.*

Касир

КВИТАНЦІЯ

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA283052990000026001000107530
Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299
Платник: _____ *П.І.Б.*
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)	..... місяців (2021 р.)	

Підпис платника _____ *Дата «___» _____ 20___ р.*

Касир

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР ІЗ РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція ..... **+38 (044) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+38 (044) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати та розповсюдження **+38 (044) 364-40-28**

Газета віддрукована в ТОВ «СТУДІЯ 69»,
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.
Підписано до друку: липень 2021 р.
Замовлення № 150072021. Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво КВ № 14877-3848Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37639

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Юридично підтверджений наклад

Ліпідна школа «Асіно»: як прискорити шлях від виконання рекомендацій до поліпшення прогнозу

Історія статинів налічує понад 30 років, протягом яких у численних дослідженнях було доведено їх ефективність у зниженні рівня холестерину та ризику несприятливих кардіоваскулярних подій. Водночас поява нових наукових даних та препаратів суттєво розширює терапевтичні можливості, але для досягнення мети необхідне підвищення обізнаності як лікарів, так і пацієнтів. Актуальним аспектам статинотерапії в межах первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) було присвячено другу онлайн-конференцію «Ліпідна школа «Асіно», що відбулася 8 квітня 2021 р.

Свіжий погляд на відому групу препаратів

Завідувачка кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, д. мед. н., професорка Віра Йосипівна Целуйко зазначила, що, відповідно до рекомендацій Американської асоціації серця (AHA, 2018) стосовно подовження тривалості життя та зменшення імовірності серцево-судинних (СС) ускладнень, всім пацієнтам із ССЗ показано агресивну статинотерапію найпотужнішими препаратами у максимально переносимих дозах для забезпечення зниження холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ≥50%. Цільовий рівень ХС ЛПНЩ у хворих із дуже високим ризиком становить 1,4 ммоль/л (54 мг/дл). Особам із сімейною гіперхолестеринемією при ХС ЛПНЩ ≥4,9 ммоль/л статини у високих дозах призначають без визначення ризику. При цьому чим суттєвішим є зменшення вмісту ХС ЛПНЩ, тим більшою мірою знижується ризик ССЗ.

Якщо рівень ХС ЛПНЩ зберігається вище ≥2,6 ммоль/л (100 мг/дл), до терапії додають езетиміб. Якщо ж на тлі зазначеного лікування концентрація ХС ЛПНЩ не зменшується, додатково призначають інгібітори PCSK9.

Пацієнтам віком від 40 до 75 років із цукровим діабетом (ЦД) без ускладнень, що мають ХС ЛПНЩ ≥1,8 ммоль/л, призначають статини у середніх дозах без розрахунку ризику. Хворим віком 50-75 років, що страждають на ЦД із високим ризиком, показані статини у великих дозах для зниження ХС ЛПНЩ ≥50%. Додатковим показанням для застосування статинів є кальциноз коронарних артерій; зокрема, статинотерапія потрібна, якщо індекс кальцифікації за шкалою Агатсона становить ≥100 або ж вік пацієнта >55 років навіть за відсутності інших показань.

На думку лекторки, метою терапії в межах первинної профілактики є досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ або його зниження на 30%, тоді як вторинної профілактики – на 50%; при цьому останнє під силу лише аторвастатину та розувастатину (Wang et al., 2010).

Згідно з рекомендаціями ESC (2020), статини показані всім пацієнтам із гострим коронарним синдромом (ГКС) після виписки з лікарні з метою досягнення рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л та/або зниження щонайменше на 50% (*I, A*). Варто зауважити, що сімейні лікарі не мають права відміняти статини, зменшувати дозу або переводити хворого з розувастатину чи аторвастатину, що були призначені у стаціонарі, на симвастатин. Адже застосування агресивної статинотерапії є індикатором якості ведення осіб із ГКС без підвищення сегмента ST.

За даними французького реєстру (п'ять років спостереження за 164 565 пацієнтами після інфаркту міокарда [ІМ]), лише половина хворих отримувала високоінтенсивну статинотерапію, тоді як близько 40% демонстрували відсутність комплаєнсу протягом 1,4 року. При цьому кожне підвищення інтенсивності лікування на 10%, прихильності або скорегованої прихильності до терапії було пов'язане зі зниженням ризику серйозних СС-ускладнень (MACE) на 16, 7 та 15% відповідно. Отже, вища інтенсивність статинотерапії та/або кращий комплаєнс у пацієнтів з ІМ в анамнезі асоціюється зі значно меншою імовірністю MACE, що підкреслює важливість дотримання клінічних рекомендацій для поліпшення результатів лікування.

Як вважає професорка, загалом показаннями для застосування статинів на сьогодні є:

- клінічні чи інструментальні ознаки атеросклеротичного ураження будь-якої локалізації;
- значна ймовірність розвитку MACE за наявності індивідуальних показань, як-то сімейна гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія (АГ) за артеріального тиску (АТ) >180 мм рт. ст. чи високий сумарний ризик несприятливих подій;
- середній ризик розвитку MACE (згідно з рекомендаціями Канади та Великої Британії);
- наявність ЦД, хронічної хвороби нирок та деяких системних захворювань (ревматоїдного артриту тощо);
- профілактика контраст-індукованої нефропатії.

Останнім часом також з'явилися нові дані стосовно використання статинів. Зокрема, нещодавно було опубліковано метааналіз досліджень HOPE-3 та Jupiter щодо призначення розувастатину з метою попереджання венозного тромбоемболізму. Пацієнтів в обох дослідженнях (n=30 507, середній вік – 66 років, тривалість спостереження – 3,62 року) без ССЗ анамнезі, але із середнім ризиком розвитку ССЗ рандомізували у групи розувастатину або плацебо. Первинною кінцевою точкою була венозна тромбоемболія (ВТЕ): тромбоз глибоких вен чи тромбоемболія легеневої артерії. Загалом відбулося 139 веноемболічних ускладнень.

За отриманими даними, застосування розувастатину асоціювалося зі значним пропорційним зниженням ризику ВТЕ. Не спостерігалося суттєвих відмінностей впливу розувастатину на ймовірність розвитку ВТЕ у підгрупах, стратифікованих за демографічними показниками, факторами ризику ССЗ або раком в анамнезі. Було зроблено висновок, що розувастатин корелює із пропорційним зменшенням імовірності ВТЕ на 47%, і його ефект є стабільним як за наявності, так і за відсутності клінічних факторів ризику, пов'язаних із ВТЕ (Joseph et al., 2021).

Щодо використання статинів при COVID-19, актуальними є питання профілактики розвитку коронавірусної хвороби та впливу на її перебіг. За даними південнокорейського реєстру (близько 130 тис. пацієнтів), терапія статинами може мати потенційні переваги в межах профілактики COVID-19. Водночас статини суттєво не знижували лікарняну смертність осіб із COVID-19, але це може бути пов'язано з тим, що хворі були похилого віку. З огляду на доступну вартість та безпеку, терапію статинами слід розглядати як профілактичне лікування під час пандемії COVID-19 (Oh et al., 2021).

Стосовно ефекту статинів на перебіг СС-ускладнень (особливо ІМ) у пацієнтів із COVID-19, слід зазначити, що ці препарати впливають на значну кількість ключових моментів та патогенетичних змін (запалення судин, прозапальні цитокіни, тромбоутворення), і це сприяє зниженню ризику тромботичних ускладнень (Santos et al., 2021).

Окрім того, використання статинів має безсумнівні переваги для СС-системи при тяжкому перебігу COVID-19, до того ж відсутні докази того, що статини можуть погіршити прогноз. Ці препарати здатні зменшувати прозапальний та протромботичний механізми, що притаманні тяжким випадкам COVID-19. На сьогодні немає жодних підстав переривати статинотерапію при COVID-19, за винятком ситуацій, коли відбуваються значне підвищення рівня печінкових ферментів, рабдоміоліз. З іншого боку, відсутні показання для використання статинів із метою запобігання ускладненням інфекції, спричиненої SARS-CoV2.

За результатами метааналізу 30 досліджень (n=52 122) щодо впливу статинотерапії на перебіг COVID-19 та розвиток ускладнень, внутрішньолікарняне застосування статину асоціювалося зі зниженням ризику летальних випадків у пацієнтів із COVID-19 (Permana et al., 2021). Також є докази того, що призначення статинів зменшує імовірність раптової смерті при COVID-19.

У межах додаткової терапії статини (зокрема, аторвастатин у дозі 80 мг/добу) включені до протоколу лікування хворих на COVID-19 Медичної школи Східної Вірджинії у США (EVMS, 2020).

Загалом результати досліджень збігаються в тому, що статини поліпшують прогноз. Таким чином, статини мають профілактичну дію при COVID-19, поліпшують перебіг коронавірусної інфекції та зменшують летальність.

Статинотерапія – портрети хворих та проблеми лікарів

Професорка кафедри внутрішньої медицини 3 Дніпропетровського державного університету, д. мед. н. Олена Акіндинівна Коваль зауважила, що до основних питань, які виникають у лікарів та вповільнюють динаміку призначення статинів, належать:

- гепатотоксичність статинів (чи призначати хворим зі стеатогепатитом, після гепатиту тощо);
- «м'язова» токсичність (чи призначати хворим із болем у м'язах);
- негативний вплив на обмін вітаміну D (чи призначати пацієнтам із захворюваннями суглобів, дефіцитом вітаміну D);
- недостатній ефект генеричних статинів (брак клінічних прикладів та досліджень в Україні);
- уникання призначення, відміна статину чи зменшення дози у хворих із показаннями для лікування на тлі COVID-19 (за високого ризику розвитку MACE, ССЗ та COVID-19).

Дані численних експериментальних клінічних досліджень довели, що статинотерапія з метою нормалізації рівня ХС ЛПНЩ асоційована зі зменшенням прогресування хвороб печінки, печінкової недостатності, гепатоцелюлярної карциноми та смерті. Ці сприятливі ефекти зберігалися після корекції щодо тяжкості патології та інших важливих факторів. У декількох рандомізованих випробуваннях доведено, що лікування симвастатином зменшує портальний тиск та летальність. Загалом додавання статинів стабілізує процеси запалення у печінці, зменшує фіброгенез, зумовлює прямий ефект на ріст гепатоцитів та проліферативні сигнали, які можуть обірвати розвиток гепатоцилюлярної карциноми, що актуалізує тезу «старі статини – нова терапія для захворювань печінки» (Pose et al., 2019). Своєю чергою застосування такого потужного статину, як розувастатин, що майже не втручається у печінковий метаболізм, є цілком безпечним.

Якщо розглядати питання м'язової токсичності, то під час останнього Всесвітнього кардіологічного конгресу Американським коледжем кардіології (ACC, 2020) було підкреслено безпеку статинів та розвіяно міф щодо зв'язку між їх застосуванням та м'язовими симптомами. За даними рандомізованого клінічного дослідження, частота м'язових симптомів у групі статинів не відрізнялася від такої у контрольній групі. Кінцевим підсумком «великих ліпідних дебатів» було те, що м'язові (та не тільки) симптоми у більшості випадків зумовлені іншими патологічними станами та не корелюють зі статинтерапією. До того ж зменшення імовірності MACE значно переважає ризики, пов'язані з використанням статинів.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

У дослідженнях встановлено, що розвиток небажаних явищ під час статинотерапії може асоціюватися з ефектом ноцебо (Gupta et al., 2017). Зокрема, майже 80% пацієнтів із непереносимістю статинів добре переносили 20 мг засліпленого аторвастатину.

Щодо взаємозв'язку статинів із вітаміном D, він є досить незвичайним: розувастатин підвищує рівень вітаміну D у сироватці більше ніж утричі. Подібну дію має аторвастатин. Ловастатин та симвастатин також можуть збільшувати вміст вітаміну D у крові, та лише флувастатину такий ефект не притаманний. Дерматологи радять застосовувати статини для лікування захворювань, що пов'язані з дефіцитом вітаміну D (Yavuz, Ertugrul, 2012). Своєю чергою у хворих похилого віку з підвищеним індексом маси тіла вплив статинів на рівень вітаміну D не настільки виразний, як у представників молодших вікових груп (Orces et al., 2020). Натомість, існує протилежна думка – міопатія у пацієнтів на тлі статинотерапії асоційована з низькою концентрацією вітаміну D (Pennisi et al., 2019). Власні дослідження підтверджують зазначену думку, що потребує подальшого вивчення.

Професорка О.А. Коваль зазначила, що європейська спільнота підтримує застосування генеричних статинів, якщо вони є ефективними. Зокрема, було доведено біоеквівалентність генеричного препарату **Клівас**, діючою речовиною якого є розувастатин у дозі 20 мг, оригінальному розувастатину (Зупанець та співавт., 2017). Також в Україні були проведені дослідження зазначеного препарату. Зокрема, за результатами дослідження «Чисті судини» тривалістю чотири тижні, що включало 9317 осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС), частка пацієнтів, які досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ (≤1,8 ммоль/л), була у 6,5 разів більшою у групі Клівасу порівняно з іншими статинами (Міщенко, 2016).

Нарешті, що стосується статинотерапії на тлі коронавірусної хвороби, за даними метааналізу використання статинів пов'язане зі зниженням ризику тяжкого або летального перебігу COVID-19 на 30% (Cow, Hasan, 2020). Також встановлено, що статини зменшують 30-денну летальність у хворих залежно від їхніх множинних клінічних характеристик і основних видів лікування, а також покращують прогноз в осіб із COVID-19 (Gupta et al., 2020).

Припинення приймання статинів: коли, чому, кому?

Доцентка кафедри променевої діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к. мед. н. Уляна Петрівна Черняга-Ройко зауважила, що атеросклероз є багатофакторним захворюванням, яке потребує глобального терапевтичного підходу. Відомо, що зниження рівня ХС ЛПНЩ корелює зі зменшенням кількості СС-ускладнень та ризику, пов'язаного із ССЗ (Silverman et al., 2016). Відповідно до європейських рекомендацій щодо ведення пацієнтів із дисліпідемією, зниження ЛПНЩ дозволяє зменшити СС-події впродовж п'яти років та має краще прогностичне значення (ESC/EAS, 2019).

Рівень ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л не потребує оцінки додаткового ризику, але необхідно розпочати лікування середніми та інтенсивними дозами статинів. Навіть у пацієнтів групи низького ризику (SCORE <1%) за умови рівня ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л до модифікації способу життя слід додати статини (ESC/EAS, 2019). У межах вторинної профілактики у хворих із дуже високим ризиком потрібно одразу стартувати зі статинотерапії у високих дозах.

Загалом прихильність до лікування знижується через перші шість місяців. До кінця першого року терапії 50-90% хворих припиняють приймати призначені ліки (Castellano et al., 2013). У реальній клінічні практиці менш як 40% пацієнтів, яким призначено статини як первинну профілактику, застосовують їх протягом наступних трьох років. Своєю чергою в межах вторинної профілактики лише 45% хворих дотримуються лікарських призначень упродовж трьох років, тоді як серед осіб групи високого ризику із ЦД лише 50% приймають статини. При цьому збільшення кількості пацієнтів, які отримують статини, лише на 10% асоційоване зі зниженням СС-смертності у цій когорті на 5% (Spence et al., 2016).

Отже, У.П. Черняга-Ройко зауважила, що підвищення комплаєнсу пацієнтів сприяє зменшенню імовірності СС-подій, натомість низька прихильність збільшує кількість ургентних госпіталізацій та витрати на хворого у системі охорони здоров'я. Зокрема, предикторами низької прихильності до статинів є вік пацієнта (<50 та >70 років), жіноча стать, низький дохід, коротка медична історія, відсутність ІХС тощо.

Підвищити прихильність до статинотерапії можна за рахунок заміни препарату на інший статин, шляхом зниження дози або зміни режиму приймання, припинення або навпаки – додавання до лікування засобів інших терапевтичних класів, а також застосування комбінацій молекул в одній таблетці (поліпіл).

Концепція поліпілу – спільний проєкт Національного центру кардіоваскулярних досліджень (CNIC) та іспанської фармацевтичної компанії Ferrer – втілює такі терапевтичні переваги:

- підвищення прихильності до лікування/зниження поліпрагмазії;
- захист від несприятливих подій більшої кількості пацієнтів (кращий контроль можливих факторів ризику, потенційне зниження захворюваності та смертності);
- зростання ефективності системи охорони здоров'я (економічна доцільність і вибір пацієнта).

Триномія – серцево-судинний поліпіл для базової, щоденної, тривалої терапії пацієнтів із ССЗ, який містить інгібітор аніготензинперетворювального ферменту (іАПФ) раміприл у дозі 2,5; 5; 10 мг (дозу обирають залежно від рівня АТ, функції нирок тощо), аторвастатин у дозі 20 мг (дві таблетки по 10 мг – доза, яку найчастіше використовують у клінічній практиці), ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 100 мг (дві таблетки по 50 мг – доза, рекомендована для тривалої СС-профілактики). Поліпіл додатково, у порівнянні з терапією монокомпонентами, знижує АТ – систолічний (САТ) на 18,9 мм рт. ст. та діастолічний (ДАТ) – на 8,7 мм рт. ст., ХС ЛПНЩ – на 0,7 ммоль/л, навіть порівняно з потужнішими статинами й подвійною комбінованою антигіпертензивною терапією (Gonzalez et al., 2020).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), цільовим рівнем ЛПНЩ для пацієнтів групи дуже високого ризику є 1,4 ммоль/л, високого – 1,8 ммоль/л, помірного – 2,6 ммоль/л, низького – 3,0 ммоль/л. Якщо цільових показників загального ХС та ХС ЛПНЩ досягти не вдається, хворого слід перевести з терапії аторвастатином у дозі 40 мг на розувастатин по 20 мг, що дозволить додатково знизити ХС ЛПНЩ на 24% (Lewis et al., 2016).

Спікерка підкреслила, що при застосуванні препарату Клівас (розувастатин) у сім разів більше пацієнтів досягають цільових значень ХС ЛПНЩ (Міщенко, 2016). Клівас – препарат європейської якості з підтвердженою біоеквівалентністю до оригінального розувастатину, використання якого дозволяє ефективніше знижувати ХС ЛПНЩ та частіше досягати цільових рівнів.

Слід зазначити, що перед початком терапії ліпідознижувальними засобами у хворих потрібно провести щонайменше два виміри ХС ЛПНЩ з інтервалом 1-12 тижнів (виключення становлять особи із дуже високим ризиком та/або ГКС, яким призначають статини незалежно від рівня ХС ЛПНЩ). Після старту/зміни терапії обстеження пацієнтів на предмет ліпідограми необхідно проводити через 8 (+4) тижнів, а за умови досягнення цільових показників – щорічно.

Визначення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) рекомендоване перед початком статинотерапії та кожні 8-12 тижнів після старту лікування / збільшення дози препарату (за трикратного перевищення норми терапію слід перервати та обговорити зменшення дози препарату, провести повторне тестування через 4-6 тижнів). Також перш ніж розпочинати терапію, необхідно визначити вміст креатинкінази (при перевищенні норми у чотири рази статини не призначають) (ESC/EAS, 2019).

Переосмислення стратегії вторинної профілактики – цінність концепції застосування багатокомпонентних комбінацій або поліпілу

Професор Хозе Марія Кастеллано, науковий керівник дослідницького фонду федерації НМ госпіталів та наукової програми здоров'я серцево-судинної системи Університетської лікарні Монтепрінсіпе, Національний центр досліджень серцево-судинної системи імені Карла III (Мадрид, Іспанія), підкреслив, що актуальність поліпілу в часи персоналізованої медицини зумовлена відсутністю позитивних зсувів у лікуванні пацієнтів із ССЗ, зокрема з ІХС та після ІМ, а також незадовільним контролем факторів ризику – АТ та ХС ЛПНЩ. Близько 55% хворих після ІМ мають рівень ХС ЛПНЩ, що перевищує цільовий.

Відповідно до клінічних рекомендацій, основною метою після перенесеного ІМ є контроль чинників ризику в межах вторинної профілактики. Обов'язковою умовою при цьому є дотримання здорового способу життя та приймання на постійній основі кардіопротекторних препаратів, що потребує прихильності до терапії (Castellano et al., 2017).

Приблизно 3 з 4 пацієнтів із хронічною патологією мають низький комплаєнс, тоді як недотримання лікувального режиму спричиняє негативний вплив на кількість госпіталізацій і смертність. Відповідно, це відбивається на прямих та непрямих витратах у сфері охорони здоров'я (Colantonio et al., 2019).

Загальний рівень прихильності до терапії через три місяці після виписки зі стаціонара становить лише 40%, що пояснює вкрай поганий контроль факторів ризику та вторинної профілактики. При цьому дотримання режиму лікування статинами залишається низьким: у межах первинної профілактики навіть <40%, тоді як при вторинній, незважаючи на максимальні зусилля щодо інформування пацієнтів, показник залишається стабільним протягом останніх 10 років і становить близько 60%.

Існує прямий зв'язок між кількістю застосувань препаратів на день та прихильністю до лікування. Приймання чотирьох таблеток на добу зумовлює прихильність близько 50% (Claxon et al., 2001). Своєю чергою поліпіли за рахунок спрощення схеми терапії підвищують комплаєнс хворих, що покращує контроль факторів ризику, позитивно впливає на клінічні результати та супроводжується нижчими витратами.

Кореляцію між рівнем прихильності до вторинної профілактики та MACE (як-то загальна смертність, інсульт, ІМ, коронарна реваскуляризація) у довготривалій перспективі оцінювали в когорті постінфарктних хворих (n=4015) та у групі вторинної профілактики атеросклерозу (n=12 976) (Bansilal, Castellano, 2016). Через шість місяців після ІМ тільки 43% пацієнтів були повністю прихильні до іАПФ та статинів, 26% не дотримувалися рекомендацій, тоді як 31% демонстрували частковий комплаєнс. Через два роки після ІМ у хворих із повною прихильністю спостерігався майже на 30% нижчий ризик серйозних СС-подій.

Серед осіб з атеросклерозом через два роки після ІМ повний комплаєнс мав місце у 34%, що показали на 44% меншу ймовірність MACE порівняно тими, хто зовсім (28%) або частково (38%) не дотримувався режиму лікування.

Прихильність пацієнтів до терапії комбінованим препаратом у межах вторинної профілактики ССЗ було вивчено в дослідженні FOCUS (Castellano et al., 2014). Загальний рівень комплаєнсу при лікуванні АСК, β-блокаторами, іАПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА), статинами у пацієнтів після ІМ (n=2118) становив 45-50%. При цьому чим більше таблеток приймав пацієнт, чим нижчу мав освіченість та чим більше факторів ризику – тим меншою виявилася прихильність до терапії. Через дев'ять місяців хворі групи поліпілу мали кращий комплаєнс порівняно з контрольною групою.

Результати метааналізу проспективних даних 3140 пацієнтів у шести країнах продемонстрували перевагу поліпілу порівняно зі звичайним лікуванням (Webster et al., 2016). На підставі отриманих даних ESC включило до настанов із ведення хворих на гострий ІМ рекомендацію щодо призначення поліпілу з метою поліпшення прихильності до терапії (ESC, 2017).

Вплив поліпілу на контроль факторів ризику ССЗ також вивчали у пацієнтів груп високого та дуже високого ризику протягом одного року спостереження (Castellano et al., 2019). Було встановлено, що на тлі лікування:

- рівень ХС ЛПНЩ знизився на 24,9 мг/дл (18,7%);
- вміст загального ХС зменшився на 59,3 мг/дл (24,3%);
- рівень тригліцеридів (ТГ) знизився на 72,7 мг/дл (30,7%).

При цьому було зафіксоване додаткове зниження ХС ЛПНЩ на 0,7 ммоль/л, САТ на 18,9 мм рт. ст. (12,8%), ДАТ – на 8,7 мм рт. ст. (9,7%).

Також застосування поліпілу в первинній та вторинній профілактиці ССЗ (n=50 045, вік – 40-75 років) було ефективним у запобіганні основним СС-подіям. Дотримання терапії виявилося високим, а кількість несприятливих подій – незначною. Таким чином, стратегія поліпіл – це дієвий інструмент у контролі факторів ризику ССЗ (Roshandel et al., 2019).

Терапевтичний шлях до бажаної мети: від якісного препарату до якісного лікування

Професорка кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, д. мед. н. Наталія Володимирівна Бездітко нагадала слухачам, що існують певні відмінності між оригінальними та генеричними засобами. Оригінальні препарати мають велику доказову базу, натомість є дорожчими за генерики. І якщо оригінальний засіб один, то його генерики можуть бути представлені у значній кількості. Критеріями якості генеричного препарату є:

- якість сировини;
- сертифікат якості GMP (належної виробничої практики);
- підтверджена біоеквівалентність оригінальному препарату;
- клінічні дослідження за участю певної кількості пацієнтів.

Генеричний препарат розувастатину Клівас виробляють із якісної сировини (використовують тільки перевірені субстанції) на заводі «Фарма Старт», який 2019 р. отримав європейський сертифікат GMP, що відкриває його препаратам вихід на ринок ЄС. На виробничому майданчику «Асіно» здійснюється швейцарський контроль якості на всіх етапах виробництва. До того ж компанія «Асіно» отримала акредитацію як незалежна лабораторія з контролю якості інших виробництв.

Важливе значення для біодоступності та, відповідно, клінічної ефективності лікарського засобу мають допоміжні речовини (наповнювачі, барвники, особливості покриття) та технологія виробництва, що можуть суттєво відрізнятися в оригінальних препаратів та різних генериків. Зокрема, швидкість абсорбції та біодоступність розувастатину кальцію можна змінювати за допомогою лугуючих речовин, що впливають на розчинність препарату в ШКТ та, відповідно, його всмоктуваність (Angelo, 2019).

Найбільш об'єктивний критерій якості генерика – доведена біоеквівалентність, дізнатися про яку можна у довіднику еквівалентності лікарських засобів «Rx index». Біоеквівалентність препарату Клівас (20 мг розувастатину) оригінальному засобу Крестор (20 мг розувастатину) підтверджена в клінічному дослідженні за участю здорових добровольців. Високий рівень еквівалентності Клівасу позначений у довіднику «Rx index» індексом B1. Проведені на ґрунті підтвердженої біоеквівалентності клінічні дослідження Клівасу підтвердили його високу ефективність у досягненні пацієнтами цільових рівнів ХС ЛПНЩ (Міщенко, 2016).

Таким чином, Клівас – ефективна статинотерпія швейцарської якості, що створює умови для високого комплаєнсу пацієнтів. Додатковим фактором прихильності хворих до лікування є соціальна програма «З турботою про співвітчизників» компанії «Асіно», що триває вже понад 15 років.

Дискусія

У межах заходу відбулася панельна дискусія, під час якої учасники обговорили нагальні питання призначення статинів.

? Чи можна призначати Триномію пацієнтам групи дуже високого ризику (які мають СС-ускладнення), і чи зумовлюватиме аторвастатин у дозі 20 мг належний гіполіпідемічний ефект?

Х.М. Кастелано: Близько 50% наших пацієнтів не досягають цільових рівнів ХС ЛПНЩ незважаючи на застосування високих доз аторвастатину та розувастатину. Водночас перехід на поліпіл Триномія після терапії іншими статинами (зокрема у високих дозах) дозволяє додатково знижувати вміст ХС ЛПНЩ та краще контролювати АТ (Castellano et al., 2019). Це можна пояснити відсутністю прихильності до попередньої терапії, отже, перехід на приймання однієї таблетки навіть із дозою аторвастатину 20 мг допомагає розв'язати цю проблему, хоча й не є панацеєю. Якщо потрібно ще більше покращити контроль ЛПНЩ, дозу аторвастатину можна збільшити.

В.Й. Целуйко: На жаль, статини у максимальній дозі призначають нечасто. При ініціації терапії лікарі підбирають дозування та сподіваються, що доза аторвастатину 20 мг буде оптимальною. Слід пам'ятати, що подвоєння дози статину зумовлює зниження рівня ХС ЛПНЩ не удвічі, а лише на 6%. Водночас застосування поліпілу Триномія, що містить 20 мг аторвастатину, сприяє зменшенню ХС ЛПНЩ на 7% більше, ніж аторвастатин у дозі 20 мг у вигляді монотерапії, що еквівалентно подвоєній дозі статинів (Gonzalez et al., 2019). Отже, при використанні Триномії, що містить 20 мг аторвастатину, можна очікувати гіполіпідемічний ефект, порівнянний із таким при застосуванні аторвастатину в дозі 40 мг.

? Коли потрібно призначати препарат Триномія після хірургічного втручання?

Х.М. Кастелано: Оскільки дози діючих речовин є фіксованими, може виникнути ситуація, що після хірургічного втручання пацієнт має припинити застосування хоча б однієї з них. У такому разі приймання Триномії слід перервати перед операцією, натомість застосовувати монотерапію потрібними препаратами, зокрема статинами. Використання Триномії можна відновити за відсутності протипоказань до компонентів.

В.Й. Целуйко: Триномію відміняють на термін 5-7 діб перед великою операцією (насамперед на паренхіматозних органах) через наявність у її складі АСК, щоб не підвищувати ризик кровотеч.

? Що є важливішим для хворих на АГ, зокрема тих, що мають такі ускладнення, як ІХС: призначення препарату Триномія, до складу якого входить раміприл, чи комбінованого антигіпертензивного лікування, монотерапії статинами та АСК?

О.А. Коваль: За даними ретроспективного аналізу, при застосуванні Триномії контроль АТ протягом 12 місяців лікування покращується від вихідного рівня 20,1 до 55,4%, тобто більш ніж удвічі. Проте, якщо йдеться про тяжку АГ, відзначу наступне: Триномія – не антигіпертензивний препарат, це єдиний в Україні серцево-судинний поліпіл, що контролює три фактори ризику одночасно, тому Триномію можна розглядати як базову терапію для пацієнтів з ІХС та АГ 1-2-го ст. При тяжкій АГ, залежно від віку пацієнта, до Триномії можна додати препарати інших груп (антагоністи кальцію, тіазидоподібні діуретики тощо) відповідно до рекомендацій щодо антигіпертензивної терапії. Таким чином, Триномія – варіант вибору для застосування в межах базового лікування.

? До складу Триномії входить АСК, яку не показано пацієнтам з АГ. Отже, чи доцільно застосовувати препарат у цій групі хворих?

О.А. Коваль: Триномія не є препаратом для лікування АГ. За наявності атеросклерозу та його високого ризику, а також АГ 1-го чи 2-го ст. є підстави призначити Триномію, але питання слід розглядати індивідуально.

В.Й. Целуйко: У межах первинної профілактики АСК може покращити прогноз у пацієнтів груп високого та дуже високого ризику, а також у хворих на ЦД. За наявності ЦД, АГ і додаткових факторів ризику (наприклад, куріння), навіть за відсутності атеросклеротичного ураження будь-якої локалізації, доцільним є призначення АСК та статинів, а отже, Триномії.

? Як застосування Триномії впливає на прихильність до терапії?

У.П. Черняга-Ройко: Якщо пацієнт із різних причин переходить на монотерапію, через якійсь час він звертається з проханням відновити лікування поліпілом, наголошуючи на зручності застосування однієї капсули 1 р/добу порівняно із застосуванням трьох та більше препаратів протягом дня. Відповідно до опитувальника TSQM-9 щодо задоволеності лікуванням, поліпіл не тільки ефективніший порівняно з монотерапією (75,02 та 67,55% відповідно), але й має суттєві переваги щодо зручності (80,51 і 60,85% відповідно), а також позитивно впливає на глобальну задоволеність пацієнтів лікуванням (77,35 та 71,19% відповідно) (Cosin-Sales et al., 2019).

? Яким чином лікареві-практику обрати найкращий генерик?

Н.В. Бездітко: Секретів багато, але лікареві-практику достатньо відкрити довідник «Rx index». Позначка B1 свідчить про найвищий рівень дослідження біоеквівалентності генеричного препарату.

? Після 50 років доцільно приймати статини на постійній основі чи у форматі циклічної терапії?

В.Й. Целуйко: Для статинів не передбачене переривчасте приймання, це є пожиттєвою терапією.

? Чи можна приймати статини під час лікування COVID-19 та у постковідному періоді?

В.Й. Целуйко: Усі міжнародні рекомендації наголошують на необхідності безперервної статинотерапії у хворих на COVID-19.

О.А. Коваль: У постковідному періоді за показаннями дозу статинів може бути збільшено. Але на сьогодні немає консенсусу щодо призначення статинів саме для лікування COVID-19.

? Уявімо, що пацієнта, який потребує статинотерапії, госпіталізують із COVID-19 та відміняють Триномію: який статин краще обрати?

О.А. Коваль: Я раджу розувастатин, оскільки серед статинів він має найбільший антитромботичний ефект, запобігає лейкоцит-опосередкованому та запальному тромбозу.

В.Й. Целуйко: Оскільки досліджень із цього приводу поки що немає, я раджу призначати аторвастатин або розувастатин індивідуально, щоб отримати найбільший ефект із найменшими побічними явищами.

? Віро Йосипівно, а чи приймаєте Ви особисто статини?

В.Й. Целуйко: На сьогодні у мене немає високого чи дуже високого ризику, але я лікар та викладач. І я наполягаю на необхідності призначення статинів для первинної профілактики. Пацієнти не віритимуть лікарям, якщо вони не будуть вірити самі. Отже – так, я приймаю статини, вірю у їх ефективність і доцільність застосування.

? Чи доцільно замінити статини на поліненасичені жирні кислоти омега-3/-6?

В.Й. Целуйко: У жодному разі! Якщо наявні високий рівень ТГ (>5 ммоль/л) і підозра на панкреатит, статини треба призначати з обережністю та обов'язково провести обстеження підшлункової залози. Водночас є група хворих, що потребують одночасного призначення і статинів, і поліненасичених жирних кислот омега-3/-6.

Підготувала ***Олександра Демецька***

UA-CLIV-KOL-062021-057

Рідкісні хвороби у практиці лікаря-кардіолога

Наприкінці минулого року за ініціативою кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти (ФПДО) Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького в режимі онлайн відбулася VIII Українська науково-практична конференція з міжнародною участю «Хвороби-сирітки в кардіології». Програма цього наукового заходу була надзвичайно насиченою та цікавою, про що свідчили значна кількість слухачів та постійний зворотний зв'язок із доповідачами в інтернет-чаті, де можна було ставити запитання та отримати на них відповіді.

Оцінка ризику виникнення життєво небезпечних аритмій серця у спортсменів

Завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов розповів про визначення ризику виникнення життєво небезпечних аритмій серця у спортсменів. Так, частота раптової серцевої смерті (РСС) у спортсменів віком 12-35 років у 2,5 рази вища, ніж у людей, які не займаються спортом. При цьому причини РСС у спортсменів відрізняються від таких у загальній популяції молодих осіб. Так, до основних причин РСС у спортсменів відносять вроджені аномалії коронарних артерій, гіпертрофічну кардіоміопатію (ГКМП), міокардити, синдром Марфана з розривом аорти тощо.

Ключовим методом скринінгу щодо можливого виникнення небезпечних серцевих аритмій вважають електрокардіографічне (ЕКГ) обстеження. Які ж маркери ризику РСС можна виявити під час аналізу ЕКГ? Це маркери анатомічного ураження серця (ознаки гіпертрофії міокарда, дилатації лівого передсердя) і так звані автономні маркери (зміни ЧСС, інтервалу PR, процесів деполяризації/реполяризації, інверсія зубця Т).

Достатньо часто у спортсменів виявляють порушення ритму, що зумовлені підвищеною активністю *nervus vagus*. Часто це не просто брадиаритмії, але також вислизаючі та прискорені ритми. Ще 10 років тому з'явився консенсус Європейського товариства кардіологів (ESC), в якому були виділені поширені ЕКГ-зміни у спортсменів, які зазвичай не потребують дообстеження, серед яких (Corrado et al., 2011):

- синусова брадикардія;
- атріовентрикулярна (АВ) блокада I ступеня;
- зазубрина QRS у відведенні V_1 або неповна блокада правої ніжки пучка Гіса;
- синдром ранньої реполяризації;
- ізольовані вольтажні критерії гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ).

Як вважає професор, безумовно, діагноз спортивного серця потребує ретельного дообстеження. Насамперед необхідне проведення ехокардіографії (ЕхоКГ) із наступним виконанням навантажувального тестування (велоергометрія). У сумнівних випадках часто виконання магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця дозволяє встановити клінічний діагноз.

Особливо складно проводити диференційну діагностику ГКМП і спортивного серця у разі помірної гіпертрофії ЛШ (товщина стінки ЛШ – 13-15 мм). При цьому слід зважати на ознаки діастолічної дисфункції ЛШ, його розміри, можливий регрес гіпертрофії міокарда після припинення фізичних навантажень тощо.

У 2020 р. на Європейському конгресі кардіологів вперше були оприлюднені рекомендації зі спортивної кардіології, де було звернено увагу на обов'язкове врахування виду та інтенсивності фізичних навантажень під час оцінки ризику виникнення РСС у спортсменів. Важливо розуміти, що у спортсменів є ціла низка змін в органах і системах, які можуть бути зумовлені фізіологічною адаптацією та фактично являють собою відповідь на заняття спортом. Тому, за словами спікера, і надалі потрібна максимальна уніфікація стандартів діагностики патології серцево-судинної системи (ССС) у спортсменів.

Аспекти діагностики ідіопатичної дилатації легеневої артерії

Професор кафедри променевої діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького, д. мед. н. Юрій Андрійович Іванів зупинився на аспектах діагностики ідіопатичної дилатації легеневої артерії (ЛА). Як зауважив лектор, клінічне значення і проблеми діагностики цієї аномалії насамперед зумовлені необхідністю виключення різних причин, що призводять до розширення ЛА та її гілок. У нормі діаметр ЛА в дорослих становить від 22 до 33 мм. При ідіопатичній дилатації ЛА її діаметр протягом тривалого часу зазвичай залишається однаковим і жодним чином не змінюється. Якщо через 2-3 роки він збільшується, треба запідозрити артеріїт, що є ознакою системних захворювань сполучної тканини.

Ідіопатична дилатація ЛА – рідкісна аномалія, що трапляється ізольовано в 0,6% пацієнтів із вродженими вадами серця та є ЕхоКГ-знахідкою. Переважно виникає ураження основного стовбура ЛА й початкових сегментів правої та/або лівої гілок. У більшості випадків дана патологія є безсимптомною. Інколи можуть з'являтися скарги на задишку при фізичному навантаженні, прискорене серцебиття, біль у грудній клітці.

Діагностичними критеріями ідіопатичної дилатації ЛА є:

1. Розширення стовбура ЛА з/без залучення решти артеріального дерева малого кола кровообігу.
2. Відсутність аномальних внутрішньосерцевих або позасерцевих шунтів.
3. Відсутність хронічної патології ССС або дихальної системи.
4. Нормальний тиск у правому шлуночку (ПШ) і ЛА.
5. Відсутність таких патологій, як сифіліс, атеросклероз або артеріїт.

Ю.А. Іванів підкреслив, що переконливо виключити легеневу гіпертензію можна лише за допомогою катетеризації правих відділів серця.

Безперечно, діагноз ідіопатичної дилатації ЛА ставлять методом виключення. Проте щоразу при огляді пацієнтів із відсутністю або незначними скаргами, в яких вислуховується систолічний та/або діастолічний шум на основі серця, і при проведенні ЕхоКГ виявлено ознаки розширення ЛА, слід пам'ятати про ідіопатичну дилатацію ЛА. На користь такого діагнозу також вказують доброякісний перебіг і непрогресувальний характер патологічних змін.

Основи хірургічного лікування ГКМП

Заступник директора з лікувально-координаційної роботи ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова» (м. Київ), д. мед. н., професор Костянтин Володимирович Руденко висвітлив ключові аспекти хірургічного лікування ГКМП. Доповідач нагадав слухачам, що ГКМП є основною причиною РСС серед осіб молодого віку та спортсменів (Maron et al., 2018). Так, це генетично детерміноване захворювання, що успадковується за автосомно-домінантним типом та характеризується симетричним або асиметричним потовщенням стінок серця (переважно ЛШ та міжшлуночкової перегородки). За даними наукових досліджень, поширеність ГКМП становить від 1:500 до 1:200 (Spirito et al., 2017). При цьому в Україні проживає близько 70 тис. таких пацієнтів.

Розрізняють обструктивну та необструктивну форму ГКМП. Чим зумовлена обструкція вихідного тракту ЛШ? З одного боку, гіпертрофованою міжшлуночковою перегородкою (МШП) та гіпертрофованим міокардом ЛШ, особливо його базальних сегментів, а з іншого – гіперкінезом та малою порожниною ЛШ, а також потовщеною передньою стулкою мітрального клапана (МК) зі зниженням переднавантаження ЛШ (Dimitrov et al., 2016).

Треба зазначити, що ГКМП передбачає наявність не тільки гіпертрофії міокарда, але й аномалій папілярних м'язів і хордального апарату МК; відповідно, характерною є мітральна недостатність. Важливо, що 30% пацієнтів із ГКМП не мають обструкції вихідного тракту ЛШ і можуть лікуватися медикаментозно. Зокрема, новітньою стратегією фармакотерапії може стати новий препарат мавакамтен – селективний інгібітор міозин-АТФази, який діє лише на міокард і не чинить вплив на скелетні м'язи та гладеньку мускулатуру (Lestor et al., 2020).

Золотим стандартом хірургічної корекції обструктивної форми ГКМП, за словами Костянтина Володимировича, залишається септальна міектомія (операція Ferrazzi).

Основні завдання цієї методики:

- редукція МШП;
- корекція МК;
- плікація передньої стулки МК;
- мобілізація папілярних м'язів.

Це дозволяє не лише елімінувати обструкцію вихідного тракту ЛШ, але й суттєво знизити ступінь мітральної недостатності.

Окрім того, досить популярною у світі є така методика хірургічного лікування ГКМП, як алкогольна септальна абляція (АСА) – катетер-асоційована міні-інвазивна процедура, під час якої відбувається введення 96% спирту в першу септальну гілку лівої передньої низхідної артерії лівої коронарної артерії. Проте АСА асоційована з високим ризиком розвитку повної АВ-блокади, тому, незважаючи на міні-інвазивність, доцільність проведення даної процедури слід обговорювати в колі мультидисциплінарної команди спеціалістів.

Також цю методику не можна застосовувати у молодих пацієнтів із високим систолічним градієнтом тиску на вихідному тракті ЛШ, значною товщиною МШП і помірною або виразною мітральною недостатністю, оскільки в таких випадках існує висока ймовірність рецидиву симптомів і повторної появи високого систолічного градієнта тиску.

Апікальна форма ГКМП: чи справді низький ризик?

Неля Дмитрівна Орищин, д. мед. н., доцентка кафедри променевої діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького, акцентувала увагу на апікальній формі ГКМП. Спікерка зазначила, що апікальна форма ГКМП, або синдром Yamaguchi характеризується гіпертрофією насамперед верхівкових сегментів ЛШ. Розрізняють такі її форми: «чиста» верхівкова, верхівкова ГКМП із середньошлуночковою обструкцією та змішана (дифузна) (Choi et al., 2008).

Важливим методом діагностики апікальної форми ГКМП є ЕхоКГ, під час якої необхідно прицільно вивести верхівкові сегменти ЛШ. При цьому типовою ЕхоКГ-ознакою є пікоподібна порожнина ЛШ. У результаті гіпертрофії сегментів ЛШ виникає систолодіастолічний градієнт в його порожнині та формуються аневризми ЛШ без коронарної хвороби серця.

Цінним методом діагностики апікальної форми ГКМП є МРТ серця із контрастуванням, що дає можливість визначити вміст фіброзу та допомагає візуалізувати тромби у разі наявності аневризми ЛШ. Відомо, що фіброз – це важливий предиктор шлуночкових аритмій. Якщо маса фіброзу >15% від такої ЛШ, ризик РСС зростає вдвічі (Jan et al., 2017).

Неля Дмитрівна зауважила, що в рекомендаціях ESC 2014 р. є калькулятор ризику РСС, який при ГКМП враховує товщину міокарда ЛШ, діаметр лівого передсердя, максимальний градієнт тиску при обструкції, стійку шлуночкову тахікардію, наявність в анамнезі синкопе та вік пацієнта. Якщо 5-річний ризик РСС ≥4%, це є показанням для імплантації кардіовертера-дефібрилятора (ІКД). Також в американських рекомендаціях з лікування ГКМП, які були опубліковані у грудні 2020 р., вказано, що апікальна аневризма ЛШ є окремим показанням для ІКД.

Крім аневризми верхівки ЛШ, до ускладнень апікальної ГКМП також належать фібриляція передсердь (ФП), інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, серцева недостатність та шлуночкові аритмії. Так, у дослідженні було показано, що пацієнти з апікальною аневризмою при ГКМП мають ризик виникнення аритмій та системних емболій відповідно у 5 і 2 рази більший, ніж особи із ГКМП без аневризми (Rowin et al., 2017). Частота мозкових емболій при різних формах ГКМП коливається від 3 до 6% і різко збільшується до 21% за наявності ФП (Tian et al., 2013; Masri et al., 2015). Відповідно до рекомендацій ESC із діагностики та лікування ГКМП, усім пацієнтам із ФП на тлі ГКМП показано антикоагулянтну терапію впродовж життя незалежно від факторів ризику за шкалою CHA_2DS2-VASc.

Особливості діагностики нерідкісних порушень ритму, які рідко виникають

Михайло Степанович Сороківський, к. мед. н., завідувач кафедри променевої діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького, зупинився на особливостях діагностики «нерідкісних порушень ритму, які рідко трапляються». Зазвичай 48-72-годинний холтерівський моніторинг ЕКГ може бути діагностично неефективним у разі симптомних порушень серцевого ритму, які виникають один раз на тиждень або рідше.

У таких випадках дуже доречним є використання подійного моніторування ЕКГ – запису та аналізу відносно коротких фрагментів ЕКГ протягом тривалого часу в момент виникнення симптомів аритмії. Пристроями для подійного моніторування можуть бути різноманітні ґаджети (смартфони, смарт-годинники тощо). Після реєстрації нападу аритмії ЕКГ можна швидко надіслати клініцисту, щоб визначитися з подальшою лікувальною тактикою.

Як відзначив лектор, ще однією не менш корисною опцією для виявлення аритмій, які рідко виникають, є петлеве моніторування ЕКГ. При його проведенні відбувається постійна реєстрація ЕКГ зі збереженням у пам'яті пристрою кількох останніх секунд або хвилин до початку виникнення аритмії. Прилади для подійного моніторування ЕКГ можуть здійснювати запис ЕКГ за командою (натискання кнопки), за розкладом та по тривозі. Це дозволяє своєчасно діагностувати життєво небезпечні порушення серцевого ритму та вжити необхідних лікувальних заходів.

Лікувально-діагностичні аспекти синдрому Бругада

Керівник кардіогенетичної служби університетської клініки Сконе, професор Петро Платонов (Лундський університет, Швеція) охарактеризував основні лікувально-діагностичні аспекти синдрому Бругада. Доповідач нагадав авдиторії, що синдром Бругада є причиною РСС у загальній популяції в 20% випадків за умови відсутності структурних змін серця. Це захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування, яке у вісім разів частіше зустрічається в чоловіків.

Найпоширенішим генетичним маркером синдрому Бругада є мутація натрієвого каналу SCN5A, що виявляється у 25% випадків. Проте генотипування не використовують для встановлення діагнозу, оскільки генетичну природу цього захворювання вдається визначити у невеликої кількості пацієнтів, які мають характерні зміни на ЕКГ.

Так, основним методом діагностики синдрому Бругада є саме ЕКГ, де типовими є такі зміни:

- випукла форма сегмента ST;
- його елевація більш як 1 мм у правих стандартних або «припіднятих» (до 2-го або 3-го міжреберного проміжків) грудних відведеннях (V_1 і V_2).

Це так званий патерн синдрому Бругада 1-го типу. У літературі описують також 2-й і 3-й тип ЕКГ-патерну синдрому Бругада, але діагностично значимим є тільки 1-й. Характерно, що типові зміни на ЕКГ у пацієнтів із синдромом Бругада не є стійкими. Наприклад, вони можуть індукуватися прийманням певних препаратів (як-то блокатори натрієвих каналів, аміодарон, пропафол) або виникати при підвищенні температури тіла до фебрильних цифр.

У зв'язку з цим у діагностиці синдрому Бругада важливе значення має діагностична проба із блокаторами натрієвих каналів. Уведення антиаритмічних препаратів Іс класу зумовлює появу типової ЕКГ у 80% носіїв зміненого гена SCN5A. Критеріями припинення проби є поява типової ЕКГ, загрозливих порушень серцевого ритму (фібриляції шлуночків чи шлуночкової тахікардії) або збільшення тривалості комплексу QRS 30% порівняно з вихідним.

Важливим клінічним діагностичним аспектом синдрому Бругада є наявність або відсутність синкопе. Характерними ознаками «аритмічного» синкопе є відсутність провокувального фактора, продромів, тривалість менш ніж 1 хв та швидке відновлення свідомості. Перший епізод «аритмічного» синкопе є показанням для ІКД.

Як зазначив професор Платонов, дані багатьох проспективних досліджень свідчать про те, що більш ніж 60% пацієнтів із синдромом Бругада не мають клінічної симптоматики. При цьому тільки у половини з них є типові спонтанні зміни на ЕКГ (Probst et al., 2010). При диференційній діагностиці синдрому Бругада слід пам'ятати про його фенокопії, які виявляють при ішемії міокарда, перикардиті, механічній компресії серця (як-от пухлини, гемоперикард), гіпотермії, електролітних порушеннях, гіпотиреоїдизмі (Baranchuk et al., 2012).

Важливим моментом у лікуванні синдрому Бругада є повноцінне інформування пацієнта стосовно лікарських засобів та інших факторів (гіпертермія), які можуть зумовити появу життєво загрозливих аритмій. Зокрема, корисним джерелом знань є сайт *BrugadaDrugs.org*, де наявний повний перелік медикаментів, використання яких слід уникати при синдромі Бругада. Відповідно до рекомендацій ESC 2015 р., ІКД показана у разі підтвердженого 1-го типу ЕКГ-змін, наявності в анамнезі синкопе або пережитої зупинки кровообігу.

Ознаки «шпилястого шолома» на ЕКГ

Професор Адріан Баранчук (Університет Квінс, Кінгстон, Канада) розповів про ознаки «шпилястого шолома» (spiked-helmet sign) на ЕКГ. Таку ЕКГ-картину вперше було описано L. Littmann et al. 2011 р., а названо так через схожість із прусським військовим шоломом. Виділяють наступні ЕКГ-ознаки «шпилястого шолома»: елевація ізоелектричної лінії, що передує комплексу QRS; «різка» хвиля R; випукла форма сегмента ST; негативний зубець T.

Патофізіологічні механізми виникнення таких ЕКГ-змін достеменно невідомі. Вперше ознаки «шпилястого шолома» на ЕКГ виявили у пацієнта при гострому болю у грудній клітці та черевній порожнині. Існують декілька припущень щодо патофізіологічного обґрунтування таких ЕКГ-змін (Simon et al., 2019):

1. Артефакт у результаті механічного розтягнення епідермісу, зумовленого швидким підвищенням внутрішньогрудного або внутрішньочеревного тиску.
2. Адренергічно опосередкована пролонгація реполяризації, додатково підтверджена виявленням характерних змін на ЕКГ після абляції зірчастих гангліїв.

Ознаки «шпилястого шолома» на ЕКГ можуть імітувати ознаки ГКС. Проте елевація ізоелектричної лінії перед комплексом QRS не є характерною для ГКС. Зазвичай при елевації сегмента ST внаслідок ішемії міокарда типовими є формування надалі зубця Q та інверсія зубця T.

Важливо, що ознаки «шпилястого шолома» на ЕКГ можуть з'являтися у випадках внутрішньочерепного крововиливу, сепсису, метаболічних порушень тощо. Такі зміни на ЕКГ асоційовані з високим рівнем госпітальної летальності – 6 із 8 пацієнтів помирають протягом перших 10 днів після реєстрації цих змін на ЕКГ (Littmann et al., 2011). Тому клініцистам обов'язково треба знати та пам'ятати про ознаки «шпилястого шолома» на ЕКГ, оскільки це може свідчити не лише про гостру кардіоваскулярну патологію, але й інші невідкладні стани.

Лікувально-діагностичні аспекти хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії

Професорка Вікторія Войцеховська (Ягеллонський університет, м. Краків, Польща) висвітлила основні лікувально-діагностичні аспекти хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ЛГ). Зазвичай хронічна тромбоемболічна ЛГ розвивається внаслідок гострої обтурації дистальних відділів легеневих артерій або рецидивувальної тромбоемболії. Серед інших її факторів ризику виділяють злоякісні пухлини, активний запальний процес, спленектомію, постановку центральних венозних катетерів тощо. Частота розвитку хронічної тромбоемболічної ЛГ після перенесеної гострої легеневої емболії протягом двох років становить 0,1-9,1%. При цьому від моменту появи перших симптомів до часу встановлення діагнозу в середньому проходить 14 місяців.

Діагностичний алгоритм виявлення та підтвердження діагнозу хронічної ЛГ включає:

- ЕКГ;
- ЕхоКГ;
- катетеризацію правих відділів серця;
- вентиляційно-перфузійну сцинтіграфію.

Кожний хворий із таким діагнозом потребує лікування у спеціалізованому центрі. Найефективнішим є оперативне втручання – двостороння ендартеректомія легеневих артерій. Проте оптимальним цей терапевтичний метод при хронічній тромбоемболічній ЛГ є для пацієнтів із проксимальним тромбозом ЛА. Альтернативою для інших хворих є відносно нова техніка ендоваскулярної трансдермальної ангіопластики звужених ЛА.

Відповідно до рекомендацій ESC, медикаментозне лікування хронічної тромбоемболічної ЛГ передбачає постійне приймання антикоагулянтів (*клас рекомендацій I, рівень доказовості C*), а також застосування препарату ріоцигуат – стимулятора розчинної гуанілатциклази (*клас рекомендацій I, рівень доказовості B*).

Фібромускулярна дисплазія: про що слід знати кардіологу?

Завідувачка відділення функціональної діагностики ДУ «Науково-практичний центр ендоваскулярної нейрорентгенохірургії НАМН України» (м. Київ), к. мед. н. Наталія Миколаївна Носенко детальніше зупинилася на фібромускулярній дисплазії (ФМД), зокрема важливих моментах для кардіолога. Доповідачка розпочала виступ із визначення ФМД. Так, ФМД – ідіопатичне сегментарне, неатеросклеротичне і незапальне захворювання мускулатури артеріальних стінок, що зумовлює стеноз артерій малого і середнього діаметра. Ця патологія характеризується аномальною клітинною проліферацією і спотвореною архітектонікою артеріальної стінки.

Зазвичай ФМД виявляють у жінок (80-90% випадків) віком до 50 років з АГ. У молодих пацієнтів насамперед треба виключати вторинну АГ, що передбачає застосування візуалізаційних методів дослідження. УЗД судин шиї, ниркових артерій є методом скринінгу ФМД, а підтвердити діагноз допомагає КТ-ангіографія.

Виділяють два ангіографічні типи ФМД:

- вогнищева (локальна) – може з'являтися у будь-якій частині артерії;
- мультифокальна («нитка намистин») – зазвичай виникає в середній і дистальній частинах артерії.

Найчастіше вражаються сонні та ниркові артерії, але до патологічного процесу можуть залучатися також інші артерії. Зокрема, існують наступні коронароангіографічні особливості ФМД коронарних артерій: дисекції, плавне або дистальне звуження, інтрамуральна гематома, спазм, звивистість. У таких випадках диференційний діагноз проводять з атеросклеротичним ураженням, м'язовим містком артерій, коронарним вазоспазмом, хворобою Такаясу тощо.

У 2019 р. з'явився перший консенсусний документ із діагностики і лікування ФМД. Так, для встановлення даного діагнозу необхідна наявність хоча б одного вогнищевого або мультифокального артеріального ураження. Якщо зафіксовано лише аневризму, дисекцію або звивистість артерій, цього для постановки діагнозу недостатньо.

Слід відзначити, що оперативне лікування ФМД показане за наявності великих дисекційних аневризм, у разі загрози розвитку інсульту або ж після перенесеного інсульту. Консервативна терапія передбачає обов'язкову відмову від куріння, лікування АГ, застосування антитромботичних препаратів. При цьому статинотерапію не рекомендовано.

Рідкісні патології правого шлуночка

Асистентка кафедри променевої діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького, к. мед. н. Наталя Василівна Лозинська розповіла про рідкісні патології ПШ. За словами лекторки, ізольовані вади ПШ – рідкісна патологія, коректна діагностика якої є непростим завданням. Це пов'язано з анатомічно-візуалізаційними особливостями ПШ під час проведення ЕхоКГ. На відміну від еліпсовидного ЛШ, ПШ є більш трабекулярним і має трикутну форму з парастернальної позиції по довгій осі ЛШ та серповидну форму з парастернальної позиції по короткій осі ЛШ. Також на форму ПШ впливає положення МШП, що визначається гемодинамічними показниками.

Найскладнішим для інтерпретації ультразвукових зображень є верхівковий трабекулярний міокард ПШ. Слід відзначити наявність суправентрикулярного гребня, який відділяє вхідний та вихідний тракти ПШ.

До рідкісних вад ПШ відносять двокамерний ПШ, інфундибулярний стеноз ЛА з інтактною МШП, аморфну кальцинувальну пухлину тощо. Двокамерний ПШ удвічі частіше зустрічається в чоловіків та до 90% поєднується з іншою структурною патологією серця (найчастіше з дефектом МШП та стенозом ЛА).

Виділяють два типи цієї патології ПШ:

- перший зумовлений аномальним формуванням трабекулярних тяжів, що веде до поділу порожнини ПШ на дві камери;
- другий пов'язаний із гіпертрофією вільної стінки ПШ і МШП, що спричиняє внутрішньошлуночкову обструкцію, та асоційований із супутнім дефектом МШП, який може спонтанно закритися; це веде до формування ізольованої форми двокамерного ПШ.

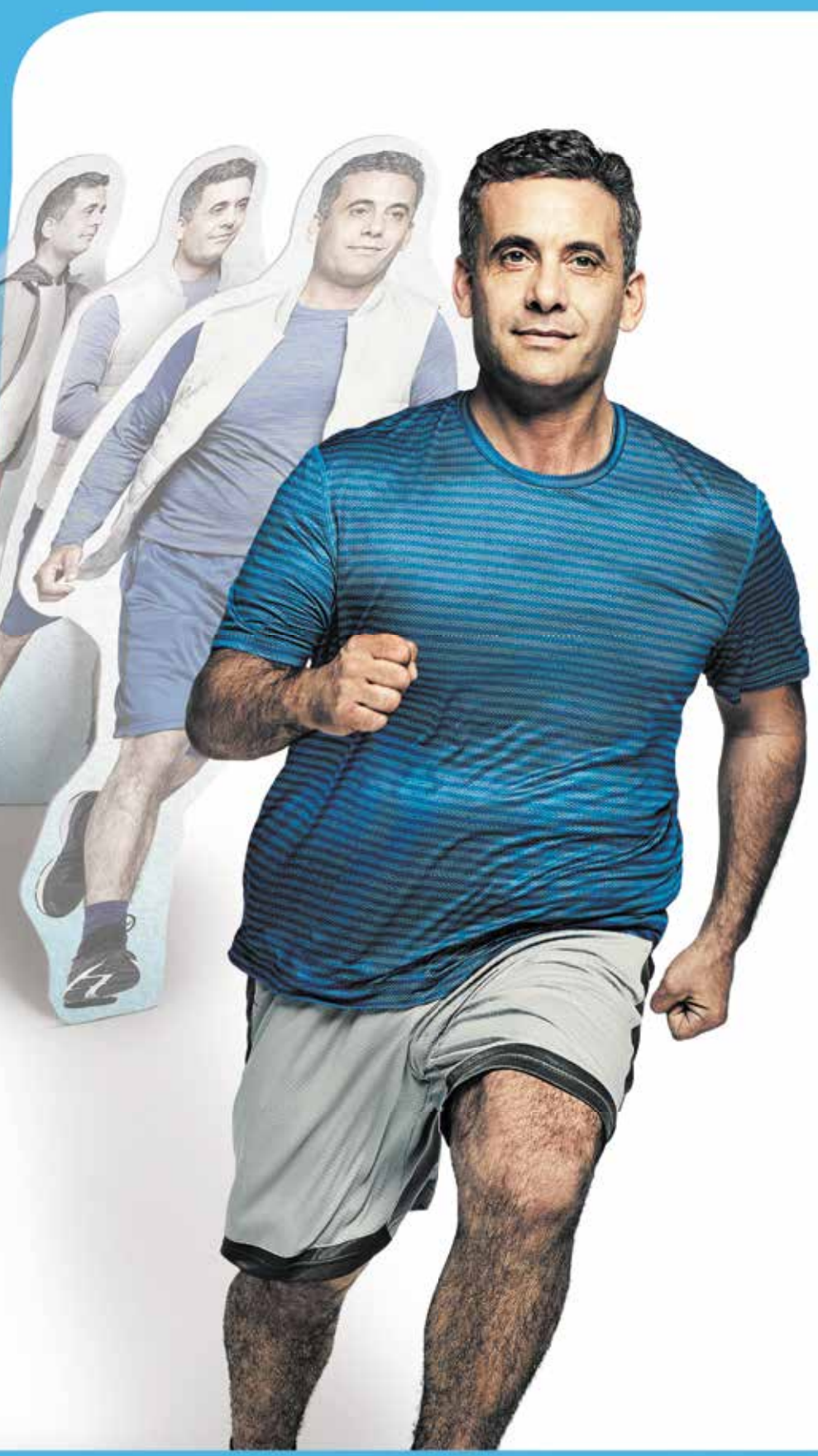
Інфундибулярний стеноз ЛА з інтактною МШП – рідкісна патологія, що становить 2-10% усіх обструктивних уражень вихідного тракту ПШ. Найчастіше стеноз зумовлений наявністю фіброзної тканини та/або гіпертрофії трабекулярних тяжів у проксимальній частині вихідного тракту на межі з вхідним трактом ПШ, що спричиняє його поділ на дві камери.

На додачу, досить рідкісною патологією є аморфна кальцинвальна пухлина, що може виникати в різних камерах серця; її розміри та форма також варіюють. Диференційну діагностику слід проводити з кальцинованими пухлинами (як-то міксоми, фіброми, туберкульоми, саркоми), тромбами та вегетаціями. Золотим стандартом її діагностики є гістопатологічне дослідження.

Даний науковий захід став чудовою нагодою для лікарів-практиків ознайомитися з важливими аспектами різноманітних рідкісних захворювань ССС від провідних вітчизняних та іноземних фахівців у галузі кардіології. Відповідно, у майбутньому ці знання можна використовувати для своєчасної діагностики та адекватного лікування пацієнтів.

Підготувала ***Людмила Онищук***

Розширення можливостей в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу:



Форксіга

(дапагліфлозин)

- Значуще зниження НьА1с[1]
- Зниження ризику ниркових подій[2,3*]
- Зниження ризику розвитку серцево-судинних подій[3,4*]

1 раз на добу[1]

Сьогодення. Заради майбутнього

Скорочення: ЦД — цукровий діабет, HbA1c — глікований гемоглобін.
*Дапагліфлозін показаний для лікування ЦД 2 типу, не показаний для лікування: надлишкової маси тіла, артеріальної гіпертензії, зниження ризику серцево-судинних та ниркових подій — дані ефекти були продемонстровані в ході клінічних досліджень.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. **2.** Wiviott et al., NEJM 2019; 380 347–357. **3.** European Heart Journal, ehz486, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486. **4.** Адаптовано із Kato et al.; Circulation. 2019 Mar 18. 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин). ***Склад:*** *діюча речовина:* дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. ***Фармакотерапевтична група.*** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01. ***Показання.*** Препарат Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; у якості монотерапії, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.* ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. ***Спосіб застосування та дози:*** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. ***Побічні реакції:*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія, що залежала від типу базової терапії, яку застосовували у кожному із досліджень. ***Особливості застосування.*** Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Якщо підозрюють гангрену Фурньє, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може призвести до помірного зниження артеріального тиску, що може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку ***Упаковка.*** По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній коробці. ***Категорія відпуску.*** За рецептом. ***Термін придатності.*** 3 роки. ***Реєстраційні посвідчення МОЗ України*** UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18.
* Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебрепортингом: https://aereporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-globalaereporting-com/ua/ua/home.html?Ukraine. Пройдіть за посиланням та дотримуйтесь інструкції.
За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.
«ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013–2020.

UA-1944 August Approved 2020

AstraZeneca

Особливості ведення пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу

Розвиток серцевої недостатності (СН) при цукровому діабеті (ЦД) суттєво перевищує ризик виникнення інших кардіоваскулярних подій. При цьому СН є найбільш актуальним ускладненням ЦД, випереджаючи усі інші причини госпіталізації пацієнтів. Нові підходи щодо лікування СН та вибору цукрознижувальної терапії було розглянуто під час науково-практичного семінару в форматі відеоконференції, що відбувся 17 березня 2021 року в межах проєкту «Сучасна та майбутня перспектива лікування серцевої недостатності».

Серцева недостатність та цукровий діабет – драматичне поєднання

Керівник відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Леонід Георгійович Воронков зазначив, що ЦД 2-го типу становить 90-95% усіх випадків ЦД та виникає через неадекватне вироблення інсуліну і відсутність належної відповіді на нього. Його наслідками є мікросудинні (ниркова недостатність, мікроангіопатія сітківки, діабетична стопа) та макросудинні ураження (атеросклероз) – ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, СН.

Близько двох третин смертей при ЦД пов'язані з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Разом з ІМ, стенокардією, гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) та вадою серця ЦД належить до основних популяційних факторів ризику розвитку СН, зокрема, суттєво збільшує імовірність її виникнення у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (Julius et al., 2004). Отже, існує клінічний зв'язок між розвитком ЦД 2-го типу та СН, механізм якого може бути як опосередкований атеросклерозом, так і таким, що не залежить від нього.

Розвиток СН – найчастіше, порівняно з іншими, серцево-судинне (СС) ускладнення у пацієнтів із ЦД та нирковою дисфункцією (Jhund et al., 2015). Вочевидь, ЦД є потужним чинником виникнення СН. Щодо вже діагностованої хронічної СН (ХСН) із супутнім ЦД 2-го типу, за даними багатоцентрових досліджень, частка осіб із ЦД серед хворих на ХСН становить 20-35% (Bartnik et al., 2003).

ЦД спричиняє розвиток ХСН і обтяжує її прогноз. Існують специфічні патофізіологічні механізми, які:

- власне притаманні ЦД – гіперглікемія, висока концентрація жирних кислот у плазмі, мікроваскулярне запалення / ішемія, діабетична нейропатія;
- власне притаманні СН – ішемія, рубцевий кардіосклероз, гіпертрофія міокарда, систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ);
- спільні для СН та ЦД – макроангіопатія, інсулінорезистентність, системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, активація РААС, САС, дисфункція мітохондрій, реактивний фіброз, апоптоз кардіоміоцитів, периферична міопатія, діастолічна дисфункція ЛШ, нефропатія.

Таким чином, СН та ЦД 2-го типу характеризуються подібністю та взаємопотенціюванням багатьох патогенетичних механізмів. Розвиток СН є найчастішим із СС-ускладнень, притаманних ЦД 2-го типу, особливо у разі ниркової дисфункції. У пацієнтів із діагностованою СН наявність ЦД є потужним предиктором ризику смерті та госпіталізації з приводу декомпенсації.

Зміна погляду на вибір цукрознижувальної терапії: що стало передумовою?

Керівниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Любов Костянтинівна Соколова зауважила, що до 2018 р. зберігався переважно глюкоцентричний підхід до ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу. Тобто метою лікування глікемії було досягнення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1C}) <7%. У дослідженні ACCORD (2008) хворих прагнули дуже швидко та агресивно компенсувати, оскільки вважалося, що чим нижчий HbA_{1C}, тим менша ймовірність прогресування серцевої патології. Однак такий підхід не виправдав сподівань.

Сьогодні препарати сульфонілсечовини та метформін залишаються базовими у лікуванні ЦД 2-го типу, оскільки є найефективнішими щодо зниження гіперглікемії. Але останнім часом з'явилися цукрознижувальні засоби, які викликають інтерес лікарів через кардіопротективні можливості, а саме агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2).

Тож унаслідок проведення досліджень із препаратами груп іНЗКТГ-2 і арГПП-1 ведення осіб із ЦД 2-го типу здійснюється з урахуванням СС-ризиків, – відбулася зміна підходу до лікування від глюкоцентричного до кардіо-ренально-метаболічного фокусу. Таким чином, якщо у пацієнта є кардіологічна або ренальна патологія, слід обирати метаболічні препарати, що здатні впливати на кардіоренальні ризики.

Дапагліфлозин – перший представник класу іНЗКТГ-2 для лікування ЦД 2-го типу, був відкритий 2001 р. Препарат блокує реабсорбцію глюкози у проксимальних канальцях, що приводить до глюкозурії та зміни декількох факторів ризику. Застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг сприяє 0,89% зниженню HbA_{1C} від базового рівня на 24-му тижні та втраті ваги на 3 кг. Також розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) залишається стабільною до чотирьох років.

За даними метааналізу 21 дослідження IIb/III фази (n=9339), дапагліфлозин зменшує СС-ускладнення та госпіталізації з приводу СН (Sommersson et al., 2016). На додачу, своєчасне призначення іНЗКТГ-2 запобігає атеросклеротичним ССЗ (Wiviott et al., 2018).

Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) щодо вибору цукрознижувальної терапії за наявності атеросклеротичного ССЗ, СН або хронічної хвороби нирок, першою лінією терапії є метформін та модифікація стилю життя. Незалежно від вихідного рівня HbA_{1C} чи індивідуальної мети, за наявності факторів СС-ризику слід призначати іНЗКТГ-2 або агГПП-1, оскільки вони впливають не на глікемію як таку, а на СС-прогноз (ADA, 2018). Якщо у пацієнта із ЦД 2-го типу наявна СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ), іНЗКТГ-2 застосовують незалежно від рівня HbA_{1C} (ADA, 2021).

Дапагліфлозин – перший цукрознижувальний препарат, схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) 2019 р. для зниження ризику розвитку госпіталізацій із приводу СН в осіб із ЦД 2-го типу, множинними факторами ризику та підтвердженими ССЗ.

Вивчення впливу дапагліфлозину на СН продемонструвало зниження смерті та госпіталізацій у хворих на СН незалежно від того, чи мали вони ЦД, чи ні. І навіть більше – в осіб без порушень вуглеводного обміну препарат діяв ще краще, ніж у пацієнтів із ЦД 2-го типу (McMurray et al., 2019).

Отже, можна дійти висновків, що:

- при ЦД без СС-факторів ризику іНЗКТГ-2 призначають як цукрознижувальні засоби;
- якщо є множинні чинники ризику, встановлені ССЗ, СН або хронічна хвороба нирок, використання іНЗКТГ-2 дозволяє впливати на профілактику та/або прогноз незалежно від наявності ЦД.

Вивчення іНЗКТГ-2 та зміна парадигми лікування СН

Завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Олександр Миколайович Пархоменко підкреслив, що зміна парадигми лікування СН відбулася через проведені рандомізовані клінічні дослідження. Національні та інтернаціональні як ендокринологічні, так і кардіологічні асоціації рекомендують іНЗКТГ-2 для застосування у пацієнтів із ЦД 2-го типу та СН. Зокрема, відповідно до настанови Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) щодо ведення осіб із ЦД, предіабетом та ССЗ, рекомендовано використовувати іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин) хворим на ЦД для зниження ризику госпіталізацій із приводу СН (*I, A*).

Канадське кардіологічне товариство (CCS) вважає за доцільне призначати іНЗКТГ-2 пацієнтам із ЦД 2-го типу та атеросклеротичним ССЗ для зменшення госпіталізацій внаслідок СН та смертності. При цьому дапагліфлозин додатково рекомендований для застосування (CCS, 2020):

- хворим віком >50 років, що мають ЦД 2-го типу, із факторами ризику ССЗ для зниження госпіталізацій через СН та смертності;
- пацієнтам із легким та середнім ступенем тяжкості СН унаслідок зниженої ФВ ЛШ (40%) з/без супутнього ЦД 2-го типу для поліпшення симптомів та якості життя, а також зниження частоти госпіталізацій та СС-смерті.

Позитивний вплив іНЗКТГ-2 було продемонстровано в низці масштабних досліджень, причому відзначено подібність отриманих результатів, а саме запобігання госпіталізаціям із приводу СН та зменшення їх кількості на 30-35%. За даними метааналізу, наявний достовірний клінічний ефект іНЗКТГ-2 у хворих, які вже мали ознаки СН (Castellana et al., 2020).

У субаналізі випробування DECLARE-TIMI 58 щодо впливу дапагліфлозину на СС-події у пацієнтів із ЦД 2-го типу та СН із ФВ 45% було показане достовірне зниження комбінованої кінцевої точки на 30% (СС-смерть та госпіталізація із приводу СН). Також субаналіз дослідження з вивчення дапагліфлозину щодо СС-ускладнень в осіб із ЦД 2-го типу залежно від ІМ в анамнезі продемонстрував, що комбінована кінцева точка, а саме великі несприятливі серцеві події, як-от СС-смерть, ІМ та інсульт, спостерігалися на 16% рідше у хворих, які перенесли ІМ. Натомість частота летальних випадків чи госпіталізацій унаслідок СН знизилася на 15-20% у хворих без ІМ в анамнезі (Wiviott et al., 2019). Це обґрунтовує застосування дапагліфлозину в пацієнтів як високого, так і невисокого ризику.

У дослідженні DAPA-HF вивчали вплив дапагліфлозину на СС-події в осіб із ЦД 2-го типу або без нього у хворих зі зниженою ФВ (≤40%) та рШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2. Пацієнти були рандомізовані у групи 10 мг дапагліфлозину + стандартна терапія (n=2373) та плацебо + стандартна терапія (n=2371). Було показано, що дапагліфлозин на 26% зменшує розвиток первинної комбінованої кінцевої точки (СС-смерть, госпіталізація із приводу СН, ургентне звернення по допомогу через СН). При цьому час до зниження ризику її виникнення становив 28 днів (McMurray et al., 2019).

Таким чином, іНЗКТГ-2 можуть попереджати розвиток СН та покращувати перебіг вже наявної СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Таблетована терапія СН зі зниженою ФЛ ЛШ зменшує імовірність СС-смерті та госпіталізацій унаслідок СН.

Клінічний випадок

Старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Ярослав Михайлович Лутай представив до уваги слухачів клінічний випадок. ***Пацієнт Ю., 69 років.*** Скарги на посилення задишки, слабкість, пастозність гомілок, зменшення ефекту діуретичної терапії протягом 2-3 тижнів.

Анамнез. Ішемічна хвороба серця: лютий 2002 р. – Q-ІМ задньої стінки ЛШ, ургентне стентування правої коронарної артерії; 2006 р. – аортокоронарне шунтування (АКШ) та протезування мітрального клапана; 2012 р. – абляція із приводу фібриляції передсердь (ФП) / тріпотіння передсердь.

Діагноз. ЦД 2-го типу (2015 р.), дисліпідемія, АГ.

Обстеження. К* – 5,1 ммоль/л, креатинін – 148 мкмоль/л (ШКФ – 41 мл/хв/1,73 м^2), глюкоза – 7,0 ммоль/л, HbA_{1C} – 6,9%, гемоглобін – 124 г/л, міжнародне нормалізоване відношення – 2,8, сечова кислота – 475 мкмоль/л. Артеріальний тиск (АТ) – 105/76 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) – 72/хв. Електрокардіографія: блокада правої ніжки пучка Гіса, ознаки перенесеного ІМ. Ехокардіографія: ФВ – 37,5%, ліве передсердя – 5,1 см.

Лікування. Хворий приймає 40 мг соталолу 3 р/добу, 80 мг/добу валсартану, 20 мг/добу розувастатину, 5 мг/добу варфарину, 25 мг/добу еплеренону, 10 мг торасеміду 2 р/тиждень, 1000 мг/добу метформіну. Для покращення його стану та зменшення поточної симптоматики розглядали можливість переходу з валсартану на сакубітрил/валсартан, а також додаткове призначення іНЗКТГ-2. Зважаючи на низький рівень АТ у хворого, вибір було зроблено на користь іНЗКТГ-2, а саме дапагліфлозину, який за даними клінічних досліджень не тільки попереджає прогресування СН, але й, на відміну від інших іНЗКТГ-2, достовірно знижує вірогідність смерті від усіх причин у пацієнтів із СН та зниженою ФВ ЛШ.

Відповідно до субаналізу результатів дослідження DAPA-HF за участю 1205 пацієнтів із САТ <110 мм рт. ст.), на тлі лікування дапагліфлозином спостерігалося навіть деяке підвищення систолічного АТ від 2 до 5 мм рт. ст. (починаючи з 2 тижнів терапії до 8 місяців). Отже, іНЗКТГ-2 мають переваги над іншими препаратами, оскільки не знижують АТ (Serenelli et al., 2020).

Слід відзначити також унікальний діуретичний ефект іНЗКТГ-2, оскільки вони селективно зменшують кількість рідини у тканинах із мінімальними змінами об'єму крові, не спричиняють контрегуляторної активації РААС, не викликають гіпокаліємії, підвищення сечової кислоти та гіперглікемічного ефекту, а також покращують функцію нирок (Hallow et al., 2018; Heerspink et al., 2020).

Таким чином, у пацієнта Ю. метформін було замінено на дапагліфлозин, який має значну доказову базу, знижує рівень смертності, попереджає ФП, не впливає на рівень АТ та покращує якість життя пацієнтів із СН (Wiviott et al., 2019; Kosiborod et al., 2020)

Як зауважила Л.К. Соколова, метформін є базовим препаратом для лікування ЦД 2-го типу. Відомо, що пацієнти, які приймають метформін та мають стабільну СН, відрізняються кращим прогнозом порівняно з тими, хто його не застосовує. Тому з позиції ендокринолога краще залишити метформін у дозі 1000 мг/добу, але також призначити дапагліфлозин.

Коментуючи відповідь пацієнта Ю. на лікування і, зокрема, його показник HbA_{1C}, Я.М. Лутай зазначив, що призначення дапагліфлозину значно поліпшило симптоматику СН та знизило потребу в діуретичній терапії (діуретики 1 р/2 тижні). Рівень HbA_{1C} на тлі відміни метформіну майже не змінився (у межах 6,5-7,0).

Наразі чоловік хворіє на COVID-19, тож постає питання щодо гіпоглікемічної терапії та іНЗКТГ-2. За словами Любові Костянтинівни, на сьогодні не існує рекомендацій із цього приводу. На тлі коронавірусної інфекції можливе ураження міокарда та ниркової тканини, яке має характер неспецифічного вторинного запалення, тому використання дапагліфлозину теоретично може відігравати протекторну функцію. Якщо немає симптомів дегідратації, пацієнт здатний проковтнути таблетку та не перебуває на інтенсивній протиковідній терапії, лікування іНЗКТГ-2 варто продовжувати з метою запобігання прогресуванню СН.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Фабразим®

1 мг/кг/кожні 2 тижні

10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результат десятирічної ферментнозамісної терапії з використанням агалсидази бета у пацієнтів із хворобою Фабрі[1]:

- У **81%** пацієнтів (42/52) **не було жодних серйозних побічних реакцій*** протягом інтервалу лікування
- **94%** пацієнтів (49/52) залишилися **живими** наприкінці періоду дослідження
- Найкращий ефект від лікування одержали пацієнти, які розпочали його **раніше** і з **меншим ураженням** нирок

Фабразим®
агалсидаза бета

SANOFI GENZYME

Інформація про лікарський засіб Фабразим®
Склад: діюча речовина: агалсидаза бета. Допоміжні речовини: манніт (Е 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат. Лікарська форма. Порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій. Показання. Фабразим® призначають для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А). Протипоказання. Небезпечна для життя підвищена чутливість (анафілактична реакція) до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії з іншими препаратами та впливу на обмін речовин in vitro не проводились. Несумісність з іншими лікарськими засобами. Через відсутність досліджень на сумісність з іншими препаратами не можна змішувати і вводити Фабразим® разом з іншими лікарськими засобами. Особливості застосування. Імуногенність. Через те що агалсидаза бета (r-hoGAL) є рекомбінантним білком, можливий розвиток антитіл імуноглобуліну G у пацієнтів з низькою або відсутньою ферментною активністю. Реакції, пов'язані з інфузіями. У пацієнтів з антитілами до агалсидази бета більша вірогідність виникнення реакції, пов'язаної з введенням препарату, що проявляється будь-якою побічною реакцією в день введення препарату. Реакції гіперчутливості. Можливі прояви алергічної реакції через підвищену чутливість до компонентів препарату, який є протеїновим продуктом, що вводиться внутрішньовенним шляхом. Застосування в період вагітності або годування груддю. Вагітність. Дані про застосування агалсидази бета вагітним жінкам відсутні. Годування груддю. Агалсидаза бета може виводитись разом з грудним молоком. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Препарат Фабразим® може виявляти невеликий вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами, який проявляється в день прийому препарату і пов'язаний із можливим виникненням запаморочення, сонливості, вертиго і синкопе. Спосіб застосування та дози. Лікування Фабразим® слід проводити під наглядом терапевта, який має досвід у лікуванні хвороби Фабрі або інших спадкових хвороб обміну речовин. Дозування. Рекомендована доза Фабразим® становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на два тижні. Передозування. Випадки передозування невідомі. Побічні реакції. До небажаних явищ, які виникають дуже часто, належать озноб, пірексія, відчуття холоду, кудота, блювання, головний біль та парестезія. У 67 % пацієнтів виникала хоча б одна небажана реакція, пов'язана із інфузією. У період постмаркетингового спостереження були повідомлення про виникнення анафілактоїдних реакцій.
Інформація надана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 673 від 18.03.2020.
Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників

* Хронічний діаліз, трансплантація нирки, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серйозні ураження серця, інсульт, смерть.

[1] Germain D, et al. J Med Genetics. 2015;52(5):353-358.
MAT-UA-2001060
14.12.2020

Всі права на зміст матеріалу (включно з правами на фотозображення) захищені та належать Genzyme Corporation.
Даний матеріал підготовлено на основі матеріалу SAGLB.FABR.17.01.0057a(1)

Хвороба Фабрі: основні аспекти та кардіологічні прояви

За матеріалами XI Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України» (19-21 травня 2021 року)

Хвороба Фабрі (ХФ) – спадкове гетерогенне та мультисистемне прогресуюче захворювання, для якого характерні кардіальні, ниркові, неврологічні та інші прояви, а очікувана тривалість життя пацієнтів є значно меншою порівняно із загальною популяцією. Незважаючи на доступні методи лікування та підтримуючу терапію, ураження серця має суттєвий прогностичний вплив, оскільки є основною причиною смерті при даній патології. Про особливості перебігу, діагностики та лікування ХФ розповідає наукова співробітниця ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені Миколи Амосова» НАМН України, к. мед. н. Лідія Олександрівна Невмержицька.

Епідеміологія та патогенез

Л.О. Невмержицька зауважила, що ХФ є лізосомною хворобою накопичення, яку вперше описали В. Андерсен та Й. Фабрі 1898 р. незалежно один від одного. Поширеність хвороби, яка має Х-зчеплений тип успадкування, становить 1:40 000-1:117 000 серед чоловіків та 1:20 000 серед жінок (Vardarli et al., 2020).

У чоловіків зазвичай розвивається більше симптомів, які є серйознішими, ніж у жінок (Yuasa et al., 2017). У жіночій популяції часто зустрічається некласична форма з менш вираженими клінічними проявами, хоча ХФ може перебігати не менш тяжко, ніж у чоловіків, для яких характерна класична форма хвороби.

Причиною виникнення захворювання є мутації у гені GLA на довгому плечі хромосоми Xq22.1, що спричиняють недостатність α-галактозидази А та накопичення субстрату – нейтральних глікосфінголіпідів, переважно глоботріаозилцерамідів (GL-3), у лізосомах різних клітин (Kubo, 2017). Останнє є основною рушійною силою прогресування ХФ. Залежно від того, де саме накопичується субстрат (кардіоміоцити, нейрони, подоцити, ендотеліоцити тощо), страждають відповідні органи (серце, нирки, кровоносні судини, ганглії вегетативної нервової системи, потові залози).

До групи ризику при ХФ відносять осіб, що перенесли інсульт у молодому віці, пацієнтів з ідіопатичною гіпертрофічною кардіоміопатією та термінальною стадією хронічної хвороби нирок неясного ґенезу.

Клінічні прояви

Клінічними проявами ХФ у дітей можуть бути затримка росту, психологічні особливості, ангіокератоми, помутніння рогівки, порушення з боку нирок, гіпогідроз, втрата слуху, шлунково-кишкові розлади, такі як персистувальний біль у животі, що не купується традиційними терапевтичними засобами (Ellaway, 2016). Натомість ураження нервової системи (периферична невропатія) та серця – аритмії, порушення провідності, клапанна дисфункція, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) – зустрічаються рідше, ніж у дорослих.

За словами доповідачки, клінічна картина захворювання у дорослих схожа на таку, як у дітей, але на перший план виходять тяжчі симптоми, зокрема кардіальні:

- аритмії;
- порушення провідності;
- ГЛШ;
- інфаркт міокарда (ІМ);
- серцева недостатність (СН);
- раптова смерть.

Проявами ранньої маніфестації ХФ у дорослому віці можуть бути інсульти, транзиторні ішемічні атаки. Також зустрічаються стомлюваність, депресія, помутніння рогівки, ниркові ускладнення, порушення слуху, моторики ШКТ, периферична нейропатія, ангіокератоми та гіпогідроз (Chan, Adam, 2018).

Через поліморфізм клінічної симптоматики у пацієнтів із ХФ часто помилково діагностують ревматоїдний або ювенільний артрит, фіброміалгію, розсіяний склероз, хронічну переміжну демієлінізувальну поліневропатію, синдром Рейно, системний червоний вовчак, гострий апендицит, петехії, васкуліт, кардит тощо.

Кардіальні прояви

Відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2014), ХФ є однією із причин гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП) – у 0,5-1% випадків серед осіб віком від 35-40 років. За даними метааналізу 20 досліджень зі скринінгом ХФ, ГКМП зустрічається у 0,9-3,9% жінок та 1,1-11,8% чоловіків. Поширеність ХФ залежно від дебюту ГКМП у чоловіків становить 6,3% при ГКМП, діагностованій у віці >40 років, 1,4% – у менш ніж 40 років та 12% у жінок із пізно діагностованим ГКМП (середній вік – 50 років). Отже, ГКМП є «червоним прапорцем», що свідчить про необхідність скринінгу на ХФ.

Кардіальні прояви зумовлюють найбільшу летальність: серцево-судинна патологія є причиною смерті у 40% чоловіків (середній вік – 55,5 років) та 41,7% жінок (середній вік – 66 років).

Без діагностики та контролю перебігу ХФ скорочує тривалість життя на 15 років у жінок та на 20 років у чоловіків (Waldek et al., 2009). Прогресування захворювання залежить від віку та початку терапії. Лекторка наголосила: що раніше буде встановлено діагноз та розпочато лікування, то кращим буде прогноз.

Найчастішим кардіальним явищем є ГЛШ >12 мм, встановлена на підставі даних ехокардіографії (ЕхоКГ), та аритмії (рис. 1). При цьому ураження серця може бути єдиним проявом ХФ (Ommen et al., 2003). ГЛШ призводить до розвитку діастолічної дисфункції та СН, порушення провідності й аритмії, таких як подовження інтервалу PR, синдром слабкості синусового вузла, атріовентрикулярної блокади, фібриляції передсердь, шлуночкової тахікардії, раптової смерті.

Також з-поміж ускладнень із боку серця зустрічаються зниження толерантності до фізичних навантажень, стенокардія, ІМ, недостатність мітрального та аортального клапанів, розширення кореня аорти (Azevedo et al., 2021).

Під час магнітно-резонансної томографії серця у пацієнта із ХФ типовими є виявлення замісного фіброзу базальної та задньолатеральної стінки ЛШ, трансмуральне ураження, потовщення стінки.

Поширеність кардіальних симптомів при ХФ залежить від наявності гіпертрофії ЛШ: чим вона більша, тим виразніші симптоми, зокрема задишка/СН, стенокардія, аритмія. Своєю чергою ураження серця на пізніх стадіях і фіброз можуть призвести до розвитку небезпечних для життя серцевих аритмій, включно зі злоякісною шлуночковою тахіаритмією і ФП. Серед 593 пацієнтів віком <18 років з електрокардіографічними даними, які є у Реєстрі Фабрі, синусова брадикардія (при частоті серцевих скорочень <60 уд./хв) була найчастішою аритмією (12,3%).

Варто зауважити, що застосування аміодарону при ХФ потребує обережності. Аміодарон – хімічна субстанція, яка має спорідненість до лізосом, зменшує їх pH та активність ферментів, що призводить до зміни клітинної морфології. У деяких випадках використання аміодарону в осіб із ХФ може спричинити розвиток гострої СН (Fine et al., 2019).

Діагностика

Для підтвердження діагнозу ХФ використовують метод сухої плями крові (DBS) для наступної ферментної та ДНК-діагностики (при зниженні активності ферменту). Скринінгу потребують усі пацієнти, що мають ГЛШ ≥12 мм, різного виду аритмії та додаткові симптоми, особливо, якщо це хворі молодого віку. **Діагностика є безкоштовною для пацієнта – усі витрати, включно з логістикою зразків до лабораторії ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories в Австрії, покриває компанія «Санофі-Авентіс Україна»**.

Лікування

Для лікування ХФ застосовують ферментнозамісну терапію (ФЗТ), основним принципом якої є відновлення активності ферменту до рівня, достатнього для розщеплення накопиченого субстрату в тканинах органів. Таким чином ФЗТ запобігає, стабілізує або гальмує прогресуючі відхилення у функціонуванні цих органів до настання незворотних наслідків.

На фармацевтичному ринку наявні два рекомбінантні ферментні препарати – агалсидаза альфа (рекомендоване дозування – 0,2 мг/кг) та агалсидаза бета (1,0 мг/кг) для внутрішньовенного (в/в) введення кожні два тижні. Вони є ідентичними за послідовністю амінокислот, при цьому агалсидаза бета має більше монозних груп, а отже – кращу спорідненість до рецепторів, що позначається на ефективності препарату.

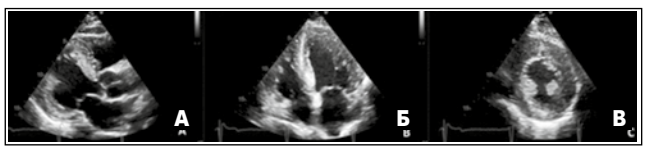


Рис. 1. ГЛШ, вторинна щодо ХФ: трансторакальна ЕхоКГ 70-річного пацієнта, що демонструє тяжкий симетричний рівень ГЛШ із виразними папілярними м'язами у парастернальному довговісному (А), чотирикамерному (Б) і коротковісному (В) виглядах

Примітки: Адаптовано за Azevedo et al., 2021.

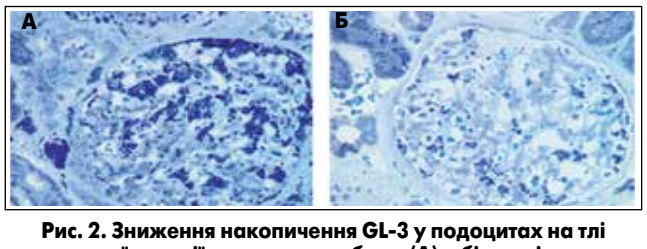


Рис. 2. Зниження накопичення GL-3 у подоцитах на тлі тривалої терапії агалсидазою бета: (А) у біоптаті нирки до лікування наявні темні гранули у подоциті; (Б) зменшення включень GL-3 після 54 місяців застосування препарату

Примітки: Адаптовано за Germain et al., 2007.

У порівняльному дослідженні ефективності агалсидази бета та агалсидази альфа було показано, що, хоча у групі агалсидази бета було майже удвічі більше осіб із класичною формою ХФ (із тяжчим перебігом) та менше пацієнтів, які почали лікування у дитячому віці, вона сприяла зниженню рівня GL-3 у клітинах-мішенях. На тлі терапії агалсидазою бета було відзначено вищий рівень покращення біохімічних показників та зниження маси ЛШ (Arends et al., 2018).

У пацієнтів, що мали перейти з агалсидази бета на агалсидазу альфа або зменшити дози агалсидази бета через проблеми з поставками препарату, протягом першого року знизився кліренс креатиніну та погіршилася функція нирок. Натомість при переході на лікування агалсидазою бета відзначалося її поліпшення. Аналогічна ситуація спостерігалася через один рік із накопиченням субстрату GL-3 у пацієнтів, що перейшли на агалсидазу альфа, тоді як ще через рік після повернення до терапії агалсидазою бета кількість субстрату зменшилася (Weidemann et al., 2014).

ФЗТ агалсидазою бета

Агалсидаза бета (препарат **Фабразим®***) – рекомбінантна форма α-галактозидази А людини, яку виробляють на основі рекомбінантної ДНК із використанням культур клітин ссавців, а саме клітин яєчника китайського хом'яка. Послідовність амінокислот рекомбінантної форми, як і нуклеотидів, що її кодує, є повністю ідентичною природній α-галактозидазі А.

Рекомендована доза агалсидази бета становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом в/в інфузії один раз на два тижні. Початкова швидкість інфузії (максимальна – 0,25 мг/хв) може поступово підвищуватися залежно від переносимості препарату пацієнтом. Після в/в ін'єкції агалсидаза бета миттєво виводиться із кровообігу та переноситься крізь судинні ендотеліальні й паренхімні клітини до лізосом, можливо, за допомогою фосфату манози-6, манози та асіалоглікопротеїнових рецепторів. Тобто препарат не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Застосування агалсидази бета в/в є ефективним та добре переноситься пацієнтами із ХФ. За результатами дослідження III фази, агалсидаза бета сприяє зниженню рівня GL-3 у клітинах-мішенях та запобігає його повторному накопиченню. Також агалсидаза бета забезпечує значний терапевтичний ефект за рахунок зниження ризику серйозних клінічних подій (Keating, Simpson, 2012).

Ефективність застосування ФЗТ агалсидазою бета у чоловіків та жінок є приблизно однаковою. Через наявність у жінок залишкової активності ферменту в них рідше формуються антитіла до препарату. Виникнення антитіл виникає протягом трьох місяців після початку терапії. Для 50% пацієнтів з антитілами характерний розвиток асоційованих з інфузією реакцій, переважно ознобу й гарячки. Згодом титр антитіл перестає наростати та знижується (або навіть вони зникають). У невеликої кількості хворих можуть розвиватися реакції гіперчутливості.

Лікування у педіатричних пацієнтів проводять у тій самій дозі препарату, що й у дорослих – 1,0 мг/кг кожні два тижні. У дітей терапія зменшує біль, гастроінтестинальні проблеми, число днів невідвідування школи, а також поліпшує якість життя.

Лідія Олександрівна зазначила, що **препарат Фабразим® показаний для застосування пацієнтам із підтвердженим діагнозом ХФ, зокрема він (Germain et al., 2007; Azevedo et al., 2021):**

- **знижує ризик серйозних ускладнень захворювання;**
- **сприяє стабілізації функції нирок (рис. 2);**
- **зумовлює регресію ГЛШ;**
- **покращує функцію міокарда;**
- **зменшує біль;**
- **підвищує кліренс GL-3 із ключових місць накопичення;**
- **поліпшує якість життя.**

За даними досліджень, лікування агалсидазою бета зменшує гіпертрофію міокарда, покращує серцеву функцію, підвищує толерантність до фізичного навантаження. Тяжкість початкової гіпертрофії та фіброзу визначає результат терапії (Arends et al., 2018).

За відсутності потовщення стінки ЛШ на вихідному рівні <11,5 мм застосування ФЗТ допомагає запобігати розвитку гіпертрофії. При помірному збільшенні товщини стінки ЛШ на початку терапії (11,5-13,5 мм) протягом перших років використання спостерігається регрес гіпертрофії та повернення стінки ЛШ до норми. При тяжкій ГКМП на вихідному рівні >13,5 мм упродовж перших років лікування має місце незначний її регрес, та стінка ЛШ залишається збільшеною.

Таким чином, Фабразим® – оптимальний препарат для застосування у пацієнтів із ХФ. Пацієнти із гіпертрофією ЛШ ≥12 мм, різними видами аритмій неясного ґенезу та серцевою недостатністю, інфарктами, транзиторними ішемічними атаками та іншими клінічними проявами, особливо у молодому віці, потребують проведення скринінгу на дане рідкісне захворювання.

Підготувала ***Олександра Демецька***

** Лікарський засіб Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 673 від 18.03.2020.*

Ведення пацієнток із кардіоміопатією або серцевою недостатністю до, під час та після вагітності

Цьогоріч дослідницька група із перипартальної кардіоміопатії Асоціації серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) розробила позиційний документ, присвячений діагностиці та лікуванню кардіоміопатії або контролю ризику серцевої недостатності (СН) у жінок, які планують завагітніти або терапії СН під час чи після вагітності. Окрім того, було узагальнено сучасні знання про патофізіологічні механізми, клінічну картину, діагностику та стратифікацію ризику за даних станів. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього матеріалу, опублікованого в European Journal of Heart Failure (doi:10.1002/ejhf.2133).

Поширеність та етіологія

Кількість вагітних із серцево-судинними патологіями збільшується, що зумовлює значне зростання захворюваності та смертності через СН, частоти тромбоемболічних подій та аритмій під час і після пологів (Regitz-Zagrosek et al., 2018). Завдяки досягненням в галузі генетичного тестування все більше чоловіків та жінок, що мають пов'язану з кардіоміопатією та СН мутацію, звертаються до лікаря за консультацією до зачаття (Seferovic et al., 2019). Також пацієнтки із кардіотоксичною терапією в анамнезі (наприклад, при злоякісних патологіях), але без СН до вагітності потребують надання спеціальних рекомендацій та стратифікації ризику. На жаль, чітких вказівок щодо консультування таких хворих до, під час або після вагітності бракує.

Етіологія кардіоміопатій, що виникають вперше на тлі вагітності, різноманітна. У жінок важливо приділяти кардіоміопатіям пильну увагу, оскільки вони можуть спричинити тяжкі ускладнення, що призводять до високої захворюваності та смертності під час вагітності та у найближчому післяпологовому періоді. Пацієнтки з гетерогенними формами кардіоміопатій часто мають аритмії, які потребують специфічного лікування, включно з апаратною терапією. Жінкам із підтвердженою кардіоміопатією або СН *de novo* під час чи після вагітності часто необхідне продовження медикаментозного лікування, що може мати негативний вплив на плід. Тож адекватна терапія і точна інформація про дію ліків на плід мають вирішальне значення.

Під час вагітності можуть розвиватися надзвичайні клінічні ситуації на тлі артеріальної гіпертензії (АГ) з підвищеним ризиком для плода, зокрема набряк легень при нижчому рівні артеріального тиску. Лікування АГ може запобігти прогресуванню СН та зменшити ймовірність ускладнень для матері та плода (Regitz-Zagrosek et al., 2018).

Патофізіологія

У нещодавніх дослідженнях було підтверджено зв'язок вагітності з моделлю стресу, що може виявити генетичну та/або набуту кардіоміопатію (Mazzarotto et al., 2020; Pfeffer et al., 2019). У цих жінок до вагітності симптоми були відсутні, але розвинулися СН та аритмії під час або після вагітності через перевантаження міокарда об'ємом та гуморальний стрес. Окрім того, важливу роль відіграють метаболічні фактори. За фізіологічних умов ліпідний обмін у матері посилюється протягом останнього триместру вагітності та нормалізується після пологів (Hoes et al., 2020).

Вагітність також може бути провокувальним фактором для розвитку кардіоміопатії з пізнім початком після лікування кардіотоксичного раку. Жінки з кардіотоксичністю, спричиненою хіміотерапією, мають вищий ризик розвитку СН під час вагітності (Liu et al., 2018). На додаток, раніше проведене лікування кардіотоксичного раку може призвести до розвитку перипартальної кардіоміопатії (ППКМ), навіть за відсутності дисфункції ЛШ, відразу після терапії (Haghikia et al., 2013).

Діагностика

Пацієнтки з несподіваними фенотиповими ознаками кардіоміопатії до та після вагітності потребують додаткового обстеження. Відповідно до сучасних рекомендацій, зазвичай воно базується на магнітно-резонансній томографії серця (Seferovic et al., 2019). У випадках клінічної невизначеності та диференціальної діагностики корисною може бути ендомікардіальна біопсія. Наприклад, такий клінічний сценарій можливий у разі підозри на післяпологову кардіоміопатію у пацієнток, які не відновлюються належним чином із плином часу.

Лікування гострої СН у пацієнток під час вагітності або після пологів

Якщо у вагітної розвинулася гостра СН, негайне направлення до відділення інтенсивної терапії та оцінка тяжкості СН і стану плода мають вирішальне значення. На додаток до електрокардіограми (ЕКГ) та аналізів крові, зокрема визначення рівня натрійуретичних пептидів (НП), рекомендоване проведення термінової ехокардіографії (ЕхоКГ) для виявлення ліво- та/або правобічної СН, недостатності клапана тощо. Алгоритм лікування для забезпечення швидкої діагностики, прийняття належних клінічних рішень та призначення оптимальної терапії представлений на рисунку 1 (Bauersachs et al., 2019). Також важливим є залучення мультидисциплінарної команди до терапевтичного процесу. Якщо можлива стабілізація стану пацієнтки, пологи можуть бути відстрочені, особливо з метою уникнення екстремальної недоношеності.

Жінок із кардіогенним шоком (КШ) чи тяжкою формою гострої СН, які потребують застосування інотропів або вазопресорів, слід ургентно перевести до спеціалізованого центру, здатного забезпечити механічну підтримку кровообігу (МПК) та допоміжними пристроями для шлуночків (Bauersachs et al., 2016). У таких пацієнток необхідно розглянути можливість термінових пологів шляхом кесаревого розтину (незалежно від строку вагітності) за наявності МПК. Жінки із ППКМ особливо чутливі до токсичних ефектів блокаторів β-адренорецепторів, яких слід за можливості уникати. Левосимендан використовують як альтернативний інотропний препарат (Stapel et al., 2017).

У вагітних зі стабілізованою або підгострою СН цілі лікування подібні до таких у невагітних із СН, але призначення фетотоксичних агентів, як-то інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори рецепторів ангіотензину/неприлізину (ARNI), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), слід уникати (Ponikowski et al., 2016). Петльові діуретики варто застосовувати пацієнткам із симптомами або ознаками застійних явищ за моніторингу плода через занепокоєння із приводу плацентарного кровотоку. Використання нітратів при вагітності є безпечним. Після стабілізації стану слід з обережністю проводити лікування β-блокаторами та підвищувати їх дозування. Якщо у стані спокою спостерігається високий пульс на тлі терапії β-блокаторами або їх непереносимість, можна розпочати лікування івабрадином у невагітних та жінок, що не годують грудьми.

Нещодавно ESC додали до настанови щодо кардіальних патологій під час вагітності рекомендацію з використання бромокриптину в пацієнток із ППКМ (*IIb, B*). Застосування бромокриптину протягом одного тижня можна розглядати в неускладнених випадках, тоді як тривале лікування – у жінок із фракцією викиду (ФВ) <25% та/або КШ. Використання бромокриптину завжди має супроводжуватися антикоагулянтною терапією гепарином у найменших профілактичних дозах (Regitz-Zagrosek et al., 2018).

Показання для проведення антикоагулянтного лікування при гострій СН під час та після вагітності є стандартними (Regitz-Zagrosek et al., 2018). За дуже низької ФВ антикоагулянтну терапію можна розглянути для запобігання розвитку тромбоемболічних подій.

Терапія у вагітних із хронічною СН

У когорті 5739 вагітних із вродженими, ішемічними, клапанними вадами серця та кардіоміопатіями поширеність СН становила 11% (Roos-Hesselink et al., 2019). Будь-які кардіальні події, зокрема симптоми СН, госпіталізація до відділення інтенсивної терапії, респіраторна недостатність, аритмії та смерть, у пацієнток із хронічною СН під час вагітності є катастрофічними. Вагітність може супроводжуватися збільшенням гемодинамічного навантаження. Важливо відрізнити симптоми та ознаки нормальної вагітності від СН, що потребує ретельної клінічної оцінки та обстеження (Thorne, 2004). СН також спричиняє у вагітних високий ризик передчасних пологів. У таких пацієнток немовлята зі значною імовірністю можуть народитися недоношеними, із малою масою для гестаційного віку, дитячим респіраторним дистрес-синдромом, а також можливі внутрішньоутробна та неонатальна смерть (Stergiopoulos et al., 2019).

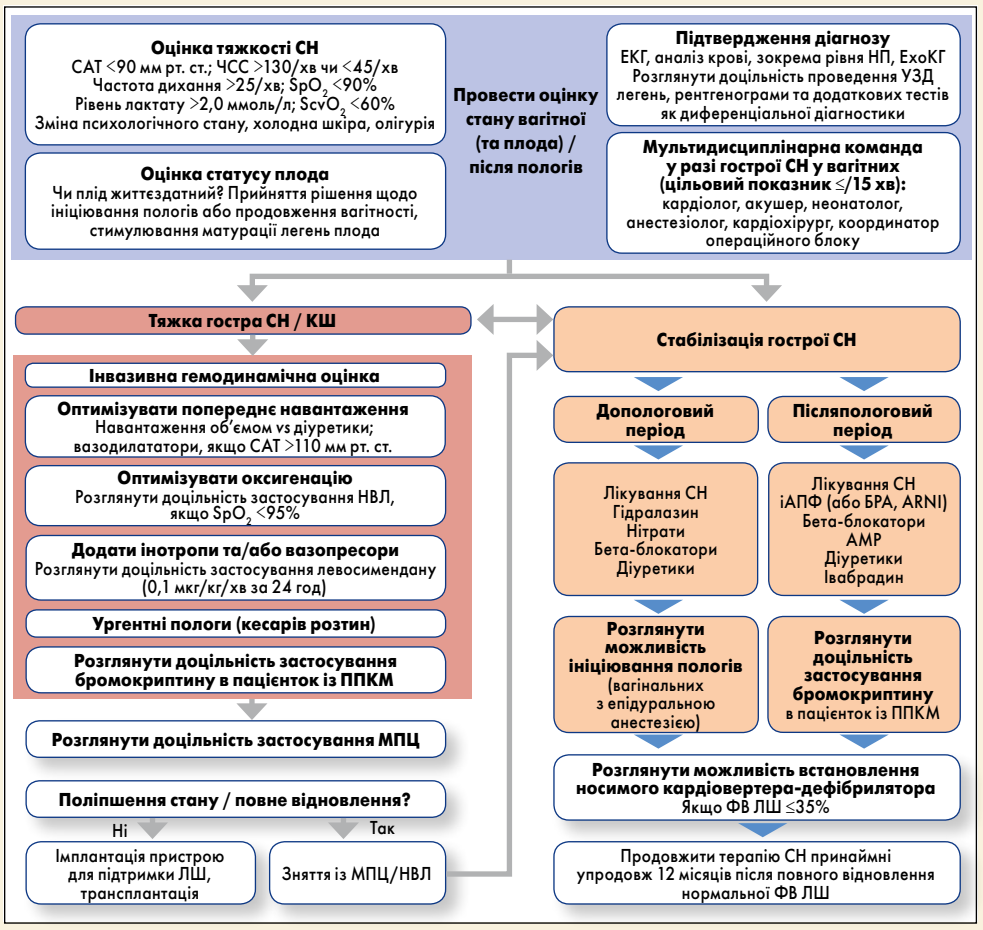


Рис. 1. Ведення жінок із гострою СН під час / після вагітності: міждисциплінарний підхід і лікування матері та плода

Примітки: НВЛ – неінвазивна вентиляція легень, МПЦ – механічна підтримка кровообігу.
Адаптовано за Regitz-Zagrosek et al., 2018.

Терапевтичний алгоритм для зниження захворюваності та смертності серед вагітних із СН наведений на рисунку 2. Лікування СН та аритмій у жінок у перинатальному періоді слід здійснювати відповідно до основної кардіальної патології за встановленими рекомендаціями (Regitz-Zagrosek et al., 2018). Лікування СН до вагітності має включати перегляд призначуваних препаратів для уникнення тератогенності та мінімізації шкоди для плода. Інгібітори АПФ, БРА, ARNI, АМР, івабрадин та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу протипоказані під час вагітності, оскільки пов'язані з високим ризиком несприятливих наслідків для плода у всіх триместрах (Bauersachs et al., 2019; Alwan et al., 2005). Бета-блокатори зазвичай є безпечними для вагітних, але асоційовані з високою частотою затримання росту плода. Петльові та тіазидні діуретики можна продовжувати для лікування застою в легенях.

На додачу, у вагітних може розвинутися сублегенева шлуночкова недостатність, особливо в осіб із легеневою АГ. У таких клінічних ситуаціях можна призначити постільний режим і підтримання балансу рідини за допомогою діуретиків та інотропів. За наявності легеневої АГ можна розглянути таргетну терапію інгібіторами фосфодіестерази-5 або простагландинами (Hodes et al., 2016; Zengin et al., 2016).

Дефіцит заліза є поширеним, але часто ігнорованим явищем при СН, зокрема у вагітних із/без анемії, яке має негативний вплив на серцеву функцію і здоров'я матері та плода (Hirsch et al., 2020; Georgieff et al., 2019). Дефіцит заліза викликає тромбоз, коагулопатію та тромбоемболічні події, порушує еритропоез, енергетичний обмін у тканинах плода й матері, погіршуючи функціонування міокарда та інших типів м'язів (Nashashibi et al., 2019). Вплив пероральних та внутрішньовенних форм заліза у даній популяції хворих продовжують вивчати.

Місце натрійуретичних пептидів у скринінгу та стратифікації ризику

Концентрація НП – кількісний плазмовий біомаркер наявності й виразності гемодинамічного кардіального стресу та СН (Mueller et al., 2019). Оскільки тяжкість СН є потужним предиктором ризику серцевих ускладнень в осіб із кардіальними ураженнями загалом, а також у жінок під час та після вагітності зокрема, кількісна оцінка ступеня тяжкості СН шляхом визначення НП може полегшити виявлення пацієнток із високим рівнем СН і ризиком серцевих подій (Zhao et al., 2018; Yokouchi-Konishi et al., 2021). За нормального перебігу вагітності у здорових жінок концентрація НП залишається в межах норми (Resnik et al./, 2005). Прееклампсія та погіршення кардіоміопатії/СН через інші причини можуть призвести до збільшення НП. У жінок із кардіоміопатією слід контролювати рівень НП до вагітності, один раз на триместр та у разі виникнення симптомів можливого погіршення стану, приміром задишки (Afshani et al., 2013).

Тести з фізичним навантаженням

При плануванні вагітності у пацієнток із підтвердженою чи попередньою СН, а також за наявності ризику її розвитку, наприклад у жінок із вродженими вадами серця (ВВС) або після перенесеної хіміо-/променевої терапії злоякісних захворювань, слід проводити проби з фізичним навантаженням. Субмаксимальне навантаження – 80% від передбачуваної максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) – також можливе у безсимптомних пацієнток із підозрою на кардіальні патології та підтвердженою вагітністю без підвищеного ризику мимовільного викидня.

Пологи у жінок із СН

Пологи у пацієнтки із СН потребують участі мультидисциплінарної команди для досягнення сприятливих результатів. Що стосується термінів пологів, необхідно враховувати строк вагітності, наявність зворотної основної причини СН та, за її відсутності, реакцію на клінічні заходи. Слід застосовувати антикоагулянти у профілактичних дозах, а в деяких випадках, таких як персистувальна аритмія та внутрішньосерцевий тромбоз, – у терапевтичних.

Якщо немає зворотних причин СН, як-от аритмія, анемія або інфекція, після модифікації лікування доцільно розглянути проведення пологів, в ідеалі з 32-го тижня, коли зазвичай очікується виживання плода без серйозної інвалідності, або раніше, включно з перериванням вагітності, коли реакція на фармакотерапію є неоптимальною, а ускладнення – незворотними та/або існує значний ризик для життя або довгострокового здоров'я жінки через продовження вагітності.

Відповідно до настанови ESC, найчастіше пологи здійснюються шляхом кесаревого розтину (Regitz-Zagrosek et al., 2018). Підтримання стабільного балансу рідини є ключовим, особливо в контексті післяпологових кровотеч. Вагінальні пологи пов'язані з меншою втратою крові та нижчим ризиком інфікування, венозного тромбозу та емболії, тому за можливості є рекомендованими. На третьому етапі вагітності слід обережно використовувати утеротоніки, уникати призначення таких препаратів, як ергометрин та карбопрост, а також раннього застосування бандажу та балонної тампонади матки при післяпологових кровотечах. Після пологів та перинатального періоду важливо застосовувати ефективну контрацепцію. Методи контрацепції на основі прогестерону мають переваги перед іншими, оскільки не підвищують ризик тромбозів.

Специфічні кардіоміопатії

Існує гетерогенна група захворювань серцевого м'яза, таких як ППКМ, гіпертрофічна (ГТКП), дилатаційна (ДКМ), аритмогенна правошлуночкова (АПКМ) та некласифіковані кардіоміопатії, ізольована некомпактність лівого шлуночка (ІНЛШ), синдром Такоцубо (СТ), ВВС у дорослих на тлі СН тощо.

Перипартальна кардіоміопатія

ППКМ – СН, що виникає наприкінці вагітності або у перші місяці після пологів. Діагностика ускладнюється тим, що цей стан зазвичай виявляють вже за наявності тяжких симптомів (Sliwa et al., 2020). Скринінг на можливу ППКМ включає ЕКГ та/або аналіз на НП В-типу (і ЕхоКГ, якщо результати зазначених процедур не відповідають нормі). Оскільки на сьогодні достеменно не встановлено специфічних біомаркерів для ППКМ, диференціювати її від інших кардіоміопатій досить складно (Bauersachs et al., 2019). ППКМ пов'язана з рівнем смертності близько 6% протягом шести місяців після пологів. Однак наявна висока ймовірність відновлення міокарда – близько 50% впродовж трьох років після встановлення діагнозу (Sliwa et al., 2019).

Фармакотерапія перед пологами незмінно передбачає усунення застійних явищ за допомогою діуретиків, але слід уникати приймання ліків, шкідливих для плода. Якщо ППКМ діагностовано після пологів, лікування має включати препарати, безпечні під час грудного вигодовування; за його відсутності медикаментозна терапія повинна відповідати стандартному протоколу при СН. Варто розглянути доцільність використання антикоагулянтів та бромокриптину (Haghikia et al., 2019).

Імплантація кардіовертера-дефібрилятора та серцева ресинхронізаційна терапія можуть мати значення. Однак це питання потребує пильного розгляду, щоб уникнути імплантації жінкам, які можуть видужати завдяки фармакотерапії. Немає точних даних, коли і чи слід припиняти медикаментозне лікування СН після відновлення функції міокарда (Halliday et al., 2019). При наступних вагітностях ризик ускладнень залежить від того, чи відбулося у пацієнтки відновлення функції міокарда (зазвичай визначається як ФВ ЛШ >50%). У жінок, які видужали, рівень смертності становить <1%, а ризик повторних СН – орієнтовно 10%, а серед тих, хто не видужав, – близько 10 та 25-50% відповідно (Sliwa et al., 2018).

Гіпертрофічна кардіоміопатія

Захворюваність на ГТКП серед вагітних становить <1:1000. Смертність з-поміж жінок є низькою (0,5%), а ускладнення чи погіршення симптомів спостерігаються у 29% випадків (Goland et al., 2017). Загибель плода порівнянна із такою у загальній популяції, однак імовірність передчасних пологів суттєвіша (26%). Ризик вищий у жінок із симптомами до вагітності або діастолічною дисфункцією, тяжкою обструкцією вивідного тракту ЛШ або аритмією.

Ризик у жінок із ГТКП слід стратифікувати за відповідними рекомендаціями ESC та модифікованим класом за критеріями ВООЗ (Regitz-Zagrosek et al., 2018). Жінки із II класом повинні проходити обстеження протягом кожного триместру, III класом – щомісяця або раз на два місяці. У нещодавньому рандомізованому дослідженні було виявлено, що при ГТКП можна розглядати імплантацію реєстраторів серцевого ритму, що сприяє ранньому виявленню аритмії та уникненню приймання шкідливих ліків (Sliwa et al., 2020). Застосування β-блокаторів слід продовжувати за наявності такого лікування із моніторингом росту плода. Розпочинати терапію β-блокаторами потрібно у разі появи нових симптомів для контролю частоти фібриляції передсердь (ФП) та зменшення шлуночкових аритмій; препаратом другого вибору є верапаміл.

Кардіоверсію доцільно розглянути при стійкій ФП. Призначення антикоагулянтів у терапевтичних дозах рекомендоване пацієнткам із пароксизмальною або стійкою аритмією. Кесарів розтин слід розглядати у жінок із виразною обструкцією вивідного тракту ЛШ, передчасними пологами на тлі перорального застосування антикоагулянтів або тяжкою СН. Під час пологів варто контролювати ЧСС та серцевий ритм у пацієнток із високим ризиком розвитку аритмій.

Аритмогенна правошлуночкова кардіоміопатія

АПКМ – рідкісна спадкова хронічна та прогресувальна кардіоміопатія, поширеність якої становить 0,02-0,05%, але це одна з основних причин раптової кардіальної смерті серед молодих жінок (Schaufelberger, 2019; Castrini et al., 2019). У жінок, яким до вагітності не був імплантований кардіовертер-дефібрилятор, оцінка тяжкості АПКМ є високопрогностичним фактором виникнення шлуночкових аритмій (Calkins et al., 2017).

Шлуночкова аритмія та прогресування АПКМ погіршуються на тлі інтенсивних фізичних навантажень (Sawant et al., 2016). Вагітність може сприйматися як стан тривалого гемодинамічного стресу і впливати на прогресування захворювання. Однак у нещодавньому дослідженні за участю великої популяції пацієнток з АПКМ вагітність не впливала на структуру чи функцію серця, що підтвердило низку попередніх повідомлень про сприятливий перебіг вагітності у цій групі хворих (Castrini et al., 2019). Проте даних все ще недостатньо, тому цих пацієнток рекомендовано контролювати шляхом ретельного спостереження з ранніх термінів вагітності до пологів.

Ізольована некомпактність лівого шлуночка

ІНЛШ – рідкісна вроджена вада серця, яка характеризується гіпертрабекуляцією міокарда із глибокими міжтрабекулярними поглибленнями. У підгрупи пацієнток розвивається дисфункція ЛШ із підвищеним ризиком тромбоемболічних подій. Під час нормального перебігу вагітності спостерігається тимчасове збільшення трабекуляції ЛШ, яке має місце у чверті жінок. Це робить діагностику ІНЛШ під час вагітності складною (Gati et al., 2014). Вагітність у пацієнток з ІНЛШ часто ускладнюється СН та аритміями, але летальні випадки не були зафіксовані (Ueda et al., 2018).

Специфічного лікування ІНЛШ немає, але пацієнткам з ІНЛШ та тромбоемболічними подіями, ФП, внутрішньосерцевими тромбами або порушенням функції ЛШ в анамнезі рекомендовано антикоагулянтну терапію (Sarma et al., 2010).

Синдром Такоцубо

СТ – гостра та зазвичай зворотна дисфункція міокарда ЛШ із початковими проявами, подібними до гострого коронарного синдрому (Lyon et al., 2016). Часто причиною виникнення СТ є емоційний стрес, а його поширеність вища у жінок, ніж чоловіків. Кардіальна функція нерідко майже повністю відновлюється протягом декількох днів/тижнів, якщо пацієнт переживає гостру фазу. Проте дисфункція серця може бути досить тяжкою і призводити до небезпечних ускладнень, як-то фульмінантна СН, КШ, розрив міокарда та фібриляція шлуночків. Багато аспектів СТ вивчені не повністю, відповідно, рекомендації щодо ведення таких хворих обмежені та переважно ґрунтуються на експертному висновку. Більшість зареєстрованих випадків СТ у вагітних трапилися після пологів внаслідок кесаревого розтину (Ruiz et al., 2017).

В офіційній заяві європейської робочої групи запропоновано класифікувати СТ за низьким та високим ризиком (Lyon et al., 2016). Відповідно, слід розглядати можливість призначення лікування іАПФ/ARNI та β-блокаторами у групах пацієнток із вищим ризиком. Однак іАПФ/ARNI протипоказані при вагітності, а докази застосування β-блокаторів у разі СТ відсутні. Тож ці препарати не слід використовувати у вагітних із СТ.

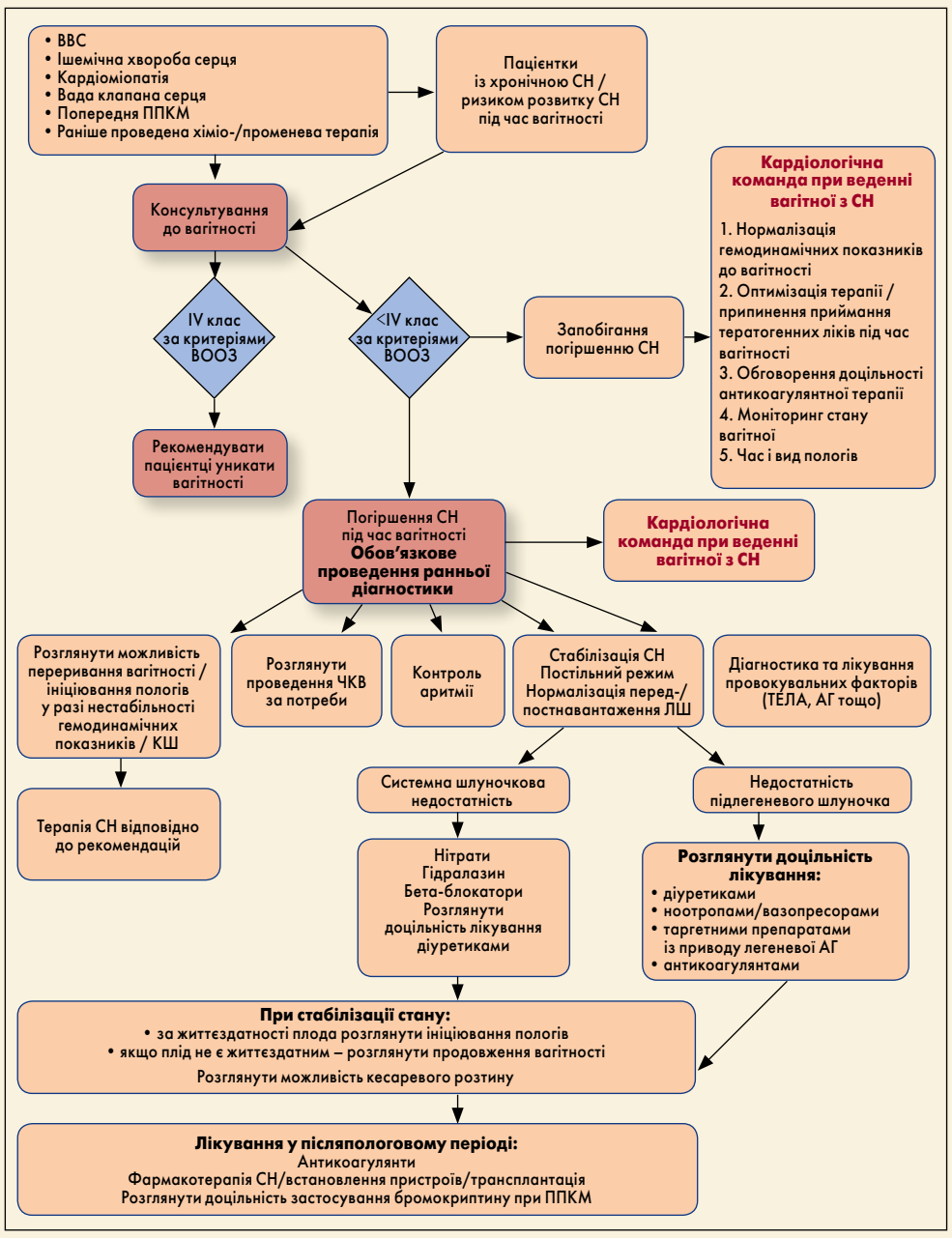


Рис. 2. Лікування застійної СН під час вагітності

Примітки: ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії, ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

Дилатаційна кардіоміопатія

Термін ДКМ охоплює набуті та спадкові стани, що характеризуються дилатацією ЛШ та систолічною дисфункцією за відсутності значних відхилень в умовах навантаження на ЛШ або ішемічної хвороби серця (Pinto et al., 2016). Причини ДКМ включають варіанти патогенних генів у 20-35% та/або набуті тригери, включно з попередньою вірусною інфекцією, імуноопосередкованою та викликаною медикаментами дисфункцією ЛШ. Хоча ППКМ та ДКМ вважаються окремими патологіями, такі пацієнти можуть мати спільну генетичну схильність (Morales et al., 2010).

У хворих із раніше наявним ДКМ, що отримують хворобомодифікувальне лікування, може спостерігатися значне/повне відновлення систолічної функції ЛШ (Hershberger et al., 2013). Однак у жінок із ДКМ вагітність зазвичай має тяжкий перебіг та асоційована із виразним погіршенням функції ЛШ (Siu et al., 2001; Roos-Hesselink et al., 2019). Фактори ризику ДКМ включають ФВ <20%, мітральну регургітацію, правошлуночкову недостатність, ФП та/або гіпотонію. Тож усі вагітні з ДКМ потребують відповідної кардіологічної та акушерської допомоги, оскільки існує високий ризик тяжкої СН, незворотного погіршення функції шлуночків, втрати плода та смерті матері.

При ДКМ під час вагітності враховують стандартні показання для призначення антикоагулянтної терапії, зокрема наявність внутрішньосерцевого тромбу та пароксизмальної/стійкої ФП. Вибір антикоагулянту (низькомолекулярного гепарину або антагоністів вітаміну К) залежить від строку вагітності та індивідуальних особливостей/переваг пацієнтки (Kirchhof et al., 2016). Пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К, застосовувати під час вагітності не рекомендовано.

Вроджені вади серця

Жінки із ВВС мають відносно сприятливий прогноз вагітності, рівень смертності становить 0,2%. Переважна більшість пацієнток отримували терапію у молодому віці, що, можливо, пояснює такі результати (Roos-Hesselink et al., 2019). СН спостерігається приблизно у 5% жінок із вилікуваною ВВС та 8% жінок із невилікуваною ВВС, з яких 3% – у післяпологовому періоді. Ознаки СН, легенева АГ та приймання ліків до вагітності є предикторами смертності (Sliwa et al., 2016).

Ціаноз є фактором ризику СС-подій у матері та пов'язаний із високим ризиком викиднів. Жінки із кровообігом Фонтена також входять до групи високого ризику. Хоча пацієнтки з мітральною регургітацією переважно мають сприятливий перебіг вагітності, тяжка регургітація клапана, як ліво-, так і правобічна, може спричинити СН. Гіпоплазія лівих відділів серця також здатна викликати СН, особливо погано переноситься мітральний стеноз (van Hagen et al., 2018). Що стосується часу настання СН, за даними реєстру ROPAC, пік відзначено приблизно в кінці другого триместру (зазвичай при ураженні шунта), другий епізод – незабаром після пологів (на тлі зменшення ФВ ЛШ) (Ruys et al., 2014).

Лікування СН є таким самим, як для невагітних, але без призначення препаратів з ембріональною/фетотоксичністю. У пацієнток із системним правим шлуночком (транспозиція великих артерій, оперованих за процедурою Сеннінга / Мастарда, або вроджена корекція транспозиції великих артерій) доказів ефективності іАПФ немає.

Висновки

Позиційний документ дослідницької групи із перипартальної кардіоміопатії HFA ESC покликаний заповнити прогалини у знаннях та наявних даних стосовно розвитку кардіоміопатій і СН до, під час та після вагітності та стане у пригоді спеціалістам різного фаху, як-то кардіологи, акушери, неонатологи, анестезіологи, реаніматологи, кардіоторакальні хірурги тощо. Адже стратифікація ризику та ведення пацієнток зі структурними захворюваннями серця та СН в анамнезі, під час вагітності й у післяпологовому періоді є складним завданням та потребує участі мультидисциплінарної команди. Жінкам із підтвердженим діагнозом кардіоміопатії часто необхідне продовження фармакотерапії, яка може мати негативний вплив на плід. Цей документ допомагає збалансувати переваги та шкідливі наслідки лікування.

Підготувала ***Олена Коробка***

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

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

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином[1]
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином[1]

Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3, по 6 або по 10 блістерів у пачці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування:** профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. (більш детально — див. Інструкцію). **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. (більш детально — див. Інструкцію). **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12–24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32–38 днів; колінного — 10–14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування ТГВ та ТЕЛА становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТВГ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом (більш детально — див. Інструкцію). **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. (більш детально — див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при станах, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувались у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищена у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотеч. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів. (більш детально — див. Інструкцію).**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3 A4 та P-gp, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі одночасне застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (більш детально — див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази.**Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України №2970 від 22.12.2020 р.

Еліквіс
апіксабан

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

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

Pfizer

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.

Сучасні підходи до лікування венозної тромбоемболії

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) – поширене захворювання, що уражає як госпіталізованих, так і негоспіталізованих пацієнтів та часто асоційоване з летальними наслідками. Клінічні прояви ВТЕ, а саме тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) і тромбоз глибоких вен (ТГВ), мають однакові фактори ризику, як-то ожиріння, варикозне розширення вен та хронічна серцева недостатність (ХСН). ВТЕ ускладнює клінічний перебіг у 4-5% онкохворих, при цьому її лікування у зазначеній когорті пацієнтів є особливо складним завданням, оскільки терапія антикоагулянтами може підвищувати ризик повторних ВТЕ та великих кровотеч. У межах XI Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, яка відбулася 19-21 травня 2021 року, провідні вітчизняні фахівці ділилися своїми міркуваннями із приводу оптимальних підходів до лікування ВТЕ.

Венозні тромбоемболії у практиці лікаря-кардіолога

Заступник медичного директора з кардіології Клініки серця Медичного дому «Одрекс» (м. Одеса), к. мед. н. Борис Іванович Голобородько зауважив, що фактори ризику розвитку ТГВ і ТЕЛА, як-то куріння, інсульт, травма, хірургічні втручання, інші захворювання, пов'язані з обмеженням рухливості й пошкодженням вени, та гіперкоагуляція, є загальновідомими. Проте не в кожній клініці є можливість виявляти маркери тромботичних порушень / тромбофілії, серед яких антифосфоліпідний синдром, недостатність антитромбіну III, спадкові фібринолітичні дефекти тощо. Вочевидь, набагато простіше провести об'єктивний аналіз та збір анамнезу.

Існує взаємозв'язок між тяжкістю захворювання та показником смертності у пацієнтів із масивною легеневою емболією (ЛЕ). Якщо масивна ЛЕ зумовлена емболом великого розміру, вона визначає серцево-легеневий статус як тяжкий із подальшими шоком, зупинкою серця та раптовою смертю. Але на етапі шоку хворому можна допомогти, насамперед, за допомогою антикоагулянтів.

Стратегії лікування пацієнтів залежно від ступеня ризику смерті наступні:

1. Для осіб із високим ризиком смерті, крім антикоагулянтів, також показане застосування парентеральної тромболітичної терапії.
2. Хворим із помірним ризиком смерті може бути призначено низькомолекулярний гепарин (НМГ), прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) та тромболітичне лікування: тромболітики у зниженій або повній дозі, місцевий тромболіз тощо.
3. Пацієнти з низьким ризиком смерті, що мають ТЕЛА, повинні отримувати антикоагулянти.

За даними метааналізу ризику смерті від усіх причин та масивних кровотеч в осіб із ЛЕ, незалежно від її типу (стабільна або нестабільна), тромболітична терапія значно знижує загальну летальність порівняно з антикоагулянтною терапією. Водночас, у пацієнтів зі стабільною ЛЕ застосування тромболізису пов'язане зі зменшенням смертності, але підвищенням показника масивних кровотеч, особливо у віці >65 років, порівняно з призначенням лише антикоагулянтів (Chatterjeeet al., 2014).

Забезпечити ефективність та безпеку втручань першочергово допомагає своєчасна та належна діагностика, зокрема за дворівнею шкалою Веллса (Spampinato et al., 2020). Якщо є підозра на ТЕЛА, необхідно провести комп'ютерно-томографічну ангіографію / пульмографію та визначитися із методами лікування.

Відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів (ESC), антикоагулянтну терапію слід розпочинати якомога раніше. Пацієнтам із підозрою на ЛЕ групи високого ризику рекомендовано негайно розпочати внутрішньовенну антикоагулянтну терапію з нефракціонованим гепарином (НФГ), включно із болюсною ін'єкцією, скорегованою за масою тіла (*I, C*).

Своєю чергою, відповідно до рекомендацій щодо лікування гострої фази за проміжного або низького ризику ЛЕ, слід ініціювати антикоагулянтну терапію без зволікань у пацієнтів із високою або проміжною клінічною ймовірністю ЛЕ, поки триває встановлення діагнозу (*I, C*). Якщо антикоагулянтну терапію розпочато з парентерального введення, для більшості хворих замість НФГ рекомендовано НМГ або фондапаринукс (*I, A*) (ESC, 2019).

ПОАК слід віддавати перевагу перед антагоністами вітаміну К на початку застосування пероральних антикоагулянтів в осіб із ЛЕ, яким показане приймання ПОАК, як-то апіксабан, дабігатран, едоксабан, ривароксабан (*I, A*). При цьому ПОАК не рекомендовано призначати хворим із тяжким порушенням функції нирок, під час вагітності та лактації, а також пацієнтам з антифосфоліпідним синдромом (*III, C*).

Тривалість лікування антикоагулянтами при ТЕЛА та ТГВ має становити щонайменше три місяці. ПОАК, зокрема апіксабан та ривароксабан, застосовують у вигляді монотерапії, уникаючи призначення НМГ на початковій стадії ВТЕ. Щодо безпеки терапії ПОАК, ризик великих кровотеч є нижчим порівняно з варфарином (Schulman et al., 2014).

У дослідженні AMPLIFY (n=5395) пацієнтів із гострою ВТЕ рандомізували для отримання 6-місячного курсу апіксабану або еноксапарину з подальшим застосуванням варфарину. Було показано, що за ефективністю апіксабан не поступався НМГ та варфарину, натомість на тлі лікування апіксабаном ризик великих кровотеч був на 69% нижчим (Agnelli et al., 2013). За даними ретроспективного аналізу, як масивні кровотечі, так і рецедиви ВТЕ та пов'язана із ВТЕ смертність були меншими у групі апіксабану, починаючи з 7-го дня терапії.

Своєю чергою у 12-місячному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні AMPLIFY-EXT (n=2482) порівнювали дві дози апіксабану (2,5 та 5 мг двічі на добу) із плацебо у хворих на ВТЕ, які пройшли 6-12 місяців антикоагуляційної терапії (Agnelli et al., 2013). Симптоматична рецидивна ВТЕ або смерть від ВТЕ мала місце у 73 з 829 пацієнтів групи плацебо порівняно із 14 з 840, які отримували 2,5 мг апіксабану, та 14 з 813 – 5 мг апіксабану. Частота серйозних кровотеч становила 0,5% у групі плацебо, 0,2 та 0,1% – 2,5 і 5 мг апіксабану відповідно. Клінічно значущих незначних кровотеч було 2,3% на тлі застосування плацебо, 3% – 2,5 мг апіксабану та 4,2% – 5 мг апіксабану. Рівень смертності від будь-якої причини був 1,7% у групі плацебо порівняно з 0,8 та 0,5% – 2,5 і 5 мг апіксабану відповідно.

Таким чином, було зроблено висновок, що антикоагуляція апіксабаном як у терапевтичній (5 мг), так і тромбопрофілактичній дозі (2,5 мг) знижує ризик повторних ВТЕ без підвищення частоти серйозних кровотеч.

Проблема ВТЕ у практиці лікаря-кардіолога стала ще актуальнішою через пандемію COVID-19. Міжнародні товариства рекомендують хворим, які вже отримують антикоагулянтну терапію антагоністами вітаміну К або ПОАК, продовжувати поточну антикоагуляцію або переходити на НМГ. У пацієнтів, у котрих немає проблем із прийманням пероральних ліків, або ж вони здатні перейти на ПОАК у міру поліпшення стану, можна розглянути використання ПОАК, якщо не передбачено інвазивних процедур та призначення препаратів, що потенційно взаємодіють із ПОАК.

Натепер тривають масштабні рандомізовані дослідження застосування апіксабану в осіб із COVID-19. Отримані результати можуть сприяти перегляду вітчизняного протоколу щодо дозволу їх використання у госпіталізованих пацієнтів.

Онкоасоційовані тромбози у практиці лікаря-кардіолога: результати дослідження CARAVAGGIO

Керівник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Сергій Миколайович Кожухов зазначив, що частота ВТЕ в онкологічних пацієнтів у п'ять разів перевищує таку в загальній популяції. ВТЕ є другою за значущістю причиною смерті серед госпіталізованих хворих на рак (Schmaier et al., 2018). Ризик ВТЕ в осіб із онкопатологією, що перенесли оперативне втручання, у 3-5 разів вищий, ніж у пацієнтів без раку (Donati et al., 1994).

Варто зауважити, що до 50% хворих на рак можуть мати ознаки безсимптомного ТГВ/ТЕЛА (Johnson et al., 1999). В онкологічних пацієнтів із симптоматичним ТГВ спостерігається високий ризик рецидиву ТГВ/ТЕЛА, що зберігається протягом багатьох років.

Застосування ПОАК для лікування онкоасоційованих ВТЕ вперше вивчали у дослідженнях Hokusai VTE-Cancer (ендоксабан *vs* дальтепарин) та SELECT-D (ривароксабан vs дальтепарин) (Raskob et al., 2018; Young et al., 2018). Було встановлено, що у пацієнтів із/без раку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) часто виникали шлунково-кишкові кровотечі (Kraaijpoel et al., 2018). Тож автори випробування ADAM-VTE сфокусували увагу на аналізі безпеки апіксабану при лікуванні пацієнтів із ВТЕ. Первинною кінцевою точкою були великі кровотечі, вторинною – рецидив ВТЕ. У групі апіксабану (n=145) великі кровотечі не спостерігалися, тоді як на тлі використання дальтепарину (n=142) їх частота становила 4,4%. Щодо вторинної кінцевої точки, апіксабан сприяв зменшенню рецидивів ВТЕ (0,7%) порівняно із контрольною групою (6,3%). Крім того, якість життя хворих була кращою при застосуванні апіксабану (McBane et al., 2020).

Отримані результати стали підґрунтям для проведення проспективного рандомізованого дослідження CARAVAGGIO (апіксабан *vs* дальтепарин), а саме:

- високий ризик повторних ВТЕ та кровотеч у хворих на рак зумовлює необхідність проведення специфічних досліджень антикоагулянтів;
- у сучасних настановах йдеться про доцільність лікування НМГ, і тільки нещодавно було додано едоксабан та ривароксабан;
- клінічна користь зазначених ПОАК обмежена високим ризиком кровотеч переважно через ШКТ (верхніх відділів).

Мета CARAVAGGIO полягала в оцінці ефективності перорального апіксабану порівняно із підшкірним дальтепарином для лікування гострого проксимального ТГВ та/або ЛЕ у хворих на рак протягом шести місяців (Agnelli et al., 2018). Апіксабан призначали у дозі 10 мг двічі на добу протягом перших семи днів, а потім по 5 мг два рази на день. Дальтепарин вводили у дозі 200 МО/кг протягом першого місяця, далі переходили на 150 МО/кг/добу.

У дослідження було включено хворих на рак з об'єктивно підтвердженим симптоматичним або випадковим проксимальним ТГВ нижніх кінцівок; симптомною ТЕЛА або випадковою емболією легеневої артерії (виявленою під час тестів візуалізації, проведених з інших причин, окрім клінічної підозри на ВТЕ). Також право на участь мали пацієнти з будь-яким підтвердженим типом раку, крім базальноклітинної та плоскоклітинної карциноми шкіри, первинної пухлини головного мозку, із внутрішньомозковими метастазами або гострим лейкозом. Активний рак визначався як той, що був діагностований протягом останніх шести місяців; рак, із приводу якого проводили протиракове лікування під час зарахування у дослідження або протягом шести місяців до рандомізації, чи рецидивувальний/метастатичний рак.

Пацієнтами з онкологічним захворюванням в анамнезі (порівняно з активним раком) були ті, в кого діагноз був встановлений протягом двох років до включення у дослідження. Частка осіб з онкопатологіями в анамнезі становила 20% від загальної кількості хворих. Натомість критеріями виключення були вік <18 років, наявність показань для антикоагулянтної терапії через хвороби, відмінні від ВТЕ, активна кровотеча або високий ризик кровотеч, супутня терапія тієнопіридинами чи ацетилсаліциловою кислотою у дозі 165 мг/добу, або подвійна антитромботична терапія, гемоглобін <8 г/дл, або кількість тромбоцитів <75×109/л, або кліренс креатиніну <30 мл/хв тощо.

Первинною кінцевою точкою дослідження були об'єктивно підтверджені рецидивний проксимальний ТГВ чи ТЕЛА, що виникли протягом періоду лікування: проксимальний ТГВ нижніх кінцівок (симптомний або випадковий), ТГВ верхніх кінцівок (симптомний), ЛЕ (симптомна чи випадкова).

Рецидив ВТЕ стався у 32 з 576 пацієнтів групи апіксабану та у 46 з 579 – дальтепарину. Великі кровотечі спостерігалася у 3,8 та 4% хворих при використанні апіксабану та дальтепарину відповідно. Великі ШКТ-кровотечі мали місце в 1,9% учасників у групі апіксабану та 1,7% – дальтепарину; великі неШКТ-кровотечі були зафіксовані у 1,9 та 2,2% пацієнтів відповідно. Летальні епізоди кровотеч були відсутні в обох групах. Загалом апіксабан зменшував рецидиви ВТЕ на 37% (Agnelli et al., 2020).

Дослідники дійшли висновку, що пероральний апіксабан не поступався підшкірному дальтепарину для лікування онкоасоційованих ВТЕ, до того ж не спостерігалося достовірного збільшення серйозних кровотеч, особливо із ШКТ. Таким чином, результати CARABAGGIO дають підстави для розширення застосування ПОАК, зокрема апіксабану, в осіб з онкоасоційованими ВТЕ, включно з раком ШКТ.

Отримані дані сприяли перегляду рекомендацій щодо лікування онкоасоційованих тромбоемболій. Так, про доцільність терапії апіксабаном у дозі 10 мг двічі на добу протягом семи діб із наступним переходом на 5 мг два рази на день протягом принаймні шести місяців йдеться у настанові Національної комплексної онкологічної мережі США (NCCN, 2020). Також у рекомендаціях Американського гематологічного товариства (ASH, 2021) зазначено, що для початкового лікування хворих на рак та ВТЕ слід призначати ПОАК (апіксабан чи ривароксабан) або НМГ. Для застосування протягом 3-6 місяців у онкопацієнтів із ВТЕ перевагу варто надавати ПОАК (апіксабану, едоксабану чи ривароксабану) перед НМГ.

Зазначені новітні дані увійшли до вітчизняних клінічних рекомендацій із профілактики та лікування ВТЕ в осіб із онкопатологією (Кожухов та співавт., 2020).

Отже, ПОАК є ефективнішими порівняно із НМГ, при цьому вплив на загальну кількість кровотеч та кровотеч із ШКТ відрізняється серед представників ПОАК. Апіксабан є дієвим та безпечним ПОАК, рекомендації з використання якого базуються на принципах доказової медицини.

Основними показаннями для застосування апіксабану є профілактика інсульту в пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, лікування гострої ВТЕ (ТГВ та ТЕЛА), профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0139

СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНІЯ ЖИТТЯ

- **Повністю людське моноклональне антитіло[1]**
- **Доведена ефективність при РА, СА, ПсА[1]**
- **Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць**
- **Безпечність порівняно з плацебо[2]**

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

За додатковою інформацією звертайтесь за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;
Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: *діюча речовина:* golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.
Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.
Показання. Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:
- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМПРП, в тому числі метотрексатом;
- лікування тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.
Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМПРП. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтипи захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.
Ювенільний ідіопатичний артрит *Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит* СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.
Анкілозивний спондиліт. СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозивного спондиліту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. *Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження* СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у таких пацієнтів.
Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу **III**/**IV** за NYHA).
Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозивний спондиліт або аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. Виразковий коліт: Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тижні 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тижні 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. *Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.* Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. Спосіб застосування. Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.
Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.
Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибкові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, та лейкемію. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.
Термін придатності. 2 роки.
Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років.
Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.

CP-132623

1. Інструкція для медичного застосування препарату Сімпоні®. 2. Kay et al. Ann Rheum Dis 2013, epub 16DEC1 (10.1136/annrheumdis-2013-204195. Скорочена версія інструкції для медичного застосування препарату Сімпоні®. Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я.

Діагностика та лікування увеїтів у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом

Увеїт – одне із найчастіших ускладнень у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), яке нерідко перебігає безсимптомно, але може призводити до розвитку тяжких ускладнень, зокрема втрати зору. Про виявлення, лікування та запобігання виникненню ускладнень увеїту в дітей з ЮІА розповідає керівниця Клініки дитячої імунології та ревматології КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (м. Львів), д. мед. н., професорка Ярина Євгенівна Бойко.

Я.Є. Бойко

Епідеміологія

Загальна захворюваність на увеїт у педіатричній популяції становить 4,3 на 100 тис. щорічно, а поширеність – 27,9:100 тис. осіб (Paivonsalo-Hietanen et al., 2000). У дітей з ЮІА увеїт, який передував появі артриту, виявляли у 3-7% випадків (Angeles-Han et al., 2013). Частота увеїту в пацієнтів із раніше діагностованим ЮІА – від 11,6 до 30% (Moradi et al., 2014). У 7-10% хворих на ЮІА увеїт розвинувся через чотири роки від початку захворювання, хоча середній час дебюту ЮІА становить 1,8 року.

Класифікація

Виділяють передній увеїт, при якому переважною локалізацією запалення є передня камера ока, проміжний із запаленням склоподібного тіла та задній із ураженням сітківки або судинної оболонки (Petty et al., 2016). Початок увеїту може бути раптовий або поступовий, а тривалість – обмеженою (3 місяців) чи персистувальною (>3 місяців).

Стадії перебігу захворювання:

- гострий – епізод, що характеризується раптовим початком та обмеженою тривалістю;
- рецидивувальний – із повторними епізодами, що розділені періодами безмедикаментозної ремісії, тривалістю не менш як три місяці;
- хронічний – персистувальний увеїт із загостренням, що виникає менш ніж через три місяці з моменту припинення лікування.

Патогенез

Патофізіологія увеїту при ЮІА включає вплив як генетичних чинників, так і навколишнього середовища. Хронічний передній увеїт у хворих на олігоартикулярний ЮІА може бути пов'язаний із HLA-DR5 гаплотипом та HLA-DR1*1104 алелем (Kalinina Ayuso et al., 2014). Поєднання HLA-DR1*1104 та HLA-A*0201 алелю DPB1 пов'язане із 7,7-кратним зростанням ризику розвитку хронічного увеїту.

HLA-B-27 відіграє важливу роль у патогенезі ентерит-асоційованого артриту. В цій групі пацієнтів існує підвищений ризик виникнення гострого переднього увеїту (Du et al., 2009). Неодноразово показано, що HLA-DR1 – єдиний алель HLA, який має проєктивний зв'язок із розвитком хронічного переднього увеїту, асоційованого з ЮІА (Kalinina Ayuso et al., 2014).

Клінічні прояви

Середній вік початку увеїту становить чотири роки, при цьому увеїт частіше зустрічається у пацієнтів з олігоартритом, поліартритом (ревматоїдний фактор негативний) та псоріатичним артритом. Близько 80% пацієнтів мають позитивні антинуклеарні антитіла (АНА). Частота гострого увеїту становить 7%. У дітей із хронічним увеїтом та артритом відзначають очний біль та/або почервоніння (0-25%), погіршення зору (0-20%), світлобоязнь (0-8%), головний біль (0-6%). Двосторонній увеїт мають від 25 до 89% пацієнтів, тоді як у 51-97% можливий безсимптомний перебіг.

Типовими симптомами переднього увеїту є зниження зору, відчуття «спалахів» в очах, почервоніння, біль (у гострому періоді або при підвищенні тиску). Проміжний та задній увеїт може супроводжуватися зниженням зору, відчуттям «спалахів» в очах за відсутності болю та почервоніння. Нарешті, панувеїт характеризується зниженням зору, відчуттям «спалахів в очах», почервонінням та болем.

Щодо симптоматики та ускладнень типового переднього увеїту (іридоцикліту) в осіб із різними варіантами ЮІА, як персистувальний, так і поширений олігоартрит, а також серонегативний поліартрит, псоріатичний та інші артрити перебігають переважно безсимптомно із частими ускладненнями, тоді як на тлі ентезит-асоційованого артриту вони є рідкісними. Загалом близько 80% випадків перебігають безсимптомно з ускладненнями у 56% пацієнтів (Heligenhaus et al., 2007).

Найпоширенішими ускладненнями увеїту в пацієнтів з ЮІА є:

- катаракта (20,5-26%);
- глаукома (8-18,9%);
- стрічкоподібна кератопатія (15,7-29%);
- зниження зору (9,2-32%);
- синехії (26%);
- набряк макули (6%).

Фактори, що пов'язані з тяжчим перебігом увеїту у хворих на ЮІА, включають чоловічу стать, молодший вік початку увеїту, наявність синехій при першій діагностиці увеїту, а також коротший проміжок часу між початком артриту та увеїтом (Kalinina Ayuso et al., 2010; Zannin et al., 2012).

Діагностика

Ступінь активності увеїту визначають за кількістю клітин у передній камері ока відповідно до критеріїв Стандартизації номенклатури увеїтів (SUN) (Jabs et al., 2005). Зокрема, про неактивний увеїт свідчить відсутність клітин у передній камері (належить до запалень передньої камери). Свідченням погіршення стану є підвищення ступеня запалення на два кроки (наприклад, кількість клітин у передній камері, помутніння склоподібного тіла) або від ступеня 3+ до 4+.

Натомість на поліпшення вказує зниження ступеня запалення на два кроки або до ступеня 0. Неактивне захворювання понад трьох місяців після припинення лікування хвороби ока вказує на ремісію.

Лікування

Метою терапії класичного ЮІА-асоційованого увеїту є досягнення відсутності клітин у передній камері ока (Bou et al., 2015). Лікування слід розпочинати при увеїті з активністю 0,5+ (1-5 клітин у передній камері ока) (Thorne et al., 2007).

Утворення фібрину у передній камері, наявність преципітатів із набряком рогівки і втрата зору є підставами для початку терапії. Увеїт лікують з урахуванням ступеня запальної активності, ускладнень та факторів ризику втрати зору (Bou et al., 2015).

Системні кортикостероїди застосовують при щільній інфільтрації склоподібного тіла, гіпотонії або макулярному набряку. Рекомендована стартова доза становить 1-2 мг/кг, яка через чотири тижні має бути наполовину знижена. Дозу кортикостероїдів потрібно зменшити до 0,15 мг/кг через чотири тижні лікування, а тривалість приймання не повинна перевищувати три місяці (Smith et al., 2009).

Своєю чергою показаннями до інтенсифікації лікування за допомогою імуносупресорів чи біологічних препаратів є персистенція запального процесу впродовж 12 тижнів при застосуванні топічних стероїдів тричі на добу, рецидивний перебіг увеїту на тлі використання системних кортикостероїдів у дозі більш як 0,15 мг/кг, поява ускладнень терапії тощо (Carvounis et al., 2006; Smith et al., 2009).

Метотрексат (МТ) є варіантом першого вибору після неефективного використання топічних глюкокортикостероїдів (ГКС). Показаннями для його призначення є:

- 12-тижневе застосування топічних ГКС без поліпшення клінічного стану;
- утримання у передній камері ока кількості клітин, що відповідає активності 0,5+;
- необхідність використання топічних ГКС у кількості більше ніж 2 крапель/добу;
- прогресування запального процесу чи розвиток ускладнень терапії.

Слід зазначити, що дані рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували ефективність біологічних препаратів у лікуванні хворих на ЮІА (Sen et al., 2014). При цьому найбільш дієвим у когортних та рандомізованих випробуваннях виявився адалімумаб (Ramanan et al., 2015).

Відповідно до настанов Американського коледжу ревматології (ACR) щодо офтальмологічного скринінгу, моніторингу та лікування пацієнтів з ЮІА-асоційованим увеїтом, у дітей та підлітків із високим ризиком розвитку увеїту умовно рекомендований офтальмологічний скринінг кожні три місяці (Sheila et al., 2019). У дітей та підлітків з ЮІА та контрольованим увеїтом при зменшенні або припиненні місцевих ГКС наполегливо рекомендований офтальмологічний контроль протягом одного місяця після кожної зміни місцевих ГКС, але не рідше. При стабільному лікуванні наполегливо рекомендований офтальмологічний контроль кожні три місяці. При зменшенні або припиненні системної терапії наполегливо рекомендовано проводити офтальмологічний контроль протягом двох місяців після зміни системних препаратів, а не рідше.

У дітей і підлітків з ЮІА та активним хронічним переднім увеїтом використання крапель 1%-преднізолону ацетату місцево умовно рекомендовано замість крапель дифлупреднатату для місцевого застосування. Якщо пацієнти все ще потребують 1-2 крапель/добу 1%-преднізолону ацетату (або еквіваленту) для контролю увеїту, за відсутності проведення системної терапії умовно рекомендовано додати системне лікування для зменшення місцевих ГКС замість відмови від нього та підтримання лише місцевих ГКС. Якщо все ще потрібно 1-2 крапель/добу 1%-преднізолону ацетату протягом принаймні трьох місяців при системній терапії, умовно рекомендовано змінювати або нарощувати системне лікування, а не підтримувати поточне. Слід зазначити, що кожна рекомендація має дуже низький рівень доказовості.

Стосовно хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (ХМАРП) і біопрепаратів, у дітей та підлітків з ЮІА та активним хронічним переднім увеїтом умовно рекомендовано починати системне лікування із застосування МТ підшкірно. Починати використання інгібіторів фактора некрозу пухлин (TNF) умовно рекомендовано з моноклонального антитіла TNF, а не етанерцепту. При тяжкому активному хронічному передньому увеїті та ускладненнях, які загрожують зору, умовно рекомендовано негайно призначити МТ та моноклональне антитіло інгібітора TNF, а не монотерапію МТ.

При невдалому застосуванні МТ та двох моноклональних антитіл інгібіторів TNF у дозі та/або з частотою, що перевищує стандартну, умовно рекомендовані абатацепт або тоцилізумаб як біологічні варіанти ХМАРП, а мікофенолат, лефлуномід чи циклоспорин – як альтернативні небіологічні варіанти.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

При ізольованому короткочасному епізоді гострого переднього увеїту, який добре контролюється системною імуносупресивною терапією (ХМАРП, біопрепарати), умовно рекомендовано негайно змінити системне імуносупресивне лікування на користь місцевих ГКС. При ЮІА та хронічному передньому увеїті, що контролюється системною терапією, але зберігається застосування 1-2 краплі/добу 1%-преднізолону ацетату, наполегливо рекомендовано спочатку суттєво зменшувати місцеві ГКС, а не системне лікування.

Дітям та підліткам з ЮІА, тяжким активним увеїтом і загрозливими ускладненнями щодо зору необхідне початкове застосовування МТ та негайне використання моноклональних антитіл інгібіторів TNF, а не монотерапія МТ (Sheila et al., 2019). У дітей та підлітків з ЮІА й активним увеїтом, в яких не було ефекту від першого інгібітора TNF при підвищенні дози/частоти понад стандартну, рекомендований перехід на інший інгібітор TNF, а не біологічний препарат іншої категорії.

Встановлено, що голімумаб та тоцилізумаб є однаково ефективними та безпечними для лікування увеїту, асоційованого з ЮІА, що рефрактерний до звичайного лікування та інгібіторів TNF (Domingues-Casas et al., 2017).

У багатоцентровому дослідженні та на підставі огляду літератури було оцінено вплив голімумабу при рефрактерному увеїті, асоційованому з ЮІА. За результатами, голімумаб показав ефективність як потенційний альтернативний препарат у пацієнтів із рефрактерним ЮІА-асоційованим увеїтом (Palmou-Fontana et al., 2018).

Клінічний випадок 1

Хлопець В., 15 років.

Скарги. Гострий біль, світлобоязнь та сльозотеча із правого ока (3-й епізод за два роки).

Діагноз окуліста: гострий передній увеїт.

Артрит правого колінного суглоба шість тижнів.

Консультація ревматолога: HLAB27-позитивний.

Діагноз. ЮІА, ентерит-артрит, гострий передній увеїт.

Лікування. Топічні ГКС, МТ. Відповідь на призначену терапію сприятлива.

Клінічний випадок 2

Дівчинка Л., 9 років.

Скарги (06.2016 р.). З'явилися косина та зниження зору.

Обстеження окуліста: гострота зору 1,0/0,2; у передній камері ока поодинокі клітини, помутніння задніх відділів скловидного тіла.

Отримувала лікування місцевими ГКС (1% дексаметазон 3 кр), субкон'юнктивальними ГКС. Відповідь на терапію відсутня.

Проведено дообстеження, зокрема дифдіагностику цитомегаловірусу та саркоїдозу в контексті проміжного увеїту. Всі досліджувані біохімічні та серологічні фактори – негативні, натомість виявлено високий титр АНА – 1:1000, що вказувало на автоімунний процес, хоча уражень суглобів не було виявлено.

При огляді окуліста: більш ніж 20 клітин у передніх камерах ока, помутніння задніх відділів скловидного тіла.

Діагноз окуліста: хронічний передній та проміжний увеїт.

Консультація ревматолога: у віці п'яти років підозра на ЮІА на підставі артриту правого колінного суглоба (сім тижнів), застосовували нестероїдні протизапальні препарати. АНА-позитивна.

Діагноз. ЮІА-асоційований увеїт.

Лікування (2016 р.). 1 мг/кг/добу преднізолону два місяці з повною відміною через вісім тижнів + місцева терапія.

При огляді окуліста: відсутні клітини у передніх камерах ока, незначне помутніння задніх відділів скловидного тіла, гострота зору 1,0/1,0. Через деякий час кількість клітин у передніх камерах 15, гострота зору 1,0/0,7-0,8. Призначено системні ГКС.

Через більш ніж 3-місячне неефективне застосування місцевих стероїдів відбулося погіршення після відміни системних ГКС; у березні 2017 р. до 1 мг/кг/добу преднізолону додано 20 мг/тиждень МТ. Відповідь на терапію відсутня.

Лікування (04.2017 р.). 1 мг/кг/добу преднізолону, 20 мг/тиждень МТ, адалімумаб. На тлі терапії – відсутність клітин у передній камері, скловидне тіло стало прозорішим. Продовження застосування 15 мг/тиждень МТ + адалімумаб (два роки) дозволило досягти стану неактивної хвороби протягом двох років із наступною відміною МТ та адалімумабу (06.2019 р.).

Через шість місяців: зниження гостроти зору, помутніння скловидного тіла.

Лікування. Системні ГК + адалімумаб.

Огляд окуліста (06.2020 р.): зниження гостроти зору (1,0/0,8), поява клітин у передніх камерах, посилення помутніння задніх відділів.

Лікування. Заміна адалімумабу на тоцилізумаб, короткочасно системно преднізолон. Стан покращився. Після відміни ГКС стан погіршився.

Огляд окуліста (11-12.2020 р.): посилене помутніння задніх відділів, зміни на сітківці (три хоріоретинальних вогнища).

Дообстеження на вірус Епштейна – Барра, токсоплазмоз, цитомегаловірус, реакцію Васермана, квантиферонов тест, ангіотензинконвертувальний фактор, МРТ головного мозку тощо. Патології не виявлено. Титр АНА 1:1000.

Лікування (11-12.2020 р.). Заміна тоцилізумабу на голімумаб + МТ протягом шести місяців.

При огляді (08.05.2021 р.): на тлі терапії голімумабом гострота зору 1,0/1,0, відсутні клітини у передніх камерах, скловидне тіло майже прозоре, регрес вогнищ на сітківці.

Висновки

Хронічний передній увеїт найчастіше спостерігається у хворих на олігоартикулярний і поліартикулярний ЮІА з від'ємним ревматоїдним фактором та перебігає без клінічних проявів.

Раннє використання системної імуносупресії та біологічних препаратів дає можливість контролювати внутрішньоочне запалення і запобігати розвитку ускладнень, що супроводжуються втратою чи зниженням зору. Зокрема, співпраця дитячого ревматолога та офтальмолога дозволяє вчасно визначати причину увеїту, виявляти його у хворих на ЮІА та спільно обирати лікувальну тактику.

Голімумаб представляє потенційну альтернативну терапію для пацієнтів із рефрактерним ЮІА-асоційованим увеїтом.

Підготувала ***Олександра Демецька***

СР-245362

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

Клінічне застосування Неотону: в пошуках істини

На сьогодні доведено, що фосфокреатин (ФК) відіграє фундаментальну роль в енергетичних процесах, що супроводжують скорочення м'язів. Також його використовують для ресинтезу АТФ – джерела енергії для скорочення міокарда та скелетних м'язів. Недостатнє постачання енергії є основною причиною пошкодження міоцитів.

Дослідження ефективності фосфокреатину

Провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Олег Ігорович Іркін розповів, що являє собою ФК, та представив результати дослідження його ефективності. Винайдений 1929 р., ФК був синтезований із м'язів. Він містить у своєму складі молекули креатину і фосфату. Під час реакції Карла Ломана аденозинтрифосфат (АТФ), утворений в мідохондрії, передає свою енергію креатину, який під дією ізоферменту креатинфосфокінази трансформується у ФК. Він мігрує до місць локальних креатинкіназних реакцій, де інші ферменти забезпечують ресинтез АТФ із ФК та аденозиндифосфату.

При ішемії погіршення функції кардіоміоциту прямо залежить від зниження рівня ФК, а не АТФ (Gaddi, 2018). Тобто ендогенний ФК – це прямий переносник енергії. Екзогенний ФК проявляє свій механізм ще у кров'яному руслі, впливаючи на еритроцити і тромбоцити; в еритроцитах він збільшує електронегативний потенціал, що покращує реологічні властивості крові, а у тромбоцитах чинить антиагрегантний ефект.

Також ФК позитивно впливає на мембрани клітин – сприяє їх стабілізації шляхом електростатичних взаємодій зі фосфоліпідами та, як наслідок, відновленню і збереженню функцій.

На українському фармринку доступний препарат **Неотон**, діючою речовиною якого є ФК. Його ефективність було продемонстровано у метааналізі 26 рандомізованих контрольованих досліджень, в яких взяли участь 1948 пацієнтів (Mingxing et al., 2018). Вплив препарату оцінювали перед кардіохірургічними втручаннями та на етапі інтенсивної терапії після них.

Було показано, що застосування ФК (Неотону) сприяло:

- зменшенню кількості та тривалості використання інотропних засобів на 39%;
- зниженню частоти і тривалості серйозних аритмій на 43%;
- часто спонтанному відновленню синусового ритму;
- зменшенню периопераційного пошкодження;
- зниженню рівня тропоніну;
- збільшенню фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ).

Щодо фармакокінетики Неотону, після одноразової внутрішньовенної перфузії відбувається швидке збільшення його вмісту в крові до максимального рівня протягом 1-3 хв. Процес виведення ФК ділиться на дві фази: перша швидка фаза – напіввиведення протягом 30-35 хв, друга – повільна, де виведення триває протягом декількох годин. Вміст у сечі починає збільшуватись через 30 хв і досягає максимуму через 60 хв після введення.

У систематичному огляді досліджень, в якому порівнювали ефективність левосимендану та ФК у дитячій кардіохірургії щодо впливу на розвиток аритмій, інфаркту міокарда, периопераційне пошкодження, тривалість та інтенсивність інотропної підтримки, ФК показав достовірно вищу ефективність, ніж левосимендан (Wang et al., 2020).

У 2016 р. були опубліковані дані метааналізу 41 рандомізованого контрольованого випробування, де порівнювали ФК із плацебо або стандартним лікуванням. До метааналізу було включено 23 роботи у галузі кардіохірургії, 12 досліджень за участю хворих на гострий коронарний синдром та 6 – із серцевою недостатністю (СН). Отримані результати свідчать, що застосування ФК (препарату Неотон) асоціювалося із достовірним зниженням смертності від усіх причин у три рази (Landoni et al., 2016).

Окрім того, Олег Ігорович поділився власним досвідом застосування препарату Неотон. Пацієнтові з гострою СН у стабілізованому стані ввели Неотон у дозі 2 г внутрішньовенно на 50 мл фізрозчину протягом 30 хв (гострий тест ФК). Під час терапії було проведено спекл-трекінг ехокардіографію – методику оцінки глобальної та сегментарної кінетики й деформації міокарда ЛШ. На тлі використання препарату Неотон відзначалося значне поліпшення поздовжньої, циркулярної та радіальної деформації міокарда ЛШ.

Практичний досвід використання препарату Неотон

Світлана Олексіївна Андрієвська, д. мед. н., професорка, лікарка КНП «Одеський обласний кардіологічний центр» Одеської обласної ради, поділилася власним досвідом використання препарату Неотон.

На доповнення даних, представлених Олегом Ігоровичем, спікерка звернула увагу на антиаритмічну дію Неотону. Так, ФК гальмує розпад ліпідів клітинних мембран та знижує концентрацію продуктів цього процесу (лізофосфогліцеридів), що чинять аритмогенний ефект. Крім того, Неотон нормалізує процеси реполяризації клітини і проведення імпульсів, які порушуються в умовах гострої ішемії. Препарат компенсує наявний за даного стану дефіцит енергії, який є однією з основних причин розвитку аритмій.

Професорка навела результати відкритого рандомізованого клінічного дослідження з оцінки ефективності ФК у складі комплексної терапії 70 хворих на СН, які перенесли інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (Міхін та співавт., 2020).

Пацієнтів було рандомізовано на дві групи:

- основну – до стандартної терапії додавали Неотон;
- контрольну – проводили лише стандарне лікування.

На тлі застосування Неотону в межах комплексного лікування показники толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою достовірно підвищилися (приріст дистанції зріс на 40% в основній групі та на 30% у контрольній). Також покращилися параметри фракції викиду ЛШ – у групах Неотону та контролю на 6 і 4% відповідно, що становить приріст 12 та 7% відповідно.

На додачу, цікавими є результати дослідження, присвяченого застосуванню ФК як засобу метаболічного кардіотропного захисту в периопераційному періоді у 41 хворого віком від 65 років (Хмелевський та співавт., 2014). Всіх учасників було рандомізовано на дві групи: контрольну (n=21) й основну (n=20). Пацієнтам основної групи за п'ять днів до операції призначали ФК у дозі 2 г/добу, далі – 4 г (2 г під час операції і 2 г у відділенні реанімації та інтенсивної терапії).

За отриманими даними було продемонстровано, що застосування ФК у схемі передопераційної кардіотропної терапії дозволило достовірно зменшити кількість післяопераційних ускладнень, зокрема гострого коронарного синдрому, а також скоротити терміни перебування хворих у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Таким чином, Неотон – надійний кардіопротектор із доведеною ефективністю, застосування якого є доцільним у кардіологічній та кардіохірургічній практиці.

Підготувала ***Мар'яна Гнатів***

ДАЙДЖЕСТ КАРДІОЛОГІЯ

Гістопатологія судин і ультраструктура сполучної тканини при спонтанній дисекції коронарних артерій: патофізіологічні та клінічні наслідки

Спонтанна дисекція коронарних артерій (СДКА) є причиною розвитку гострих коронарних синдромів, а в рідкісних випадках – раптової серцевої смерті. До патофізіології СДКА залучені аномалії сполучної тканини, коронарне запалення, підвищена щільність та фіброзно-м'язова дисплазія коронарних артерій, але раніше ці ознаки не піддавалися систематичній оцінці. M. Margaritis et al. виконали аналіз гістологічних даних та змін ультраструктури дерми при СДКА. Отримані результати опубліковані у виданні Cardiovascular Research у травні 2021 р.

Науковці порівняли 36 автопсій пацієнтів із СДКА та дані 359 вижилих. Вони провели гістологію та імуногістохімію коронарних артерій і міокарда, а також порівняли результати трансмісійної електронної мікроскопії компонентів шкірного позаклітинного матриксу 31 вижилого із СДКА та 16 здорових добровольців. Випадки розтину були частішими серед чоловіків із більшим ураженням проксимального сегмента лівої коронарної артерії порівняно з вижилими зі СДКА. При макро- чи мікроскопічному дослідженні у 66% випадків не було виявлено інфаркту міокарда, що відповідало аритмогенній смерті. Мало місце суттєвіше запалення у випадках відстроченої смерті порівняно з раптовою, зокрема навколо розсічених, ніж нерозсічених сегментів судин. У 47% випадків було обмежене фіброеластичне потовщення інтими, але без ознак фіброзно-м'язової дисплазії та аномалій ендотеліальної/внутрішньої еластичної пластинки коронарної артерії. Трансмісійна електронна мікроскопія не виявила загальних ультраструктурних відмінностей у компонентах шкірного позаклітинного матриксу чи маркерах метаболічної активності фібробластів.

Таким чином, оцінка раптової кардіальної смерті потребує ретельного обстеження із приводу СДКА, особливо у випадках відсутності некрозу міокарда. Перикоронарне запалення при СДКА відрізняється від васкулітів і, найімовірніше, є реакцією на СДКА, а не причиною її розвитку. За отриманими даними, фіброзно-м'язова дисплазія або підвищена щільність коронарних артерій, здається, не є патофізіологічно важливими. Зміни шкірної сполучної тканини виявилися нетиповими для пацієнтів, які перенесли СДКА.

СДКА, особливо дистальних відділів коронарних артерій, слід ретельно оцінювати при автопсіях у випадках раптової кардіальної смерті, навіть тоді, коли відсутні ознаки інфаркту міокарда. Причиною СДКА, швидше за все, є розвиток спонтанної інтрамуральної гематоми, а не розрив інтими. Ймовірно, це не пов'язано зі збільшенням щільності vasa vasorum, фіброзно-м'язовою дисплазією коронарних артерій або місцевим запаленням. Хоча СДКА рідко асоційована зі спадковими захворюваннями сполучної тканини, здається, це єдиний спосіб узагальнити її ультраструктурні аномалії у більшості випадків.

За матеріалами www.academic.oup.com

Розвиток тромбозу вен головного мозку та вакцинація проти COVID-19: чи є зв'язок?

Цьогоріч у квітні Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) оголосило стурбованість із приводу потенційних серйозних побічних реакцій унаслідок застосування вакцини ChAdOx1nCoV-19 (Astra-Zeneca) на основі 62 випадків тромбозу вен головного мозку (ТВГМ) та 24 випадків тромбозу внутрішніх вен серед майже 25 млн людей, щеплених у Великій Британії. Крім того, згодом виникли питання щодо безпеки, пов'язані з вакциною Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson/Janssen), через ті самі можливі несприятливі явища, що зазначені вище. Однак, як відомо, подібні події могли статися не через вакцинацію.

Також у квітні в New England Journal of Medicine були опубліковані дані двох досліджень, відповідно до яких у вакцинованих суб'єктів гострий ТВГМ асоціювався з активацією тромбоцитів, що викликає утворення тромбу. Причинно-наслідкового зв'язку продемонстровано не було, але докази того, що деякі штами аденовірусу мають особливий тропізм до тромбоцитів та підвищують їх агрегацію, посилює підозри щодо безпеки вакцин, адже в них використовується метод вірусного перенесення генів. Слід зауважити, що при застосуванні таких вакцин досі не вистачає найважливішого епідеміологічного елемента – порівняння з очікуваною поширеністю ТВГМ у загальній популяції.

У цьому контексті G. de Simone et al. виконали порівняння 62 випадків ТВГМ, про які офіційно повідомлялося після введення вакцини ChAdOx1nCoV-19, з невизначеною очікуваною захворюваністю, щоб перевірити, чи можуть вони бути раптовими. Якщо поширеність ТВГМ після використання вакцини перевищує кількість нових випадків, які протягом цього ж періоду можуть спостерігатися у загальній популяції, тоді причинно-наслідковий зв'язок між вакцинацією та виникненням ТВГМ слід вважати біологічно ймовірним, хоча й не встановленим.

Згідно з наданими EMA даними, захворюваність на ТВГМ серед вакцинованих становить 2,6 випадку на 1 млн людей за 4-місячний період, упродовж якого застосовували вакцину Astra Zeneca. Поширеність ТВГМ у невідібраній популяції зазвичай складає 3-4 випадки на 1 млн осіб на рік. Таким чином, протягом чотирьох місяців застосування вакцини очікуваний рівень захворюваності у гіршому випадку становить 1,3 випадку на 1 млн людей, а отже, майже половину від зафіксованої у вакцинованих Astra Zeneca.

Однак є два важливі обмеження, які слід врахувати. Перше пов'язане з високою можливістю систематичної похибки спостереження. Це означає, що при виявленні випадків рідкісних подій, як-то ТВГМ, приділяють не однаково високу увагу, як при реєстрації таких у рутинній практиці. До того ж таке рідкісне захворювання може «замаскуватися» під час щоденного клінічного спостереження.

На основі цих фактів група дослідників виявила усі випадки ТВГМ серед 953 390 дорослих, які потрапили до лікарні Аделаїди (Австралія) за період між 2005 і 2011 рр., із використанням методів візуалізації мозку. Після виключення 63 сумнівних було розглянуто 105 випадків ТВГМ. Зафіксована поширеність ТВГМ становила 15,7 випадку на 1 млн людей за рік – це відповідає очікуваному показнику 5,2 випадку на 1 млн упродовж чотирьох місяців, що є зіставним із періодом використання вакцини ChAdOx1nCoV-19. Це свідчить про те, що поширеність ТВГМ була більш ніж удвічі вищою, ніж після щеплення (2,5 випадки на 1 млн людей).

Незважаючи на те що на зазначені результати могла вплинути упередженість, пов'язана з відбором пацієнтів, вчені припускають, що очікувана поширеність ТВГМ у загальній популяції може бути набагато більшою, ніж отримана у поточних дослідженнях.

Тож група вчених створила всесвітній протокол з метою збору якомога більшої кількості епідеміологічних даних для підтвердження реального рівня захворюваності на ТВГМ. Це дослідження триває.

Таким чином, сучасні епідеміологічні дані вказують на те, що серед щеплених вакциною ChAdOx1nCoV-19 (Astra-Zeneca) поширеність ТВГМ становить 2,5 випадки на 1 млн людей упродовж чотирьох місяців введення, що, ймовірно, знаходиться в межах очікуваних показників захворюваності – від 1,3 до 5,2 випадку на 1 млн людей за чотири місяці. Крім того, наразі стає очевидним, що ризик розвитку ТВГМ набагато вищий на тлі COVID-19, ніж за гіршого, хоча й все ще гіпотетичного клінічного сценарію, пов'язаного з вакцинацією, та ефективність вакцини Astra-Zeneca, є можливо, кращою, ніж очікувалося.

За матеріалами www.academic.oup.com

Діагностика та лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями під час пандемії COVID-19

Вірус SARS-CoV-2, що викликає інфекцію COVID-19, із березня 2020 р. досяг рівня пандемії. COVID-19 чинить глобальний негативний вплив на системи охорону здоров'я та надання медичної допомоги у всьому світі. Пацієнти з серцево-судинними (СС) факторами ризику, як-то чоловіча стать, літній вік, цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, та встановленими серцево-судинними (ССЗ) і цереброваскулярними захворюваннями являють собою особливо вразливі категорії населення, що страждають на COVID-19. Група експертів та практиків із досвідом у наданні медичної допомоги особам із COVID-19 під егідою Європейського товариства кардіологів (ESC) торік розробила рекомендації, що стосуються всіх аспектів лікування ССЗ під час пандемії COVID-19. Документ може доповнюватися з часом у міру збільшення відомостей та знань, даних проспективних досліджень і змін на тлі пандемії. Пропонуємо до вашої уваги основні положення рекомендацій.

В осіб із пошкодженням міокарда на тлі COVID-19 наявний підвищений ризик захворюваності та смертності. Окрім артеріальних та венозних тромботичних ускладнень, що проявляються у вигляді гострих коронарних синдромів (ГКС) та венозної тромбоемболії, міокардит відіграє важливу роль у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю (СН). Повідомляється, що широкий спектр аритмій ускладнює перебіг COVID-19, включно з потенційними проаритмічними ефектами фармакотерапії, спрямованої на COVID-19 та супутні захворювання.

Внаслідок перерозподілу медичних ресурсів доступ до невідкладної допомоги, зокрема реперфузійної терапії, може бути обмежений залежно від тяжкості епідемії на локальному рівні. Ситуація обтяжується посиленням занепокоєнь із приводу пізніх проявів невідкладних станів ССЗ, оскільки пацієнти бояться звертатися по медичну допомогу під час пандемії.

Епідеміологія

Вплив ССЗ на результати інфікування COVID-19

Станом на травень 2020 р., 3,67 млн осіб виявилися COVID-19-позитивними, а більш як 250 тис. померли (Dong et al., 2020). COVID-19 однаково уражає представників обох статей, однак рівень смертності вищий серед чоловіків.

У масштабному ретроспективному когортному дослідженні, проведеному в Китаї, було проаналізовано 72 314 історій хвороби пацієнтів, які складалися з 61,8% підтверджених випадків COVID-19, 22,4% – підозрюваних та 1,2% – безсимптомних (Epidemiology Working Group, 2020). Серед підтверджених випадків 12,8% хворих мали АГ, 5,3% – ЦД та 4,2% – ССЗ. У дослідженні, що включало 5700 американців із COVID-19, були отримані подібні дані, тобто найпоширенішими супутніми захворюваннями виявилися АГ (56,6%), ожиріння (41,7%), ЦД (33,8%), ішемічна хвороба серця (ІХС; 11,1%) та застійна СН (6,9%) (Richardson et al., 2020). Для порівняння, поширеність АГ, ожиріння та ЦД у загальній популяції в США становить 45; 42,4 та 10,5% відповідно (Center for Disease Control and Prevention, 2020). Залишається неясним, чи мають ЦД, АГ та ССЗ причинно-наслідковий зв'язок із віком.

Етнічна належність також корелює з більшою сприйнятливістю та наслідками інфекції COVID-19 (Khunti et al., 2020). Дані з Великої Британії показують, що третина пацієнтів, які потрапили до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) через COVID-19, були представниками етнічних меншин (Intensive Care National Audit and Research Centre, 2020). Звіти із США підтверджують ці факти (Resnick et al., 2020). Існує багато потенційних механізмів, що можуть чинити вплив на цей зв'язок, таких як соціально-економічні, культуральні чинники чи фактори способу життя, генетична схильність тощо (Miller et al., 2020).

R. Verity et al. (2020) встановили, що рівень летальності у Китаї становив 1,38% із вищим показником у старших вікових групах: 0,32 у пацієнтів <60 років порівняно із 6,4% >60 років. В Італії випадків смерті було від 0 до 3,5% у віці до 30 і 60-69 років відповідно та 20% серед осіб >80 років (Onder et al., 2020). Це підкреслює той факт, що вік є важливим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19. Основне ССЗ також пов'язане з більшою імовірністю тяжкої інфекції COVID-19. У китайському дослідженні, в якому вивчали 72 314 випадків COVID-19, у 19 пацієнтів із супутніми ССЗ ризик смерті був уп'ятеро вищим (10,5%).

Таким чином, можна дійти таких висновків:

- супутні ССЗ часто зустрічаються у пацієнтів із COVID-19;
- наявність ССЗ асоційована зі збільшенням смертності через COVID-19;
- фактори ризику ССЗ корелюють зі збільшенням віку.

СС-прояви та клінічний перебіг COVID-19

Попередні спалахи коронавірусу, як-то SARS та MERS, були пов'язані зі значним тягарем супутніх ССЗ та асоційованих із ними ускладнень (Yu et al., 2006). Поширеними кардіальними подіями при SARS були гіпотонія, міокардит, аритмії та раптова серцева смерть. Діагностичне обстеження також виявило електрокардіографічні (ЕКГ) зміни, субклінічні діастолічні порушення лівого шлуночка (ЛШ) та підвищення рівня тропоніну. MERS асоціювався з міокардитом та СН (Xiong et al., 2020).

Інфекція COVID-19 має порівнянні кардіальні ускладнення. Внаслідок автопсії хворих на COVID-19 було виявлено інфільтрацію міокарда інтерстиціальними мононуклеарними запальними клітинами (Xu et al., 2020). На додачу, COVID-19 пов'язаний із підвищенням рівня серцевих біомаркерів через пошкодження міокарда. У дослідженні S. Shi et al. (2020) серед 416 пацієнтів, з яких 57 померли, ураження міокарда становило 19,7%. З-поміж померлих 10,6% мали ІХС, 4,1% – СН і 5,3% – цереброваскулярні захворювання. Аналогічним чином, за даними T. Guo et al. (2020), рівень тропоніну Т був підвищений через пошкодження міокарда, що корелювало зі значною смертністю. Тяжкі інфекції COVID-19 також потенційно асоційовані з серцевими аритміями, принаймні частково, через інфекційний міокардит (Wang et al., 2020).

Окрім гострих ускладнень, інфекція COVID-19 також може бути пов'язана з підвищеним довготривалим ризиком ССЗ. Встановлено, що у пацієнтів із пневмонією гіперкоагуляція та системна запальна активність нерідко зберігаються протягом тривалого періоду (Clerkin et al., 2020; Driggin et al., 2020). Також виявлено, що пацієнти з викликаною SARS інфекцією часто мали гіперліпідемію, аномалії серцево-судинної системи або порушення метаболізму глюкози (Zheng et al., 2020; Xiong et al., 2020). Однак SARS лікували імпульсами метилпреднізолону, що може бути поясненням тривалого порушення ліпідного обміну, а не наслідком самої інфекції (Xu et al., 2020). Таким чином, довгострокові наслідки інфекції COVID-19 поки не встановлені, але зазначені ефекти коронавірусної інфекції, викликаної SARS, свідчать про необхідність спостереження за пацієнтами, що видужали від COVID-19.

Патофізіологія

Механізми, що лежать в основі розвитку ССЗ

Коронавіруси – це оболонкові віруси з одноланцюговою РНК, виступи на поверхні яких відповідають шипованим білкам (Cui et al., 2019). Новий бета-коронавірус SARS-CoV-2, що спричиняє COVID-19, є дуже вірулентним, а його здатність до передачі вища, ніж у попереднього вірусу SARS (спалах 2003 р.). При цьому спостерігаються значна кількість інфікованих людей та тривала стійкість вірусу на забруднених поверхнях (van Doremalen et al., 2020). Вірусний інкубаційний період становить 2-14 днів (переважно 3-7 днів) (Guo et al., 2020).

Можливе виявлення SARS-CoV-2 за 1-2 дні до появи симптомів із боку верхніх дихальних шляхів. Було показано, що у легких випадках мав місце ранній кліренс вірусу, при цьому 90% пацієнтів неодноразово отримували негативний результат тесту методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією на 10-й день після початку захворювання. І навпаки, у тяжких випадках SARS-CoV-2 на 10-й день чи пізніше після інфікування хворі мали позитивний результат (Liu et al., 2020).

Рецептором, через який SARS-CoV-2 потрапляє до клітин господаря та викликає інфекцію, є ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (АПФ-2) (Walls et al., 2020; Yan et al., 2020). Основна фізіологічна роль багатофункціонального білка АПФ-2 – ферментативне перетворення ангіотензину (Ang) II в Ang-(1-7) та Ang I в Ang-(1-9), які є захисними пептидами проти ССЗ (Santos et al., 2018). Зв'язування шипованого білка SARS-CoV-2 з АПФ-2 полегшує потрапляння вірусу до альвеолярних епітеліальних клітин легень, де він демонструє надмірну експресію шляхом процесів із залученням мембрано-зв'язаної серинової протеази (Hoffmann et al., 2020). Після того як SARS-CoV-2 проникає у клітину-хазяїна, відбувається реплікація його вірусного геному РНК, що призводить до утворення нової РНК. Надалі новоутворені речовини перетворюються на віріонвмісні везикули, що зливаються із клітинною мембраною для подальшого вивільнення вірусу.

АПФ та АПФ-2 є основними ферментами ренінангіотензинової системи (РАС), де АПФ-2 має ключове значення у контрегуляції негативних ефектів, зумовлених підвищенням активності АПФ та надмірною продукцією Ang II. SARS-CoV-2, імовірно, порушує РАС/АПФ-2 та відіграє патогенну роль у тяжкому ураженні легень і дихальній недостатності при COVID-19 (Wu, 2020). Окрім легенів, АПФ-2 надмірно експресується в серці, судинах та шлунково-кишковому тракті (Hamming et al., 2004; Zou et al., 2020).

COVID-19 є насамперед респіраторним захворюванням, але багато пацієнтів також страждають на ССЗ, зокрема АГ, гостре пошкодження міокарда та міокардит (рис. 1) (Zheng et al., 2020). Це може бути вторинним явищем щодо патології легень, оскільки гостре ураження легень саме по собі призводить до збільшення серцевого навантаження і може мати серйозні наслідки, особливо в осіб із наявною СН.

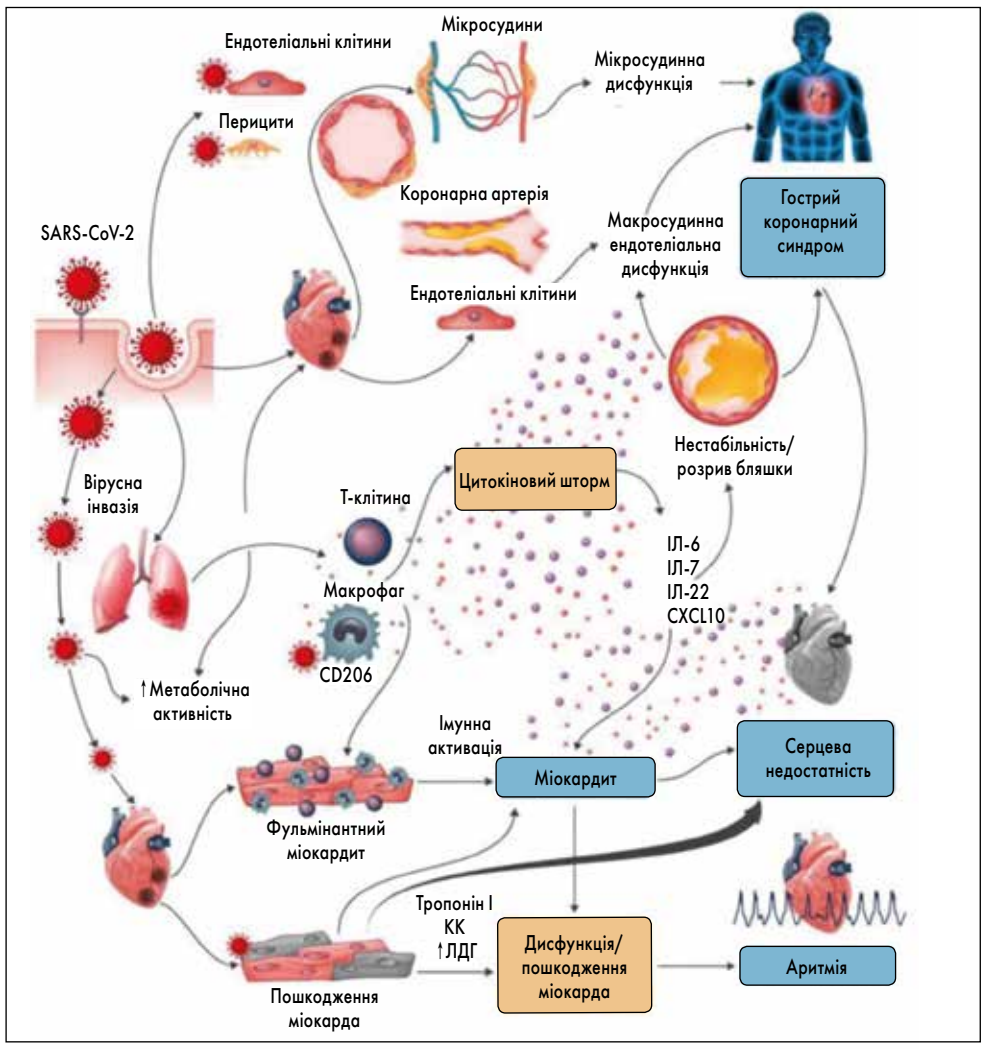


Рис. 1. Вплив COVID-19 на СС-систему: основні прояви та гіпотетичні механізми
Примітка: КК – креатинкіназа, ЛДГ – лактатдегідрогеназа.

ССЗ також можуть бути первинним явищем, враховуючи важливу патофізіологічну роль РАС/АПФ-2 у серцево-судинній системі та той факт, що АПФ-2 експресується у серці, судинних клітинах і перицитах людини (Chen et al., 2020).

Зв'язок між АГ, АПФ-2 та COVID-19

Поширеність вже наявної АГ, найімовірніше, є вищою у пацієнтів із COVID-19, зокрема тяжкою формою. Це також стосується гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та рівня смертності. Вважається, що механізми, що лежать в основі потенційного взаємозв'язку АГ та COVID-19, корелюють із віком та супутніми захворюваннями (Williams, Zhang, 2020).

Попередні факти свідчать про те, що лікування АГ блокаторами РАС може впливати на зв'язування SARS-CoV-2 з АПФ-2, спричиняючи розвиток хвороби (Kuster et al., 2020). Це припущення базується на деяких експериментальних даних, відповідно до яких блокатори РАС викликають компенсаторне підвищення рівня АПФ-2 у тканинах, зокрема іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) можуть чинити негативний ефект на пацієнтів із COVID-19 (Ferrario et al., 2005; Deshotels et al., 2014). Однак чітких доказів того, що використання іАПФ або БРА призводить до підвищення регуляції АПФ-2 у тканинах людини, немає. Більш того, наявні дані зразків крові свідчать про відсутність зв'язку між рівнем АПФ-2 у циркуляції крові та застосуванням блокаторів РАС (Vaduganathan et al., 2020). До того ж на експериментальних моделях було показано, що БРА можуть мати потенційно захисний вплив (Danser et al., 2020; Sun et al., 2020).

У нещодавньому обсерваційному дослідженні за участю понад 8910 пацієнтів із 169 лікарень Азії, Європи та Північної Америки не було виявлено негативної кореляції іАПФ або БРА із внутрішньолікарняною смертністю (Mehra et al., 2020). Водночас у китайському дослідженні в 1128 госпіталізованих хворих застосування іАПФ/БРА асоціювалося з нижчим ризиком інфікування COVID-19 або серйозних ускладнень чи смерті (Bean et al., 2020; Mancia et al., 2020). Отримані дані відповідають рекомендаціям основних медичних спільнот, згідно з якими пацієнти, які приймають БРА, не повинні припиняти лікування (Inciardi et al., 2020).

Гостре пошкодження міокарда й міокардит при COVID-19

Міокардит розвивається у пацієнтів із COVID-19 через кілька днів після початку лихоманки. Це свідчить про пошкодження міокарда, спричинене вірусною інфекцією. Механізми ураження міокарда, викликаного SARS-CoV-2, можуть бути пов'язані з регуляцією АПФ-2 у серці та коронарних судинах (Chen et al., 2020). Дихальна недостатність та гіпоксія при COVID-19 також здатні спричинити пошкодження міокарда, а імунні механізми його запалення можуть бути особливо важливими (Madjid et al., 2020). Наприклад, ураження міокарда призводить до активації вродженої імунної відповіді з вивільненням прозапальних цитокінів та активації механізмів адаптивного автоімунного типу шляхом молекулярної мімікрії.

Порушення регуляції імунної системи та ССЗ на тлі COVID-19

Запальні механізми та активація імунної відповіді лежать в основі широкого спектра ССЗ, зокрема атеросклерозу, СН та АГ (Drummond et al., 2019; Maffia et al., 2003). Така дисрегуляція імунної системи може проявлятися при COVID-19 по-різному. По-перше, ще одним рецептором, через який SARS-CoV-2 може потрапляти до клітин, є кластер диференціювання 209 (CD209), що експресується в макрофагах, які зумовлюють проникнення вірусу в імунні клітини серцевої та судинної тканин (Li et al., 2003). Що важливо, у тяжких випадках COVID-19 у пацієнтів спостерігалося системне підвищення рівня численних цитокінів, включно з інтерлейкіном (ІЛ)-6, ІЛ-2, ІЛ-7, гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором, фактором некрозу пухлин α тощо, що відповідає характеристикам синдрому вивільнення цитокінів (СВЦ) (Huang et al., 2020).

Зміна проникності судин може спричинити некардіогенний набряк легень, ГРДС та поліорганну недостатність. Високий рівень ІЛ-6 у сироватці крові часто має місце при СВЦ, до того ж є клінічним предиктором смертності при COVID-19 (Ruan et al., 2020). Таким чином, націлення на ІЛ-6 в осіб із COVID-19 може допомогти впоратися із СВЦ. Нарешті, було показано, що АГ пов'язана з циркулювальними лімфоцитами у пацієнтів із COVID-19, а дисфункція Т-клітин CD8 – із розвитком ССЗ (Youn et al., 2013). Т-лімфоцити CD8 є основними клітинами набутого противірусного імунітету, тому їх дисфункція може спричинити націлення організму на інфіковані вірусом клітини.

Стратегії діагностики SARS-CoV-2

Високочутлива та високоспецифічна лабораторна діагностика необхідна для виявлення випадків хвороби, відстеження контактів та вживання ефективних ті раціональних заходів стримування інфекції (Chan et al., 2020). Згідно з епідеміологічним аналізом, ССЗ асоційовані з ризиком тяжчих наслідків COVID-19, тому тестування слід особливо широко застосовувати серед хворих на ССЗ (Zheng et al., 2020; Chen et al., 2020). ПЛР у реальному часі залишається найкориснішим лабораторним діагностичним тестом на COVID-19 у всьому світі (ВООЗ, 2020).

Важливо зазначити, що негативні результати молекулярного тестування не виключають інфікування SARS-CoV-2 і не повинні використовуватися як єдина основа для прийняття рішень щодо ведення пацієнта; їх слід поєднувати із клінічними спостереженнями, анамнезом хворого та епідеміологічними даними. Рекомендоване повторне тестування через 48 год у клінічно підозрюваних випадках із негативним результатом. Доступні дані, що при використанні комп'ютерної томографії (КТ) як порівняльного методу чутливість мазка з носоглотки була обмежена 60-70%. КТ легень має високу чутливість для діагностики COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів із позитивним результатом ПЛР у реальному часі. У китайському дослідженні за участю 1014 пацієнтів чутливість КТ легень щодо COVID-19 становила 97% (Ai et al., 2020).

Діагностика ССЗ у пацієнтів із COVID-19

Клінічні прояви

Біль за грудиною. Симптом болю чи стиснення у грудях є поширеним у пацієнтів з активною інфекцією COVID-19, що може бути пов'язано із задишкою через основну пневмонію. Глибока гіпоксемія разом із тахікардією на тлі COVID-19 можуть призвести до виникнення болю за грудиною та ЕКГ-змін, що вказують на ішемію міокарда. У пацієнтів із ГКС спостерігаються більш типові симптоми, асоційовані з ішемією. Наявність інфекції COVID-19 нерідко ускладнює диференціальну діагностику, оскільки можуть бути наявні задишка та респіраторні симптоми, які передують кардіальним проявам або обтяжують їх.

Задишка та кашель. Задишка – один із типових симптомів COVID-19. За даними W.J. Guan et al. (2020), серед 1099 дорослих стаціонарних та амбулаторних хворих 18,7% мали задишку. Зі збільшенням тяжкості захворювання частка задишки значно зростає: у 31-55% госпіталізованих пацієнтів та до 92% тих, що потрапили у ВІТ (Huang et al., 2020). Кашель наявний у 59,4-81,1% осіб із COVID-19 незалежно від тяжкості хвороби (Wu et al., 2020). Сухий кашель зустрічається частіше, тоді як виділення мокроти має місце у 23-33,7%.

ГРДС. Даний синдром характеризується двостороннім помутнінням при візуалізації грудної клітки та гіпоксемією, яку неможливо пояснити іншими причинами (Ferguson et al., 2012). Серед 1099 дорослих стаціонарних та амбулаторних китайських хворих ГРДС розвинувся у 3,4%, але у госпіталізованих пацієнтів показники значно вищі – 19,6-41,8% (Guan et al., 2020). Середній час від початку COVID-19 до виникнення ГРДС становить 8-12,5 днів (Huang et al., 2020). Ризик ГРДС асоційований із віком (зростає після ≥65 років), наявністю супутніх патологій (АГ, ЦД), нейтрофілії, лімфоцитопенії, підвищених лабораторних маркерів дисфункції органів, запалення (С-реактивний білок) та D-димеру. Смертність серед пацієнтів, лікованих із приводу ГРДС на тлі COVID-19, є високою (52-53%) (Ruan et al., 2020).

Кардіогенний шок. Рання, точна та швидка діагностика кардіогенного шоку (КШ) в осіб із підтвердженим або підозрюваним COVID-19 є важливою (Thiele et al., 2019). Точна частота виникнення КШ у цих пацієнтів невідома. Однак середній період між проявами симптомів та госпіталізацією у хворих на COVID-19 у ВІТ становив 9-10 днів, що свідчить про поступове погіршення дихання у більшості пацієнтів (Yang et al., 2020). В осіб із COVID-19 у критичному стані з ризиком розвитку КШ (наприклад, тяжким гострим ІМ, гострою декомпенсованою СН) та сепсису слід враховувати змішану етіологію КШ і септичного шоку (Baran et al., 2019). Окремий клінічний досвід та експериментальні дані свідчать про те, що міокардит може ускладнювати COVID-19 (Hu et al., 2020). Цей діагноз слід розглядати як потенційну причину розвитку КШ.

Позалікарняна зупинка серця, безімпульсна електрична активність, раптова серцева смерть, тахі-/брадиаритмії. Даних щодо виникнення аритмії в контексті інфікування вірусом SARS-CoV-2 бракує. У китайському дослідженні за участю 138 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 аритмію було зареєстровано у 16,7% від загальної кількості хворих та у 44% тих, хто потрапив до ВІТ (Wang et al., 2020). Шлуночкова тахікардія / фібриляція шлуночків були описані як ускладнення COVID-19 у 5,9% випадків, зі значно вищою частотою у пацієнтів із підвищеним рівнем тропоніну Т (Guo et al., 2020).

Однак у масштабному обсерваційному дослідженні, що включало 1099 китайських пацієнтів із 552 лікарень, про аритмію не повідомлялося (Guan et al., 2020). Гіпоксемія та системне гіперзапалення можуть призвести до появи першого епізоду фібриляції передсердь (ФП), хоча опублікованих даних із цього приводу поки що немає. Проте важливу увагу слід приділяти контролю серцевого ритму (зокрема взаємодії препаратів із лікуванням COVID-19) та антикоагулянтній терапії.

Кореляція рівня біомаркерів та ССЗ у пацієнтів із COVID-19

Пошкодження кардіоміоцитів, яке визначають за концентрацією серцевого тропоніну Т/І, та гемодинамічний стрес – за рівнем натрійуретичного пептиду типу В (BNP) і N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP), можуть мати місце при інфекціях COVID-19, як і при інших пневмоніях. Рівень цих біомаркерів корелює з тяжкістю захворювання та смертністю. Вміст серцевого тропоніну Т/І та BNP/NT-proBNP слід інтерпретувати як кількісні змінні. У пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, незначне підвищення даних біомаркерів зазвичай є результатом наявної патології серця та/або стресу, пов'язаного з COVID-19.

За відсутності типового для стенокардії болю за грудиною та/або ішемічних змін на ЕКГ пацієнти з легким підвищенням їх рівня не потребують додаткового обстеження та/або лікування з приводу ІМ І типу. У пацієнтів із COVID-19 рекомендовано вимірювати концентрацію серцевого тропоніну Т/І лише у тому випадку, якщо діагноз ІМ І типу розглядається на клінічних підставах або за вперше виниклої дисфункції ЛШ. Незалежно від діагностики, моніторинг цього біомаркера може допомогти у прогнозуванні перебігу хвороби.

D-димер визначає активовану коагуляцію, що є важливою особливістю COVID-19. Систематичні вимірювання D-димеру можуть допомогти лікарям у відборі пацієнтів із COVID-19 для візуалізації венозної тромбоемболії та/або застосування доз антикоагулянтів, що перевищують профілактичні.

Методи візуалізації

У пацієнтів із COVID-19 застосовують ті самі діагностичні критерії ЕКГ щодо ССЗ, як у загальній популяції. Що стосується неінвазивних методів візуалізації, не слід виконувати рутинні візуалізаційні дослідження серця у пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим COVID-19. Вони є доцільними лише тоді, коли результати можуть вплинути на лікування. Також варто уникати виконання трансторакальної, трансезофагеальної та стрес-ехокардіографії (ЕхоКГ), якщо отримані дані навряд чи змінять стратегію терапії. Трансезофагеальна ЕхоКГ асоційована з підвищеним ризиком поширення COVID-19 унаслідок можливого значного вірусного навантаження на медичний персонал через аерозолізацію, тож краще застосовувати доступні альтернативні методи. Фокусоване ультразвукове дослідження серця біля ліжка хворого (POCUS) та ЕхоКГ в умовах ВІТ є ефективними варіантами скринінгу СС-ускладнень на тлі інфекції COVID-19.

У госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 КТ слід проводити лише згідно з показаннями, за якими результати візуалізації можуть вплинути на лікування. Віртуальна коронарографія може бути найкращим неінвазивним методом візуалізації для діагностики ІХС, оскільки зменшує час впливу на пацієнтів та медичний персонал. КТ серця має потенційні переваги перед трансезофагеальною ЕхоКГ для виключення тромбозу вушка лівого передсердя та внутрішньосерцевого тромбу до кардіоверсії. Пацієнтам із респіраторним дистрес-синдромом рекомендовано проводити КТ грудної клітки для оцінки особливостей візуалізації, типових для COVID-19. Кардіальна магнітно-резонансна томографія (МРТ) є варіантом вибору при гострому міокардиті.

Методи ядерної медицини варто використовувати лише за певними показаннями, і коли інші способи візуалізації є неможливими. Слід застосовувати найкоротшу тривалість сканування та експозиції, стандартні дози опромінення із швидкими протоколами збору даних. Позитронно-емісійна томографія мінімізує час отримання даних.

Диференціальна діагностика

Наявність інфекції COVID-19 не має запобігати систематичному пошуку СС-подій, включно із ГКС. Слід виключити інші прояви та ускладнення інфекції COVID-19, що імітують патології серця. У хворих на COVID-19 із клінічними проявами, подібними до ССЗ, слід враховувати три основні фактори:

1. Пацієнти з COVID-19 можуть мати кардіальні події, спричинені або не спричинені інфекцією. До них належать ГКС (STEMI та NSTEMI), гостра СН, аритмії, тромбоемболічні ускладнення, КШ та зупинка серця. Ці синдроми потребують швидкої діагностики й лікування, та їх не можна залишати без уваги через наявність COVID-19.

2. Інфекційне пошкодження серця також може призвести до появи клінічних проявів, схожих на кардіальні події, що також слід розглядати як диференціальний діагноз.

3. В осіб із COVID-19 можуть спостерігатися симптоми, що імітують СС-події, зокрема біль за грудиною, задишка та шок, навіть за відсутності ураження міокарда.

Продовження на стор. 44

Ліксарит

ЕФЕКТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ТА СТАБІЛЬНИЙ КОНТРОЛЬ РИТМУ

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ лікарського засобу ЛІКСАРИТ

Склад: діюча речовина: flecainide acetate, 1 таблетка містить 100 мг флекаїніду ацетату. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїнід. Код АТХ C01BC04. **Фармакологічні властивості.** Флекаїніду ацетат – антиаритмічний засіб класу IC, призначений для лікування загрозливої для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїніду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнід має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміщені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість зміни біоелектричного потенціалу м'язів шлуночків та волокна Пуркіньє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. Зазначеними електрофізіологічними властивостями флекаїніду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнід викликає слабке пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. **Показання.** – АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування). – Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життю пацієнта, при відсутності відповіді на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії. – Пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умови наявності безсумнівної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небажаного підсилення аритмії. Протипоказання: – Реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. – Серцева недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною екстопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією. – Кардіогенний шок. – Довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників. – Знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня. – Застосування у комбінації з протиаритмічними засобами класу I (блокатори натрієвих каналів). – Синдром Бругада. – Якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді ніжки пучка Гіса або блокаді дистальних відділів. – Безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. **Побічні реакції.** Запаморочення, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задишка, астенія, втомлюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Лабораторіос Нормон, С.А.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення №UA/17741/01/01. UA-LICS-IMI-042021-015

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

acino

Порушення ритму: Ліксарит у запитаннях та відповідях

Медикаментозне відновлення і підтримання нормального синусового ритму – бажана мета для багатьох пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) та іншими порушеннями ритму. Про можливості та особливості застосування флекаїніду як антиаритмічного препарату (ААП) IC класу розповідає старша наукова співробітниця відділу клінічної аритмології та електрофізіології серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Олена Миколаївна Романова.

О.М. Романова

Шановна Олено Миколаївно, в яких ситуаціях зазвичай застосовують флекаїнід (Ліксарит)?

Ліксарит призначають при деяких шлуночкових та суправентрикулярних порушеннях ритму за наявності показань у пацієнтів із/без мінімально виражених структурних змін міокарда. Формулювання «без органічного ураження серця» означає, що у хворого відсутні Q-інфаркт в анамнезі, гіпертрофічна чи дилатаційна кардіоміопатія, ФВ ЛШ >45%, немає застійної або прогресувальної серцевої недостатності, гіпертрофії ЛШ ≥14 мм та вроджених чи набутих вад серця.

Якщо наявні структурні зміни та непереносимість аміодарону, чи можна застосовувати Ліксарит?

Пацієнтів із/без структурних змін міокарда за наявності складних шлуночкових порушень ритму слід направляти до центру третинної (високотехнологічної) медичної допомоги. Там вони мають отримати лікування відповідно до європейських стандартів (як-то абляція, кардіовертер-дефібрилятор тощо).

Чи можливе у пацієнтів із персистувальною ФП після відновлення синусового ритму постійне застосування Ліксариту з метою запобігання новим пароксизмам?

Безумовно, так. За синусовий ритм потрібно максимально довго боротися. Згідно з даними дослідження EAST-AFNET 4 (n=2789), що краще та довше зберігається синусовий ритм, то менше несприятливих подій у хворого. На тлі терапії флекаїнідом тривало й надійно вдавалося уникати пароксизмів ФП та інших несприятливих подій, зокрема кардіоемболічних ускладнень.

Як знизити ризики, пов'язані з плановою терапією ААП?

За ініціації терапії слід суворо враховувати показання, протипоказання та можливі побічні дії ААП. Варто призначати «пробні» дози ААП (наприклад, 50 мг Ліксариту двічі на добу) та слідкувати, чи немає подовження QRS на 25% (якщо ні – можна збільшити дозу до 100 мг два рази на день). Доцільно підбирати мінімальні ефективні дози ААП, за можливості уникати тривалого безперервного застосування та враховувати супутню патологію.

При виборі ААП необхідно пам'ятати, що для пропафенону та флекаїніду характерні досить радикальні відмінності. Так, пропафенон має близько 60% β-блокувальних властивостей, виражено уповільнює частоту шлуночкових скорочень та більше підходить для адренергічних пацієнтів, в яких зрив ритму відбувається після фізичних навантажень та на тлі психоемоційних стресів. Принципова відмінність полягає у тому, що флекаїнід виводиться нирками, а пропафенон печінкою. Флекаїнід виводиться впродовж 12-14 год, що передбачає використання двічі на добу, пропафенон – 5-8 год, тож його приймають тричі на добу.

В осіб із патологією нирок важливо контролювати кліренс креатиніну. Якщо він становить <50 мл/хв, протирецидивна терапія флекаїнідом переходить у режим 50 мг двічі на добу, а доза «таблетки кишені» – 100 мг та через 2 год – 50 мг (сумарна навантажувальна доза – 150 мг). У хворих із нормальною функцією нирок добова доза флекаїніду не має перевищувати 400 мг.

Навантажувальна доза Ліксариту становить 200 + 100 мг. Наскільки доцільне використання 100 мг 2 р/добу при ФП із переходом на підтримувальну дозу 50 мг 2 р/добу через 3 місяці?

Завдання лікаря полягає в утриманні пацієнта на мінімальній ефективній дозі. Тому в разі призначення 100 мг флекаїніду двічі на добу, за відсутності рецидиву протягом трьох місяців, можна розглянути перехід на дозу 50 мг два рази на день. І якщо на цій дозі у хворого не відмічатимуться рецидиви ФП, її можна залишити. Коли ж має місце зрив ритму на тлі планової протирецидивної терапії, потрібно повернутися до дози 100 мг двічі на добу. При цьому абсолютно доцільним є застосування схеми «таблетка в кишені»: 200 мг, через дві години – ще 100 мг. Вечірнє приймання дози 100 мг слід пропустити незалежно від відновлення ритму, оскільки препарат виводиться із крові 12-14 год. Добова доза не повинна перевищувати 400 мг.

Через який час оцінюють дію препарату? Як визначити ефективність самому пацієнту, та скільки потрібно чекати для відновлення ритму?

Якщо йдеться про первинне призначення, вже протягом 7-10 днів пацієнт сам повідомить, що йому стало краще, та зменшилися прояви ФП чи шлуночкової екстрасистолії. Такий термін пов'язаний із тим, що флекаїнід не є препаратом накопичення і майже одразу залучається до електрофізіології міокарда та шлуночків.

Після використання першої дози оцінюють не ефективність, а переносимість, при цьому спостерігають за інтервалом QRS. Якщо він збільшився на 25% від вихідного – це може бути свідченням проаритмогенного ефекту, що є приводом для відміни препарату, а не зменшення дози. Натомість ефективність аналізують приблизно через тиждень застосування. Щодо схеми «таблетка в кишені», дуже часто пацієнти очікують на миттєву дію. Проте за всіма стандартами ритм може відновитися протягом 24 год від моменту прийнятої навантажувальної дози.

Якщо в умовах стаціонара хворому проведено медикаментозну кардіоверсію Ліксаритом (200 + 100 мг через 2 год), але ритм не відновився, чи допускається введення аміодарону внутрішньовенно краплинно?

Якщо протягом 24 год ритм не відновлено, можна застосувати аміодарон (у внутрішньовенній формі разом із таблетованою). Однак особисто я у таких випадках переходжу до електричної дефібриляції, хоча не всі мають таку можливість.

Коли можлива комбінація Ліксариту з іншими ААП?

Ліксарит чудово «працює» з β-адреноблокаторами. Стосовно інших ААП, інформацію можна отримати на веб-сайті *Medscape* у розділі «Drug interaction cheker». Загалом, чим більше ААП міститься у крові, тим гірший ефект, – може відбутися нашарування їх дії з наступним проаритмогенним ефектом. Насторожити має подовження QRS >25% порівняно з вихідним рівнем. При цьому варто усвідомлювати, що всі ААП так чи інакше впливають на показники ЕКГ.

Комбінація аміодарону з ААП III класу є можливою, але небажаною. Тож якщо комбінувати ААП – то тільки в умовах стаціонара після аналізу інших варіантів лікування. Якщо ААП неефективні, варто розглянути гібрид-терапію, як-от ААП, абляція/кріодеструкція, хірургія на відкритому серці.

Як правильно комбінувати бета-блокатори із флекаїнідом, якщо пацієнт вже приймає бісопролол у дозі 5 мг, але є показання для призначення флекаїніду?

Комбінація флекаїніду та бісопрололу максимально сприятлива щодо профілактики зриву ритму. Безумовно, дозу слід титрувати та розглянути мінімальне дозування і β-блокатора, і флекаїніду. Якщо пацієнт вже приймає бісопролол по 5 мг, варто спробувати призначити 50 мг флекаїніду двічі на добу, але можливе і застосування 100 мг два рази на день. Необхідно слідкувати за інтервалом QRS та хоча б раз на рік робити ЕхоКГ. Зниження ФВ на 10% від вихідного рівня є приводом переглянути доцільність терапії ААП.

Яка тривалість терапії Ліксаритом при тривалій персистувальній ФП?

Найбільш доцільною є медикаментозна кардіоверсія за тривалості пароксизму ФП <48 год (навіть до 12 год). Саме тому навантажувальну дозу флекаїніду називають «таблетка в кишені», – щойно пацієнт відчув зрив ритму, він може негайно прийняти препарат. Адже чим раніше застосування, тим вищою буде ефективність.

Якщо тривалість пароксизму ФП >48 год, фармакотерапія можлива, але має незначну ефективність, отже, необхідна електрична кардіоверсія. При цьому можна розглянути медикаментозну підтримку флекаїнідом, пропафеноном або аміодароном перед електричною кардіоверсією для підвищення її ефективності (*рівень доказовості IIa*, рекомендації ESC, 2020).

Чи можна застосовувати Ліксарит у пацієнтів із ФП та супутніми шлуночковими порушеннями ритму?

Можна, у дозі 100 мг двічі на добу. Проте потрібно переконатися, що хворий не має структурної патології міокарда.

Скажіть, будь ласка, а чи є дані щодо ефективності Ліксариту при екстрасистолах?

Так, є. Він добре допомагає, особливо у разі змішаних порушень ритму.

А якщо пацієнт із постійною формою ФП має електричну кардіоверсію в анамнезі?

Якщо йдеться про постійну форму миготливої аритмії (незалежно від електричної кардіоверсії в анамнезі), то ААП IC класу не застосовують. У такому разі ритм уповільнюють за допомогою β-адреноблокаторів, антагоністів кальцію або дигоксину, залежно від наявності серцевої недостатності.

Чи відомі випадки застосування флекаїніду в пацієнтів із кардіостимулятором?

У мене були такі пацієнти. Однак в інструкції для медичного застосування препарату зазначено, що флекаїнід підвищує поріг чутливості ендокарду до сигналів кардіостимуляторів, тобто його чутливість до кардіостимуляції зменшується. Цей ефект оборотний та більшою мірою впливає на поріг гострої, а не хронічної чутливості. Тому флекаїнід варто з обережністю використовувати в межах терапії осіб зі встановленими постійними або тимчасовими кардіостимуляторами. Не слід призначати його пацієнтам із високим порогом чутливості до кардіостимуляції та у разі застосування непрограмованого кардіостимулятора за відсутності належного реанімаційного обладнання.

Можливо, у цій ситуації варто застосувати меншу дозу препарату, при цьому проконтролювати роботу кардіостимулятора за допомогою програматора.

Пані Олено, а чи можна використовувати Ліксарит в осіб із пароксизмальною ФП та штучними клапанами серця?

Ні, оскільки штучні клапани серця – це вже структурні зміни міокарда.

Чи можна призначати флекаїнід під час вагітності?

Відповідно до інструкції з медичного застосування препарату, флекаїнід проникає через плаценту та до плода, а також потрапляє у грудне молоко. Тому в період вагітності та під час грудного вигодування його застосовують тільки тоді, коли очікувана користь не перевищує потенційний ризик. Але особисто я не візьму на себе таку відповідальність, як оцінка цього ризику.

В такій ситуації вагітній варто мінімізувати фізичні навантаження, шукати причину запуску порушень ритму та максимально уникати ААП. Для відновлення ритму в цій категорії хворих бажаною є електроімпульсна терапія.

Чи потребує пацієнт відміни антидепресантів у разі застосування Ліксариту?

Як антидепресанти, так і ААП IC класу можуть подовжувати інтервал QT та впливати на комплекс QRS, тож варто використовувати їх мінімально ефективну дозу. Потрібно визначитися, що більше потребує уваги – клінічна ситуація, через яку пацієнтові призначено антидепресант, чи зрив ритму.

Якщо хворий перебуває у стадії загострення психічного розладу, приймає антидепресанти та інші препарати у високих дозуваннях, можна спробувати зменшити дозу Ліксариту до 50 мг двічі на добу. Але при настанні покращення, коли психіатр/психотерапевт знизить дозу психоактивних засобів, за потреби можна повернутися до приймання 100 мг флекаїніду два рази на день.

І останнє запитання: чи можна продовжувати вже призначену терапію флекаїнідом у гострому періоді COVID-19 та після одужання?

Якщо пацієнт приймав ААП, що потенційно може подовжувати інтервал QT, та на тлі протиковідних препаратів спостерігається його подовження, ААП слід тимчасово відмінити на користь протиковідних засобів. Є дані стосовно того, що флекаїнід можна відміняти на період COVID-інфекції для мінімізації ризиків проаритмогенезу, але якщо QT та QRS залишаються в межах норми, цього робити не потрібно.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Ефективна гіполіпідемічна терапія – шлях до зниження серцево-судинного ризику

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), серед яких атеросклероз коронарних артерій та судин головного мозку, є причиною понад 4 млн летальних випадків у Європі щороку. Тож важливість профілактики атеросклеротичних ССЗ залишається безперечною. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) 2019 р., слід проводити просвітницьку роботу на рівні загальної популяції шляхом залучення до здорового способу життя та зменшення причинних факторів ризику ССЗ, зокрема холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Саме тому корекції дисліпідемії приділяється значна увага як у вітчизняних, так і міжнародних настановах, а також присвячено численні дослідження. Корекція ХС ЛПНЩ при первинній або вторинній профілактиці за дуже високого ризику ССЗ передбачає застосування фармакотерапії, що включає статини, а за їх непереносимості чи недостатньої ефективності у максимально переносимих дозах наступним кроком є призначення інгібітора всмоктування ХС езетимібу.

Лікування дисліпідемії, зокрема зниження підвищеного рівня ХС ЛПНЩ, є невід'ємною складовою ведення пацієнтів із серцево-судинним (СС) ризиком. У численних генетичних, епідеміологічних та клінічних дослідженнях було доведено ключову роль ХС ЛПНЩ у формуванні атеросклерозу, а також пряму залежність між вмістом ХС ЛПНЩ та ймовірністю розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) (Ference et al., 2017). На сьогодні не викликає сумніву, що зниження рівня ХС ЛПНЩ скорочує імовірність виникнення атеросклеротичних ССЗ. На кожен 1 ммоль/л зменшення концентрації ХС ЛПНЩ у крові можна очікувати зниження ризику великих СС-подій на 21-24%, загальної смертності – на 12% (Ference et al., 2017).

Згідно з настановою ESC/EAC (2019), корекція ХС ЛПНЩ при первинній або вторинній профілактиці за дуже високого ризику ССЗ передбачає застосування терапевтичної схеми, що забезпечує зниження на ≥50% ХС ЛПНЩ від початкового значення та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). У разі розвитку атеросклеротичних ССЗ, повторної судинної катастрофи впродовж двох років та приймання максимально толерантної дози статину має бути розглянутий цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,0 ммоль/л, або <40 мг/дл (*IIb, B*).

За наявності високого ризику ССЗ терапевтична тактика повинна забезпечувати зниження на ≥50% ХС ЛПНЩ від початкового показника та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, або <70 мг/дл (*I, A*).

Визначення загального ризику ССЗ залежно від клінічних характеристик та даних лабораторних, інструментальних досліджень представлене в таблиці.

Фармакологічне зниження ХС ЛПНЩ

У рекомендаціях ESC/EAS щодо менеджменту осіб із дисліпідемією зазначено, що першим кроком медикаментозної терапії є високоінтенсивні статини, які застосовуть до найвищої толерантної дози для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, залежно від ступеня СС-ризику пацієнта (*I, A*). Якщо при терапії статином у максимально переносимій дозі цільового рівня не досягнуто, рекомендується додати езетиміб (*I, B*).

На сьогодні терапія статинами залишається основою як у первинній, так і вторинній профілактиці атеросклеротичних ССЗ (*I, A*). Слід пам'ятати, що для всіх статинів працює «правило 6 відсотків»: кожне подвоєння дози додає до гіполіпідемічної активності препарату лише 6%. Тобто у разі підвищення дози аторвастатину та розувастатину від мінімальної до максимальної можна додатково отримати лише 18% гіполіпідемічної ефективності. З одного боку, це може призвести до збільшення імовірності виникнення побічних явищ, з іншого – до негативної реакції з боку пацієнта щодо приймання статинів у максимальних дозах і, як наслідок, зменшення комплаєнсу.

Одним із варіантів розв'язання проблеми стосовно досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ відповідно до наявного ступеня СС-ризику є додавання до статинотерапії інгібітора абсорбції ХС езетимібу. Комбіноване застосування статинів та езетимібу – яскравий приклад синергічної дії двох препаратів, що впливають на різні ланки розвитку гіперхолестеринемії.

Відомо, що на тлі приймання статинів відбувається пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази, що зумовлює низку послідовних реакцій, внаслідок яких спостерігаються зниження внутрішньоклітинного вмісту ХС, компенсаторне підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів і, відповідно, прискорення катаболізму ХС ЛПНЩ. За принципом зворотного зв'язку, якщо у клітинах знижується концентрація ХС, компенсаторно може зрости абсорбція ХС у кишечнику, який поступає з їжею або жовчними кислотами (рис. 1) (Assmann et al., 2004).

Езетиміб – це представник класу гіполіпідемічних засобів, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС і відповідних рослинних стеролів. Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick Cl-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування холестерину та фітостеролів у кишечнику.

Езетиміб локалізується на щітковій смужці тонкої кишки і пригнічує абсорбцію холестерину, зменшуючи доставку інтестинального холестерину в печінку, а статини знижують синтез холестерину в печінці. Разом ці механізми забезпечують додаткове зниження холестерину.

Клінічна ефективність та безпека

У контрольованих клінічних дослідженнях езетиміб у якості монотерапії, а також при супутньому застосуванні зі статином значно знижував загальний ХС, ХС ЛПНЩ, аполіпопротеїн В (Апо-В) та тригліцериди (ТГ) і підвищував ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у пацієнтів із гіперхолестеринемією. Доклінічні дослідження показали, що езетиміб не індукує ферменти системи цитохрому Р450, які метаболізують препарат. Не спостерігалося жодних клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між езетимібом та препаратами, що метаболізуються ферментами системи цитохрому Р450 1А2, 2D6, 2С8, 2С9 та 3А4 або N-ацетилтрансферазою.

Одним із найбільших досліджень, присвячених вивченню доцільності включення препарату до терапії статинами, стало EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness Trial) за участю пацієнтів, які вже отримували статини протягом шести тижнів. У 77% хворих в анамнезі було діагностовано ІХС або її еквівалент, у 17% – два чи більше фактори ризику ІХС (Pearson et al., 2005).

Аторвастатин отримували 40% хворих, симвастатин – 30%, правастатин – 20%, інші – флувастатин або ловастатин. Пацієнти були розподілені на дві групи:

- 2020 осіб 1-ї групи отримували комбіновану терапію статином у дозі, яку застосовували раніше, та езетимібом по 10 мг;
- 1010 хворих 2-ї групи отримували статинотерапію та плацебо.

Дослідження тривало шість тижнів. Автори реєстрували ступінь зниження концентрації ЛПНЩ і кількість хворих, які досягли цільового рівня ЛПНЩ. Середнє зниження вмісту ЛПНЩ становило 23% у групі езетимібу порівняно із плацебо. Таким чином, сумісне використання 10 мг езетимібу зі статинотерапією додатково знизило концентрацію ЛПНЩ у середньому на 23%, що насамперед необхідне пацієнтам, які не досягають цільового рівня ЛПНЩ при застосуванні одного статину.

Вагомі результати щодо зниження СС-ризику досягнуті у межах багатонаціонального рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження SHARP за участю 9438 осіб із хронічним захворюванням нирок, третина з яких на початковому етапі знаходилася на діалізі. Загалом 4650 пацієнтів отримували фіксовану дозу комбінації 10 мг езетимібу та 20 мг симвастатину, а 4620 – плацебо; хворі перебували під наглядом у середньому 4,9 року.

У пацієнтів, які застосовували комбінацію 10 мг езетимібу і 20 мг симвастатину, спостерігалося зниження СС-подій, як-то інфаркт міокарда, інсульт, реваскуляризація міокарда, на 17%. Через рік ХС ЛПНЩ знизився на 26% при монотерапії симвастатином у дозі 20 мг та на 38% при використанні 10 мг езетимібу в комбінації з 20 мг симвастатину порівняно із плацебо (Sharp Collaborative Group, 2010).

Переконливими є також дані випробування IMPROVE-IT за участю 18 144 пацієнтів із нещодавно перенесеним гострим коронарним синдромом (ГКС) (Cannon et al., 2015). Учасники були рандомізовані для приймання симвастатину/езетимібу (40/10 мг) та симвастатину (40 мг) 1:1.

На початку дослідження середній рівень ХС ЛНПЩ серед осіб із ГКС становив 2,46 ммоль/л в обох групах лікування. При використанні симвастатину в дозі 40 мг рівень ХС ЛНПЩ знизився до 1,81 ммоль/л через один рік. При додаванні езетимібу (10 мг) до симвастатину середній вміст ХС ЛНПЩ упродовж року зменшився ще більше: до 1,38 ммоль/л. Протягом семи років між двома видами терапії зберігалася значна різниця у досягнутих рівнях ХС ЛПНЩ. Так, додавання езетимібу до симвастатину на 25% додатково знижувало рівень ХС ЛПНЩ і на 6% – відносний ризик основних СС-ускладнень (рис. 2).

У групі лікування симвастатином та езетимібом спостерігалося статистично значуще зниження частоти таких несприятливих клінічних результатів, як смерть від СС-подій, тяжкі ускладнення ІХС (нелетальний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, яка потребує госпіталізації, виконання реваскуляризації) або нефатальний інсульт (у 32,7 і 34,7% хворих відповідно; p=0,016).

Таблиця. **Визначення загального ризику ССЗ**

Ризик	Критерії
Дуже високий	Задокументоване АССЗ (гострий коронарний синдром [ІМ], нестабільна стенокардія), стабільна стенокардія, коронарна реваскуляризація, інсульт, ТІА, захворювання периферичних артерій) – клінічне або підтверджене візуалізацією (бляшка при коронарній ангіографії або каротид за даними УЗД). ЦД 2-го типу з ураженням органів-мішеней, чи принаймні три основні фактори ризику, чи рання поява ЦД 1-го типу >20 років тому. Тяжка ХХН (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). SCORE ≥10% для 10-річного ризику фатального ССЗ. Сімейна гіперхолестеринемія з АССЗ або іншим головним фактором ризику
Високий	Помітно підвищені поодинокі фактори ризику, зокрема загальний ХС >8 ммоль/л (>310 мг/дл), ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) або АТ > 180/110 мм рт. ст. Пацієнти з сімейною гіперхолестеринемією без інших основних факторів ризику. Хворі на ЦД без ураження органів-мішеней, із тривалістю ЦД >10 років або іншим додатковим фактором ризику. Помірна ХХН (ШКФ – 30-59 мл/хв/1,73 м²). SCORE ≥5 та <10% для 10-річного ризику фатального ССЗ.
Помірний	Молоді пацієнти (ЦД 1-го та 2-го типу <35 та <50 років відповідно) із тривалістю ЦД <10 років без інших факторів ризику. SCORE ≥1 та <5% для 10-річного ризику фатального ССЗ
Низький	SCORE <1% для 10-річного ризику фатального ССЗ

Примітки: ГКС – гострий коронарний синдром, ГХ – гіпертонічна хвороба, ІМ – інфаркт міокарда, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, УЗД – ультразвукове дослідження, ТІА – транзиторна ішемічна атака.

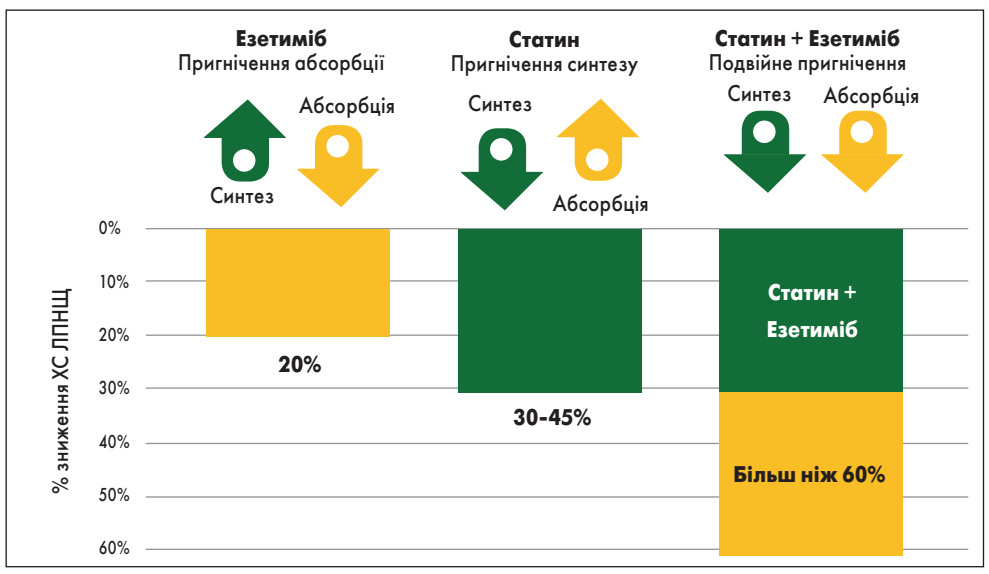


Рис. 1. Статин та езетиміб – взаємодоповнювальний механізм дії
Примітка: Адаптовано за G. Assmann et al., 2004.

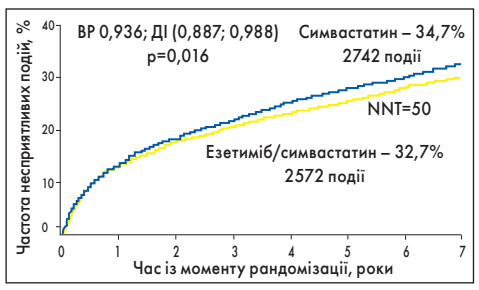


Рис. 2. Зниження частоти розвитку основних СС-подій при лікуванні комбінацією езетимібу та симвастатину пацієнтів із ГКС: дослідження IMPROVE-IT

Дослідження PRECISE-IVUS було присвячене оцінці впливу комбінованої гіполіпідемічної терапії езетимібом і статином на регрес атеросклеротичних бляшок із використанням методу внутрішньосудинного ультразвукового дослідження у хворих, яким виконували черезшкірні втручання на коронарних артеріях (Tsujita et al., 2015). Результати довели, що таке лікування сприяє зменшенню об'єму атеросклеротичних бляшок у пацієнтів із ГКС на 2,3%, що значно перевершує результати подібних випробувань із застосуванням монотерапії статинами.

Отримані дані підтверджують гіпотезу про пряму залежність між регресом атеросклеротичної бляшки і низькою концентрацією ХС ЛПНЩ у хворих на ГКС. Отже, дослідження PRECISE-IVUS вкотре підтверджує, що поєднане використання статинів і езетимібу може бути особливо ефективним підходом у веденні хворих із високим ризиком розвитку ускладнень, асоційованих з ІХС, наприклад, за наявності високої концентрації ХС ЛПНЩ, цукрового діабету, встановленого діагнозу ССЗ або сімейної гіперхолестеринемії.

Зменшення дисфункції ендотелію у стентованих коронарних артеріях на тлі застосування езетимібу зі статинами

Ендотеліальна дисфункція коронарних артерій передує атерогенезу і відіграє важливу роль у прогресуванні атеросклерозу та ІХС (Egashira et al., 1993).

Вивчення функції ендотелію коронарних судин є корисним для оцінки захисних ефектів серцево-судинної системи (Flammer et al., 2012). У клінічних дослідженнях було показано, що монотерапія езетимібом покращувала функцію ендотелію периферичних артерій, однак вплив препарату на таку коронарних судин невідомий (Nochioka et al., 2012).

У цьому контексті S. Takase et al. (2017) вирішили провести багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження CuVIC, присвячене застосуванню езетимібу в поєднанні зі статинами з метою поліпшення функції ендотелію коронарних артерій порівняно з монотерапією статинами у пацієнтів після ЧКВ.

Пацієнтів, яким успішно виконали ЧКВ (n=260), рандомізували для отримання монотерапії статинами (група S, n=131) або езетимібу в комбінації зі статинами (група E + S, n=129). Автори оцінювали дисфункцію, недостатність судин-мішеней протягом досліджуваного періоду та ендотеліальну дисфункцію коронарних артерій за допомогою внутрішньокоронарного тестування на ацетилхолін (АХ) при проведенні рутинної коронарної ангіографії через 68 місяців після ЧКВ. На вихідному рівні учасники обох груп були зіставними за демографічними характеристиками, факторами ризику ураження коронарних артерій та фармакотерапією.

За протоколом дослідження, мета статинотерапії полягала у досягненні еквівалентних цільових рівнів ХС ЛПНЩ (≤2,6 ммоль/л) згідно з рекомендаціями Японського товариства атеросклерозу (JAS) (Teramoto et al., 2013).

У межах дослідження статини у вищих дозах частіше використовували у групі S, ніж E + S. У двох групах спостерігалися значущі відмінності щодо змін вмісту загального ХС, ХС ЛПНЩ та аполіпопротеїну B. Рівні маркерів поглинання ХС кампестерину та ситостерину суттєво зростали у групі S, тоді як у групі E + S – знижувалися. Концентрація латостерину незначно збільшувалася у групі E + S, де застосовували помірні або нижчі дози статинів. Унаслідок окисної модифікації ЛПНЩ у сироватці крові малоновим диальдегідом утворювався окислений ХС ЛПНЩ, який знижувався при додатковому лікуванні езетимібом порівняно з монотерапією статинами. Дослідники зафіксували значне зниження рівня загального оксистерину, 5β-/6β-епоксихолестерину, 4β-/7β-/27-гідроксихолестерину в групі E + S, тоді як зміни у групі S були відсутні.

Аналіз первинних результатів та складових комбінованої кінцевої точки через 68 місяців лікування показав, що частота дисфункції судин-мішеней під час спостереження у групі S становила 62%, у групі E + S – 43%, а їх недостатність була у групі S – 21% та у групі E + S – 12%. Сукупна частота реваскуляризації судин-мішеней, спричиненої ішемією, склала 20 та 12% у групах S і E + S відповідно. При внутрішньокоронарному тестуванні на АХ серед пацієнтів без недостатності судин-мішеней частота ендотеліальної дисфункції коронарних артерій становила 52 і 35% у групах S і E + S відповідно.

Лікування езетимібом суттєво зменшувало вазоконстрикцію, викликану застосуванням додаткових доз АХ. Максимальне звуження судин, зумовлене використанням низьких, середніх або високих доз АХ у кожного учасника, становило 49±19% у групі S та 43±23% у групі E + S. Це свідчило про те, що гіполіпідемічна терапія езетимібом та статинами зменшувала ендотеліальну дисфункцію коронарних артерій.

Таким чином, первинні висновки дослідження CuVIC полягали в тому, що гіполіпідемічне лікування езетимібом у комбінації зі статинами порівняно з монотерапією статинами чинило наступні ефекти:

1. Зниження рівня ХС ЛПНЩ, навіть при додаванні езетимібу до статинів у низьких дозах.
2. Зменшення дисфункції судин-мішеней, зокрема частоти летальних випадків внаслідок ураження судин-мішеней, нефатального інфаркту міокарда, повторної реваскуляризації, зумовленої ішемією, та ендотеліальної дисфункції коронарних артерій серед хворих на ІХС після ЧКВ.
3. Зниження рівня атерогенних ліпідів, зокрема оксистеринів та окислених ЛПНЩ.

Результати дослідження CuVIC показали, що застосування езетимібу разом зі статинами порівняно з монотерапією статинами поліпшувало функціональні прогнози хворих на ІХС шляхом зменшення дисфункції ендотелію у стентованих коронарних артеріях. Окрім того, що гіполіпідемічне лікування здатне, принаймні частково, знижувати ендотеліальну дисфункцію завдяки зменшенню вмісту окислених ЛПНЩ, інгібітор абсорбції ХС езетиміб чинить сприятливий вплив щодо підтримання функції ендотелію коронарних артерій за рахунок зниження рівня оксистерину. Це своєю чергою дозволяє знизити ризик розвитку ймовірних серцево-судинних подій у цій когорті пацієнтів у майбутньому.

Висновки

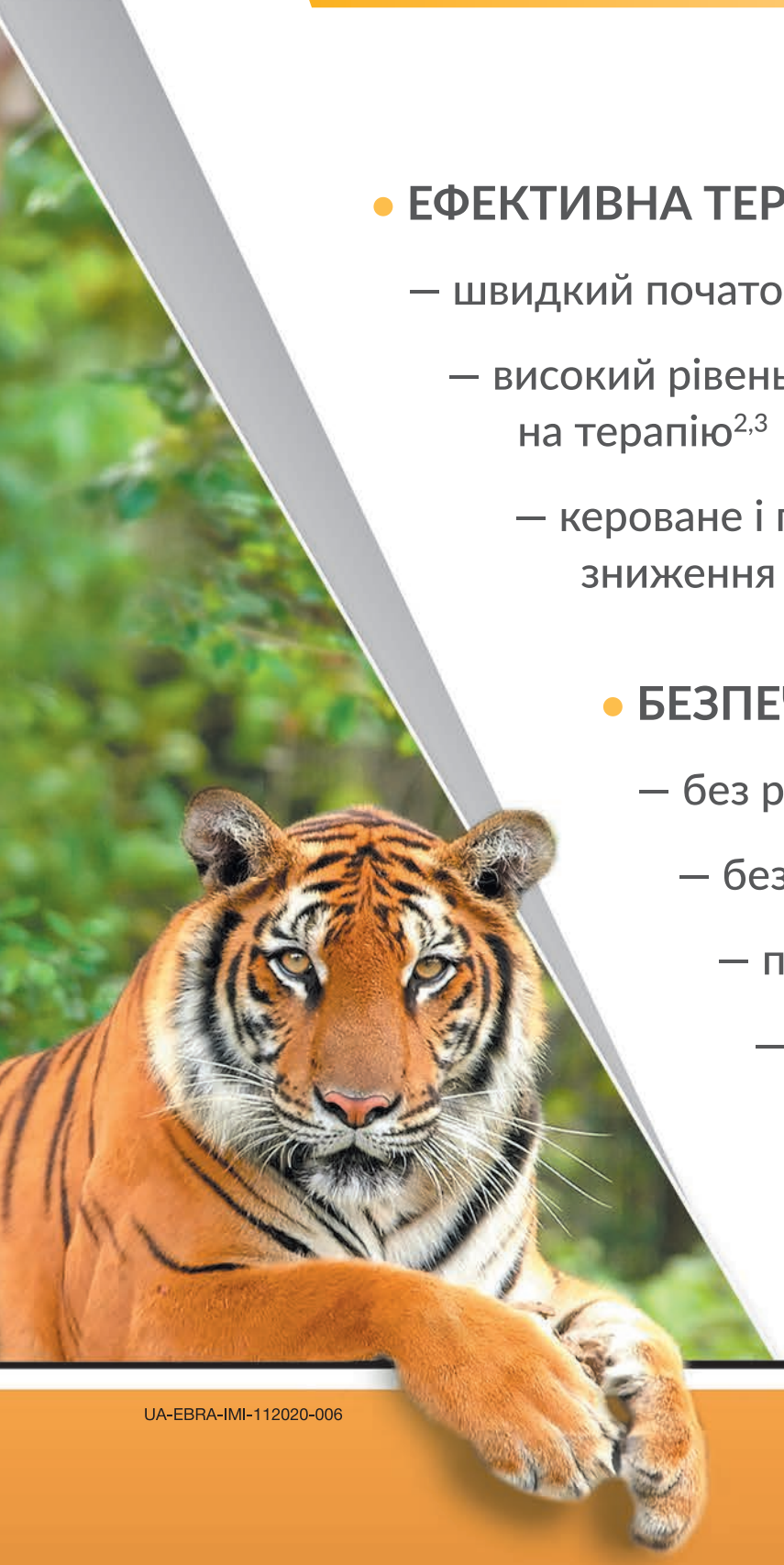
Отже, застосування інгібітора абсорбції ХС езетимібу рекомендоване усіма сучасними настановами з лікування дисліпідемій. Окрім того, на підставі викладених даних можна стверджувати, що додавання езетимібу до схем лікування гіперліпідемій збільшує ефективність терапії та вторинної профілактики атеросклеротичних ССЗ, дозволяє не підвищувати дозу статину до максимальної, що, зокрема, суттєво покращує комплаєнс пацієнта. А за непереносимості чи неефективності лікування статинами можлива монотерапія езетимібом.

Підготувала ***Наталія Нечипорук***

ЕБРАНТИЛ

Урапідил — оригінальний альфа-блокатор
з центральним механізмом дії

НАДІЙНИЙ КОНТРОЛЬ НАД ГІПЕРТЕНЗИВНИМ КРИЗОМ ТА ПЕРИОПЕРАЦІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ



- **ЕФЕКТИВНА ТЕРАПІЯ:**
  - — швидкий початок дії[2]
  - — високий рівень відповіді на терапію[2,3]
  - — кероване і плавне зниження артеріального тиску[2,3]
- **БЕЗПЕЧНА ТЕРАПІЯ:**
  - — без рефлекторної тахікардії[1]
  - — без підвищення внутрішньочерепного тиску[1]
  - — підтримує ефективний нирковий кровообіг[1]
  - — покращує метаболізм глюкози[1]
  - — зменшує резистентність до інсуліну[1]

UA-EBRA-IMI-112020-006

1. Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: Current usage considerations. Adv Ther. 2010 Jul;27(7):426-43. doi: 10.1007/s12325-010-0039-0. Epub 2010 Jun 28. PMID: 20652659. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу №UA/9943/02/01. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу UA/9943/01/01, UA/9943/01/02.

Діюча речовина: 1 мл розчину містить 5 мг урапідилу, що відповідає 5,47 мг урапідилу гідрохлориду; 1 капсула 60 мг містить 60 мг урапідилу. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Капсули пролонгованої дії тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антигіпертензивний засіб. Блокатори альфа-адренорецепторів. Код АТХ С02С А06. **Показання.** Розчин для ін'єкцій: гіпертензивний криз; тяжка або дуже тяжка ступінь артеріальної гіпертензії; рефрактерна артеріальна гіпертензія; контрольоване зниження артеріального тиску в разі його підвищення під час або після хірургічної операції. Капсули: артеріальна гіпертензія. **Фармакологічні властивості.** Урапіділ призводить до зниження систолічного і діастолічного тиску шляхом зниження периферичного опору. **Побічні реакції.** Більшість наступних побічних явищ обумовлені різким зниженням артеріального тиску, проте досвід клінічного застосування показує, що вони зникають протягом декількох хвилин, навіть після проведення крапельної інфузії. Часто: запаморочення, головний біль, нудота. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій: Такеда ГмбХ, Німеччина та Такеда Австрія ГмбХ, Австрія. Капсули: Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. **Р. п.** UA/9943/02/01, UA/9943/01/01, UA/9943/01/02. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

acino

Сучасні підходи до лікування гіпертензивного кризу: в центрі уваги урапідил

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне із найпоширеніших хронічних захворювань у світі. Так, лише у США АГ діагностовано у 86 млн дорослих осіб. За даними МОЗ, станом на 2018 р. в Україні кожен третій дорослий має підвищений артеріальний тиск (АТ). АГ є основним фактором ризику розвитку інсульту, інфаркту міокарда, судинних захворювань та хронічного ураження нирок. Своєчасна діагностика та нормалізація АТ у пацієнтів з АГ необхідні для запобігання її віддаленим наслідкам, подовження працездатності та загальної тривалості життя. Також у менеджменті осіб з АГ важливе значення має адекватне купірування гіпертензивних кризів. Актуальній проблемі АГ було присвячено Клінічну школу «Артеріальна гіпертензія – коморбідність та супутні захворювання», що відбулася в режимі онлайн 26-28 травня 2021 р.

Лікування пацієнтів із гіпертензивними кризами: можливості та перспективи

Олександр Миколайович Пархоменко, д. мед. н., професор, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), присвятив доповідь можливостям і перспективам лікування пацієнтів із гіпертензивними кризами. Спікер зазначив, що багато людей переносять гіпертонічні кризи, навіть не підозрюючи про це, тож їх справжня поширеність у популяції невідома.

В Україні близько 12 млн осіб мають АГ. Гіпертонічні кризи є причиною 3% всіх та 27% невідкладних госпіталізацій. Згідно з даними Центру швидкої та невідкладної допомоги за 2018 р., серед загальної кількості викликів карети швидкої допомоги близько 16% пов'язані з кардіологічною патологією, більшість з яких – гіпертонічні кризи (орієнтовно 53% від усіх викликів, пов'язаних із хворобами серця).

Як відомо, розрізняють ускладнені та неускладнені гіпертензивні кризи. При цьому АТ не є критерієм діагностики ускладненого гіпертензивного кризу. Клінічними проявами ураження органів-мішеней можуть бути головний біль, погіршення зору, біль за грудиною, задишка, неврологічні симптоми, запаморочення та ін. В анамнезі осіб із гіпертонічним кризом часто наявні дані щодо недотримання режиму приймання гіпотензивних засобів, зміни способу життя, використання ліків, що підвищують АТ (нестероїдних протизапальних препаратів, імуносупресорів, симпатоміметиків), вживання психоактивних речовин тощо. Пацієнт із гіпертонічним кризом потребує ретельного неврологічного дослідження та обстеження серцево-судинної системи.

За даними Ю.М. Сіренка (2015), серед найпоширеніших клінічних проявів гіпертензивного кризу варто відзначити головний біль та задишку, тоді як носова кровотеча посідає останнє місце. Важливо розрізняти ускладнений гіпертензивний криз, що потребує негайної госпіталізації та швидкого зниження АТ. Вторинна АГ є причиною 20-40% ускладнених гіпертензивних кризів, тому пацієнти, що перенесли злоякісний гіпертензивний криз, потребують дообстеження щодо підтвердження або виключення діагнозу вторинної АГ.

Ускладнений гіпертензивний криз несе безпосередню загрозу життю пацієнта. За даними наших ізраїльських колег, ускладнений гіпертензивний криз із набряком легень за відсутності адекватного лікування АГ і супутнього захворювання (найчастіше ішемічної хвороби серця) призводить до високої смертності (до 70%) протягом року. При ускладненому гіпертензивному кризі у 25% випадків має місце гостре порушення мозкового кровообігу, у 22,5% – гостра серцева недостатність (СН), у 12% – декомпенсація хронічної СН, у 12% – гострий коронарний синдром, у 4,5% – внутрішньочерепний або субарахноїдальний крововилив, у 4,5% – еклампсія (у вагітних) та у 2% – розшарування аорти.

При ускладнених гіпертензивних кризах у 83% пацієнтів уражається один, у 14% – два, у 3% – більш ніж три органи-мішені.

Професор представив сучасні принципи менеджменту осіб із гіпертензивним кризом, що включають:

- контрольне зниження АТ до безпечнішого рівня, аби запобігти або обмежити подальше гіпертонічне пошкодження органів-мішеней;
- уникнення гіпотонії та пов'язаних із нею ускладнень;
- тип гіпертензивного кризу є основним чинником, що визначає вибір лікування;
- термін та ступінь необхідного зниження АТ залежить від клінічного контексту.

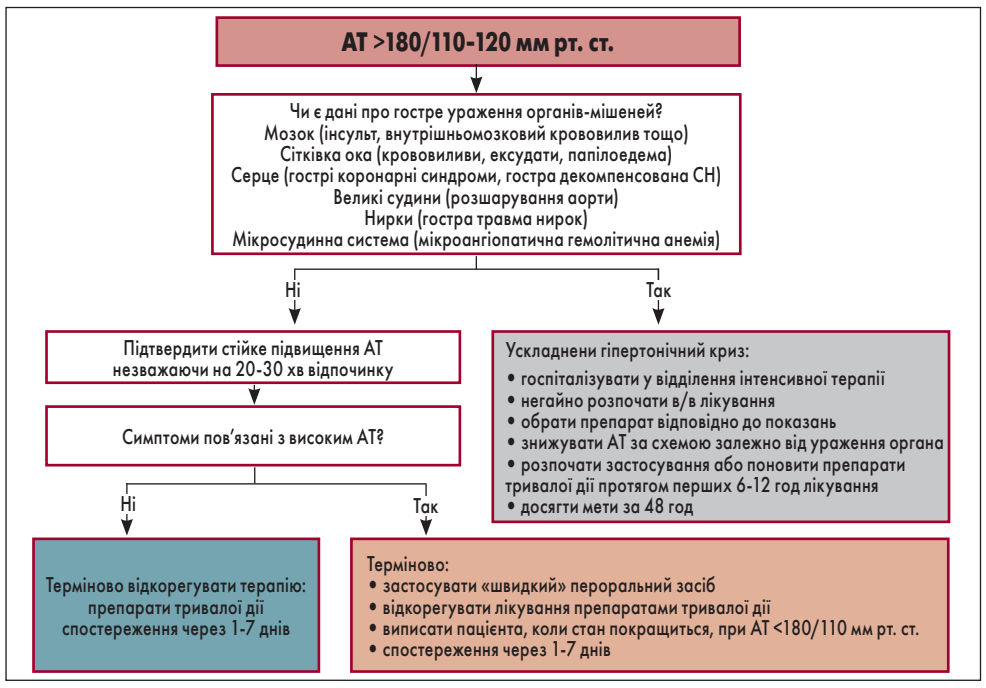


Рис. 1. Алгоритм лікування гіпертензивного кризу

Примітка: Адаптовано за A. Peixoto et al., 2019.

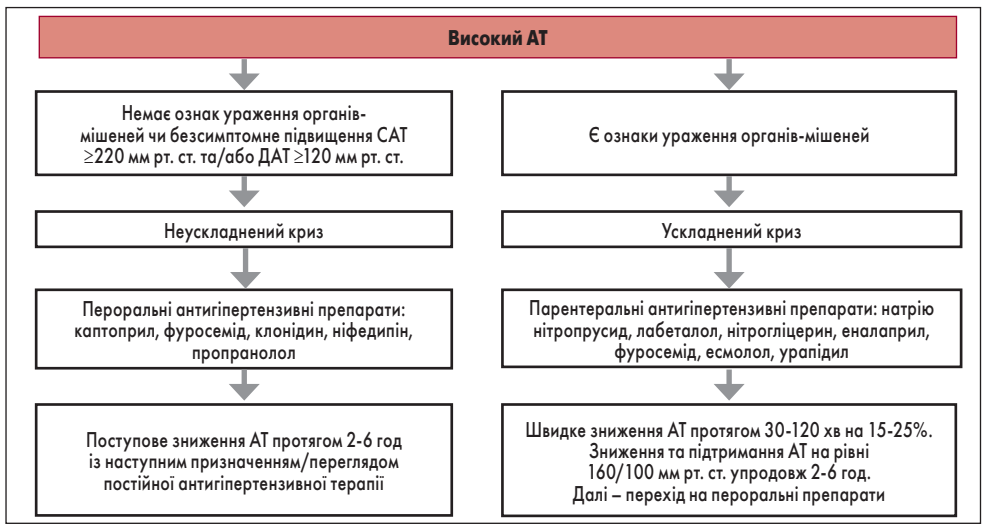


Рис. 2. Темп зниження АТ при гіпертонічному кризі

Примітка: Адаптовано за рекомендаціями Асоціації кардіологів України, 2018.

Табл. 1. **Вибір антигіпертензивного препарату залежно від клінічних проявів ускладненого гіпертензивного кризу**

Клінічні ознаки	Хронологія та мета для зниження АТ	Лікування 1-ї лінії	Альтернатива
Злоякісна АГ з/без гострої ниркової недостатності	Кілька годин Зменшити АТ на 20-25%	Лабеталол Нікардипін	Нітропрусид Урапідил
Гіпертонічна енцефалопатія	Негайно знизити АТ на 20-25%	Лабеталол Нікардипін	Нітропрусид
Гостра коронарна подія	Негайно знизити САТ <140 мм рт. ст.	Нітрогліцерин Лабеталол	Урапідил
Гострий кардіогенний набряк легень	Негайно знизити САТ <140 мм рт. ст.	Нітропрусид або нітрогліцерин (із петльовим діуретиком)	Урапідил (із петльовим діуретиком)
Гостре розшарування аорти	Негайно знизити САТ <120 мм рт. ст. та ЧСС до <60 уд./хв	Есмолол і нітропрусид або нітрогліцерин, або нікардипін	Лабеталол Матапролол
Еклампсія або тяжкий гестоз	Негайно знизити САТ <160 мм рт. ст. і ДАТ <105 мм рт. ст.	Лабеталол або нікардипін і сульфат магнію	Ургентні пологи

Примітка: Адаптовано за рекомендаціями ESC/ESH, 2018.

Олександр Миколайович ще раз підкреслив, що при діагностиці ускладненого АТ не слід орієнтуватися на рівень АТ. Ускладнений гіпертензивний криз – це несподіване, швидке підвищення АТ, що супроводжується проявами ураження органів-мішеней та потребує активного зниження АТ із внутрішньовенним (в/в) введенням антигіпертензивних препаратів. Алгоритм лікування гіпертензивного кризу відображений на рисунку 1 (Peixoto et al., 2019).

Асоціацією кардіологів України також був розроблений алгоритм лікування гіпертензивного кризу, викладений у настанові «Невідкладні стани при серцево-судинних захворюваннях: алгоритми діагностики та лікування» (2018). Темп зниження АТ при гіпертонічному кризі згідно із зазначеними рекомендаціями наведений на рисунку 2.

До антигіпертензивних засобів, рекомендованих для застосування при неускладненому гіпертензивному кризі, належать каптоприл, клонідин, пропранолол, фуросемід та ніфедипін. Для лікування ускладненого гіпертензивного кризу призначають нітрогліцерин, нітропрусид, урапідил, есмолол, лабеталол та еналаприл (для в/в введення). Доповідач представив до уваги слухачів рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейської товариства з гіпертензії (ESC/ESH, 2018) щодо вибору антигіпертензивного препарату залежно від клінічних проявів ускладненого гіпертензивного кризу (табл. 1).

О.М. Пархоменко зазначив, що на сьогодні в Україні найбільш застосовуваними препаратами для купірування ускладненого гіпертензивного кризу є нітрогліцерин та урапідил (**Ебрантил**). Згідно з даними P. Prodan et al. (2017), лікування урапідилом асоційоване з меншим часом, необхідним для нормалізації АТ. Окрім того, урапідил має сприятливий профіль безпеки, що на додачу до високої ефективності дозволяє використовувати його як препарат 1-ї лінії терапії на догоспітальному етапі при купіруванні гіпертензивного кризу.

Урапідил – це периферичний α_1-блокатор та центральний стимулятор $5PT_{1A}$-рецепторів. Механізм дії урапідилу пов'язаний з його центральним та периферичним ефектами. Ефект проявляється вже через 3-5 хв, а його тривалість становить 4-6 год.

Особливості дії урапідилу:

- не змінює серцевий викид;
- не порушує мозковий, нирковий та коронарний кровотік;
- не спричиняє рефлекторної тахікардії;
- не підвищує внутрішньочерепний тиск.

Цікавими є результати метааналізу семи досліджень щодо порівняння урапідилу та нітрогліцерину при лікуванні гіпертензивного кризу, ускладненого набряком легень (Shi et al., 2019). Було виявлено, що застосування урапідилу протягом двох днів після гіпертонічного кризу покращувало фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) і не впливало на кінцевосистолічний об'єм та наповнення ЛШ. Через сім днів після лікування урапідилом показники систолічного АТ (САТ), натрійуретичного пептиду, ФВ ЛШ, кінцевосистолічного об'єму ЛШ, трансамінази та загальне самопочуття пацієнтів поліпшилися, а рівень креатиніну – знизився (на відміну від такого при використанні нітрогліцерину).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Лектор зауважив, що нефропротекторна дія урапідилу є дуже важливою, оскільки погіршення функції нирок на 20% в осіб з атеросклерозом підвищує ризик розвитку ускладнень та смерті протягом 3-5 років.

Ебрантил можна застосовувати як за допомогою інфузійного наносу, так і шляхом крапельного в/в введення. Схема використання урапідилу при гіпертензивному кризі є наступною:

1. Ін'єкція в/в: 10-50 мг урапідилу вводити повільно під постійним моніторингом АТ. Зниження АТ спостерігається протягом 5 хв після ін'єкції. Парентеральна терапія може бути багаторазовою при повторному підвищенні АТ.

2. Повільна в/в краплинна інфузія або безперервна інфузія за допомогою перфузатора.

Підтримувальна доза урапідилу в середньому становить 9 мг/год, тобто 250 мг урапідилу при додаванні до 500 мл розчину для інфузій.

Таким чином, **Ебрантил** – оригінальний препарат урапідилу, що характеризується швидким початком та припиненням дії, легкістю у титруванні, має підтверджену високу ефективність, сприятливий профіль безпеки та здатність захищати органи-мішені. Урапідил позбавлений побічних явищ, характерних для нітрогліцерину – «синдрому обкрадання», тахікардії, зменшення мозкового та ниркового кровотоку. Саме тому **Ебрантил** рекомендований для лікування пацієнтів з ускладненими гіпертензивними кризами, який можна застосовувати як гіпертензивний засіб 1-ї лінії.

Аспекти запобігання ураженням органів-мішеней при лікуванні гіпертензивного кризу

Провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Олег Ігорович Іркін присвятив доповідь аспектам попереджання ураження органів-мішеней при лікуванні гіпертензивного кризу. На початку виступу спікер зазначив, що одним із найефективніших препаратів, який вже більш ніж 40 років застосовують для купірування ускладненого гіпертензивного кризу, є урапідил.

Урапідил – це антигіпертензивний засіб, який чинить переважно α-адреноблокувальний, однак має як центральний, так і периферичний ефект. Центральна дія урапідилу зумовлена його здатністю до стимуляції центральних серотонінових $5HT_{1A}$-рецепторів стовбура головного мозку, що приводить до зменшення симпатичного тонусу та периферичного опору судин, зниження частоти розрядів серотонінергічних нейронів, і, як наслідок, – САТ та діастолічного АТ (ДАТ). Також урапідил володіє периферичною дією, що полягає у блокаді периферичних α-адренорецепторів та зумовлює зниження периферичного опору судин. Вплив урапідилу не супроводжується рефлекторною тахікардією, не призводить до підвищення внутрішньочерепного тиску та дозволяє підтримувати адекватний нирковий кровотік.

Іншим препаратом, що часто застосовують при ускладненому гіпертензивному кризі, є нітрогліцерин. У багатьох клінічних дослідженнях порівнювали ефективність та безпеку нітрогліцерину й урапідилу при менеджменті осіб з ускладненими гіпертензивними кризами. Доповідач представив до уваги слухачів результати дослідження W. Schreiber et al. (1998), спрямованого на зіставлення метаболічних параметрів пацієнтів, яким було призначено урапідил або нітрогліцерин. За отриманими результатами, застосування урапідилу асоціювалося зі значно меншими метаболічними порушеннями, ніж нітрогліцерину (табл. 2).

Інше мультицентрове рандомізоване клінічне дослідження W. Yang et al. (2015) було присвячене порівнянню ефективності застосування нітрогліцерину та урапідилу при АГ, ускладненій гострою декомпенсованою СН. Автори виявили, що обидва препарати мали зіставний вплив щодо зниження САТ і ДАТ, водночас урапідил корелював із меншими метаболічними порушеннями, ніж нітрогліцерин.

Олег Ігорович представив клінічний випадок із власного досвіду. Пацієнт, який протягом останніх семи років страждає на ішемічну хворобу серця, двічі переніс інфаркт міокарда (2003 та 2005 рр.), аортокоронарне шунтування та анулопластику, поступив до стаціонара зі скаргами на задишку й ортопное. При об'єктивному огляді: частота серцевих скорочень (ЧСС) – 120 уд./хв, частота дихання – 32/хв, вислуховується систолічний шум у проєкції мітрального клапана. АТ – 160/155 мм рт. ст. У легенях вологі хрипи вище кута лопаток, клас за класифікацію Killip – III, сатурація (SaO_2) – 82%.

На підставі зазначених даних було запідозрено наявність гіпертензивного кризу, ускладненого гострою СН, та розпочато застосування нітрогліцерину з контролем АТ, SaO_2 і ЧСС. На тлі введення нітрогліцерину розвинувся «синдром обкрадання» (зменшення SaO_2) та підвищилася ЧСС, при цьому виразного зниження АТ не відзначалося. У зв'язку з цим було прийняте рішення перевести пацієнта на урапідил.

Швидке введення урапідилу привело до зниження у хворого АТ, підвищення насичення крові O_2 та зниження ЧСС. Перехід на підтримувальне дозування урапідилу супроводжувалося подальшою нормалізацією АТ та зниженням ЧСС <100 уд./хв із покращенням SaO_2. У зв'язку зі стабілізацією стану на тлі лікування урапідилом вже наступного дня пацієнта було переведено з відділення реанімації до терапевтичного стаціонара.

Іще однією перевагою урапідилу є відсутність у нього негативного впливу на мозковий та нирковий кровообіг (Hartmann et al., 2007). На відміну від урапідилу, нітрогліцерин призводить до зменшення мозкового та ниркового кровообігу, тож має обмеження щодо застосування в осіб із патологією нирок та судин головного мозку.

Слід підкреслити, що збереження адекватного ниркового кровотоку в пацієнтів із гіпертензивним кризом є так само важливим, як і контроль мозкового кровообігу. Хворі з гіпертензивним кризом часто вже мають порушення функції нирок. Нітрогліцерин як екзогенний донатор оксиду азоту чинить селективний судинорозширювальний ефект на ниркову перфузію, проте не діє на резистивні судини нирок, не збільшує нирковий кровотік та може навіть зменшувати його (Elkayam et al., 1996). Погіршення клінічної картини при застосуванні нітрогліцерину в дослідженні RIFLE було пов'язане зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації та збільшенням азоту сечовини (Tien et al., 2012).

Також О.І. Іркін представив дизайн і результати власного дослідження ефективності урапідилу та нітрогліцерину в лікуванні осіб із гіпертонічним кризом. Загалом було залучено 20 хворих на АГ, яких рандомізували на дві рівні групи для отримання урапідилу та нітрогліцерину (середній вік – 57 років). У групі урапідилу було 70% чоловіків, 60% курців, рівень креатиніну в середньому становив 78±5,4 ммоль/л, ЧСС – 92±12,7 уд./хв, ФВ ЛШ – 58±7,5%. Пацієнти групи нітрогліцерину мали такі вихідні параметри: 60% чоловіків, 70% курців, рівень креатиніну – 81±5,4 ммоль/л, ЧСС – 90±15,1 уд./хв, ФВ ЛШ – 60±5,5%.

Критеріями включення були пацієнти з гіпертонічним кризом, які мали САТ >200 мм рт. ст. та ДАТ >110 мм рт. ст. Критерії виключення: гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу, порушення функції нирок в анамнезі, супутня тяжка патологія та гіпертензивна терапія безпосередньо перед спостереженням.

У процесі дослідження учасникам проводили УЗД судин нирок з оцінкою швидкості кровотоку в ниркових артеріях на момент включення, до початку лікування та після нормалізації АТ. У групі урапідилу пацієнти отримували препарат із покроковим збільшенням швидкості введення та переходом на 12,5-25 мг/год. Друга група застосовувала нітрогліцерин в/в у дозі 20-200 мкг/кг/хв до досягнення рівня АТ у межах 140-160 мм рт. ст. та ДАТ <100 мм рт. ст.

Застосування як урапідилу, так і нітрогліцерину приводило до ефективного зниження САТ у всіх пацієнтів (рис. 3). Також зниження САТ супроводжувалося зміною кровотоку в черевній аорті та ниркових артеріях згідно з даними УЗД (рис. 4, 5).

Зменшення системного АТ при антигіпертензивній терапії закономірно супроводжується зниженням кровотоку в аорті та ниркових артеріях у місцях їх відгалуження від аорти, тож це є нормальним гемодинамічним проявом лікування.

Цікаві результати були отримані при дослідженні ниркового кровообігу на рівні входу ниркової артерії в нирку. Так, застосування нітрогліцерину приводило до зменшення ниркового кровообігу, тоді як урапідил не знижував та у деяких пацієнтів навіть покращував його. Таким чином, використання урапідилу при менеджменті осіб із гіпертензивним кризом має нефропротекторний ефект.

Наприкінці доповіді лектор підсумував, що урапідил, як і нітрогліцерин, сприяє ефективному зниженню АТ. При цьому урапідил, на відміну від нітрогліцерину, не знижує мозковий та нирковий кровообіг і не викликає синусової тахікардії. Численні клінічні дослідження підтвердили, що в/в застосування урапідилу для купірування гіпертензивного кризу є дієвим та безпечним методом лікування. Якісним і високоефективним оригінальним препаратом урапідилу є лікарський засіб **Ебрантил**.

Підготувала ***Анастасія Козловська***

Табл. 2. **Респіраторні та метаболічні ефекти застосування урапідилу й нітрогліцерину при гіпертензивному кризі, ускладненому набряком легень**

Показник	Урапідил	Нітрогліцерин	Значення p
При госпіталізації			
PO_2	75 (25)	66 (17)	0,036
Рівень pH	7,33 (0,08)	7,29 (0,09)	0,042
Дефіцит буферних основ	-1, 92 (3,9)	-4,39 (1,7)	0,0005
Рівень лактату в сироватці	2,16 (1,61)	3,97 (2,70)	0,0001
Через 6 год після госпіталізації			
PO_2	106 (33)	98 (24)	0,12
Рівень pH	7,40 (0,05)	7,39 (0,05)	0,65
Надлишок буферних основ	1,42 (3,47)	1,18 (1,89)	0,70
Рівень лактату в сироватці	0,71 (0,43)	0,68 (2,43)	0,86

Примітка: Адаптовано за W. Schreiber et al., 1998.

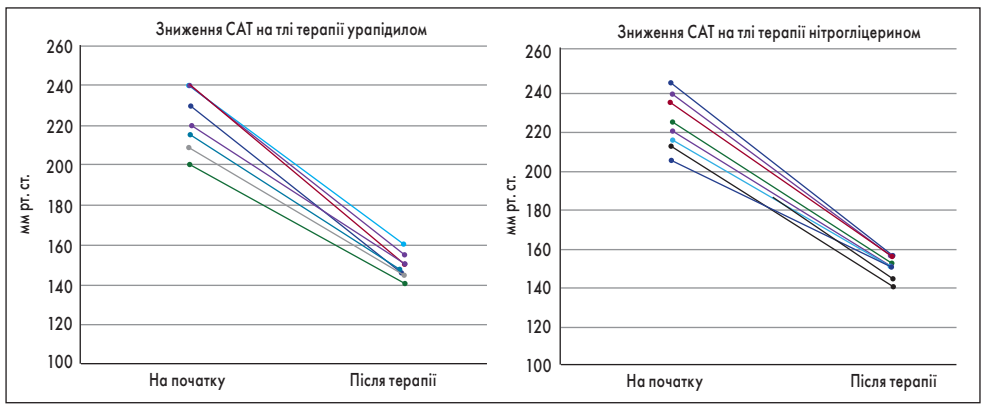


Рис. 3. Зміна САТ при застосуванні урапідилу та нітрогліцерину

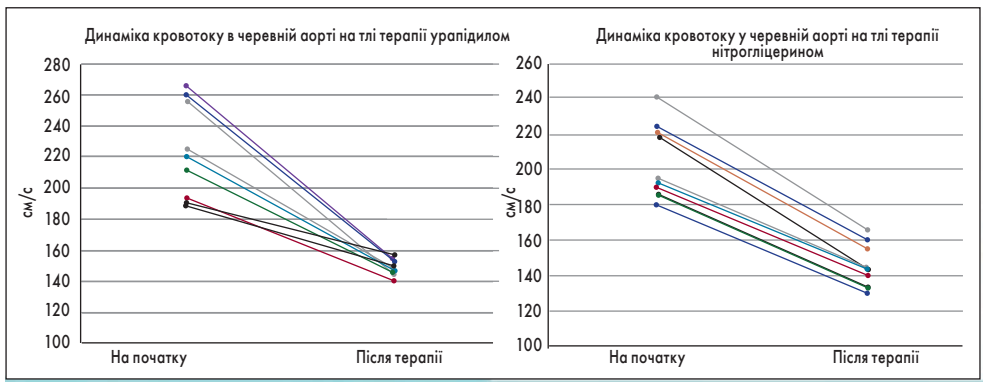


Рис. 4. Зміна кровотоку в черевній аорті на тлі терапії урапідилом та нітрогліцерином

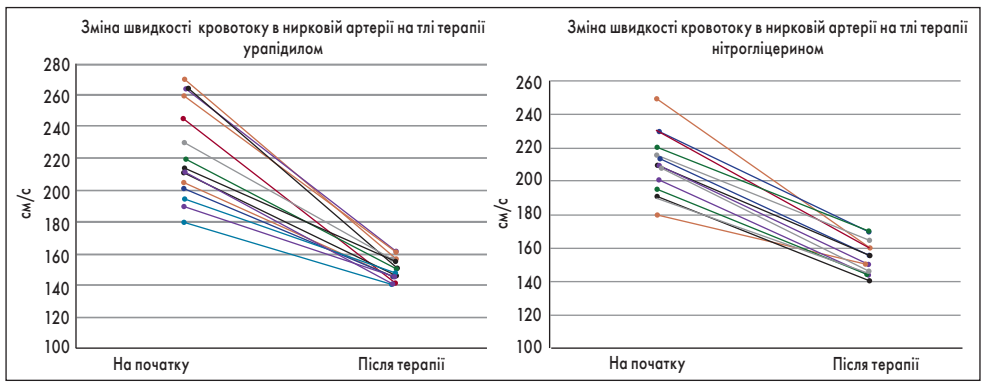


Рис. 5. Зміна кровотоку в ниркових артеріях у місці відгалуження від аорти на тлі терапії урапідилом та нітрогліцерином

UA-EBRA-PUB-072021-01

Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів з інфарктом міокарда: порівняльна оцінка клопідогрелю та тікагрелору

Антитромбоцитарна терапія є невід'ємною частиною ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Антагоніст рецепторів $P2Y_{12}$ клопідогрель та ацетилсаліцилова кислота (АСК) є найчастіше використовуваними антиагрегантами для лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ). Новий антагоніст $P2Y_{12}$-рецепторів тікагрелор показав виразну антитромбоцитарну дію та запобігає розвитку ішемічних подій при гострих коронарних синдромах (ГКС). Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів двох досліджень, які є вельми перспективними в контексті застосування антитромбоцитарної терапії у таких хворих. Одну з робіт було присвячено порівнянню клопідогрелю та тікагрелору в пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI), яким проводили тромболізис. В іншому дослідженні вивчали ефективність та безпеку переходу з тікагрелору на менш агресивне лікування клопідогрелем у хворих на гострий ІМ протягом першого місяця після індексного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) з імплантацією стентів із лікарським покриттям. Отримані дані опубліковані у виданні EuroIntervention (2021; 16: 1163-1169 та 1170-1176).

За наявними даними, було продемонстровано кращі загальні клінічні результати після проведення первинного ЧКВ як реперфузійної терапії при STEMI порівняно з тромболізисом (Ibanez et al., 2018; Valgimigli et al., 2018). Проте внутрішньовенна тромболітична терапія залишається цінним варіантом лікування для багатьох пацієнтів, особливо в першу годину від появи симптомів, або ж коли своєчасне проведення первинного ЧКВ неможливе. Поліпшення перфузії міокарда, що спостерігається після тромболітичної терапії, є сильним предиктором клінічних результатів (Gibson et al., 2000).

Сприятливі ефекти одночасного застосування АСК та клопідогрелю з фібринолітичною терапією в осіб зі STEMI добре відомі. Тож клопідогрель рекомендований як препарат вибору серед інгібіторів $P2Y_{12}$-рецепторів у цій клінічній ситуації. Однак доказів щодо супутнього використання тікагрелору та тромболізису в пацієнтів зі STEMI наразі бракує. Тому M. Hamiloset al. (2021) вирішили дослідити, чи здатний тікагрелор при застосуванні разом з АСК покращувати мікросудинну перфузію та зменшувати постінфарктне пошкодження міокарда порівняно із клопідогрелем у хворих на STEMI, які отримують тромболізис.

Дослідження MIRTOS: порівняння клопідогрелю та тікагрелору в пацієнтів зі STEMI на тлі тромболізису

Матеріали й методи

MIRTOS – багатоцентрове проспективне рандомізоване відкрите сліпе дослідження із паралельними групами, до якого увійшли 335 пацієнтів, 259 з яких перенесли ЧКВ та були включені до первинного аналізу кінцевих точок. Хворі були розподілені на дві групи для отримання клопідогрелю та тікагрелору. В усіх учасників тромболізис фібрин-специфічним агентом являв собою варіант вибору як метод реперфузії, оскільки проведення первинного ЧКВ було неможливим протягом двох годин після першого звернення до лікаря. Рандомізація та застосування інгібітора $P2Y_{12}$-рецепторів відбувалися безпосередньо перед тромболізом. Усі хворі отримували АСК у навантажувальній дозі 150-300 мг перорально. Пацієнти групи клопідогрелю отримували навантажувальну дозу 300 мг та підтримувальну – 75 мг, а групи тікагрелору – 180 та 90 мг двічі на добу відповідно.

Після тромболізису хворих переводили на катетеризацію та ЧКВ до відповідного медичного центру. ЧКВ за показаннями виконували під час проведення коронарографії. Антикоагулянтна терапія передбачала застосування нефракціонованого/низькомолекулярного гепарину чи бівалірудину. Допускалося використання як стентів із лікарським покриттям, так і металевих.

У пацієнтів, які перенесли ЧКВ після діагностичної коронарогіографії, визначали ступінь перфузії міокарда до та після ЧКВ за шкалою оцінки тромболізису при ІМ (TIMI), скорегований ступінь антеградного кровотоку за кількістю кадрів (cTFC), ступінь потоку і тромбозу за TIMI, мінімальний діаметр просвіту, діаметр стенозу, а також проводили ангіографічну оцінку перфузії. Всі хворі мали регулярно відвідувати дослідні центри через один і три місяці. Під час кожного візиту в них проводили клінічну оцінку, стандартну електрокардіограму в 12 відведеннях та ехокардіографію. Випадки кровотечі аналізували за класифікацією Академічного дослідницького консорціуму щодо кровотеч (BARC) (Mehran et al., 2011).

Первинною кінцевою точкою дослідження був cTFC, вторинними – всі інші ангіографічні параметри, кровотечі та великі несприятливі серцево-судинні події (MACE), як-то смерть, ІМ, реваскуляризація та інсульт, протягом 3-місячного періоду спостереження.

Статистичний аналіз

Усі пацієнти були включені в аналіз первинних, вторинних наслідків та результатів безпеки на основі наміру лікуватися (ITT-популяція). Категоріальні змінні порівнювали між групами рандомізації за допомогою критеріїв хі-квадрат, а безперервні – t-критеріїв Ст'юдента або непараметричних тестів залежно від ситуації. Обчислення розміру вибірки базувалися на 5% двосторонньому рівні значущості, 80% потужності та різниці cTFC у п'ять одиниць.

Результати

Із 259 пацієнтів, що перенесли ЧКВ, за технічних причин аналіз cTFC як первинної кінцевої точки було виконано у 154 (85 – групи клопідогрелю, 69 – тікагрелору). Статистично значущої різниці у значеннях cTFC між групами клопідогрелю та тікагрелору не виявлено (рис. 1). Ангіограми 184 учасників оцінювали щодо ступеня тромбозу перед ЧКВ як вторинні кінцеві точки. Істотної різниці між групами клопідогрелю та тікагрелору не спостерігалося. Також при аналізі ангіограм 166 пацієнтів щодо ступеня тромбозу після ЧКВ суттєвих міжгрупових відмінностей не виявлено.

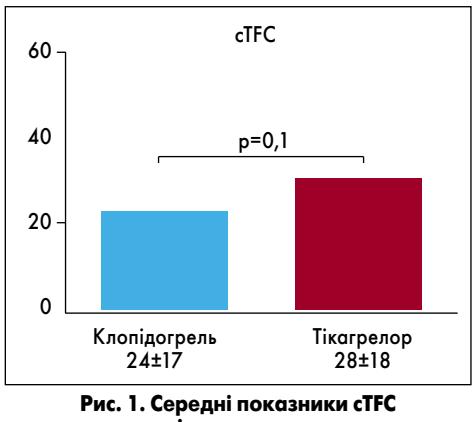


Рис. 1. Середні показники cTFC у досліджуваних групах

На додачу, при оцінці ангіограм 259 хворих щодо кровотоку за шкалою TIMI перед ЧКВ значущої різниці між досліджуваними групами не було, як і при вивченні ангіограм 245 осіб щодо даного показника після ЧКВ. Стосовно ступеня помутніння міокарда внаслідок аналізу ангіограм 119 пацієнтів, істотних розбіжностей між групами клопідогрелю та тікагрелору також не виявлено.

Окрім того, не спостерігалося суттєвої різниці між групами при аналізі великих кровотеч (BARC ≥3): по одному випадку при оцінці за BARC 3A у кожній групі. Частота випадків незначних кровотеч (BARC 1-2) була вищою у групі тікагрелору, але результат не досяг статистичної значущості. Також упродовж дослідження всі пацієнти перебували під наглядом щодо будь-яких клінічних подій. Були зафіксовані випадки ІМ, інсультів, незапланованої реваскуляризації та смерті. Однак статистично значущих відмінностей між групами стосовно жодної із зазначених клінічних подій не спостерігалося (таблиця).

Обговорення

MIRTOS – перше рандомізоване дослідження, в якому порівнювали традиційну терапію на основі клопідогрелю та одночасне застосування тікагрелору з АСК у пацієнтів віком <75 років зі STEMI, які отримували тромболізис. Відповідно до основних результатів:

1. Тікагрелор не перевершував клопідогрель у популяції пацієнтів після ЧКВ стосовно cTFC, що було основною кінцевою точкою дослідження.

2. Не спостерігалося різниці щодо первинних та вторинних ангіографічних кінцевих точок між клопідогрелем і тікагрелором.

Автори MIRTOS припустили, що тікагрелор міг проявляти притаманні йому потужні антитромбоцитарний та плейотропний ефекти, що теоретично могло зменшити пошкодження мікросудин та міокарда. Однак отримані дані не підтвердили цю гіпотезу, можливо, через велику кількість ангіографій, які не було нагоди проаналізувати на предмет первинної кінцевої точки за технічних причин, що могло знизити статистичну силу дослідження.

Висновки

Таким чином, у випробуванні MIRTOS у пацієнтів <75 років тікагрелор виявився не кращим за клопідогрель з точки зору ураження та цілісності мікросудин на тлі тромболізису при аналізі різних ангіографічних кінцевих точок. Різниця між двома досліджуваними групами щодо MACE та великих кровотеч була відсутня. Необхідне проведення більш масштабних досліджень для отримання переконливих даних щодо порівняння цих препаратів.

Таблиця. **Клінічні події у досліджуваних групах**

	Тікагрелор	Клопідогрель	ВР (95% ДІ)	Значення p
Смерть	0/168 (0%)	3/167 (1,8%)	–	
Кровотечі за BARC	11/168 (6,5%)	3/167 (1,8%)	3,8 (1,05-14,1)	0,03
Кровотечі за BARC 1-2	9/168 (5,4%)	2/167 (1,2%)	4,7 (0,99-21,7)	0,06
Кровотечі за BARC 3-5	2/168 (1,2%)	1/167 (0,6%)	2,0 (0,18-22,2)	0,99

Примітки: ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

Дослідження TALOS-AMI: порівняння ефективності й безпеки клопідогрелю та тікагрелору у стабілізованих пацієнтів із гострим ІМ після ЧКВ

За даними двох масштабних клінічних випробувань, інгібітори $P2Y_{12}$-рецепторів тікагрелор та прасугрел значно знижували частоту ішемічних подій порівняно з клопідогрелем у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ), які перенесли ЧКВ (Wallentin et al., 2009; Wiviott et al., 2007). Однак слід зауважити, що хоча ефект тікагрелору та прасугрелу стосовно ішемічних подій був незмінним протягом першого року після індексного ЧКВ, їх переваги над клопідогрелем щодо зниження тромботичного ризику були помітними лише в ранній період після ГКС (Velders et al., 2016; Morrow et al., 2009). Також на тлі лікування даними препаратами спостерігався вищий ризик кровотеч порівняно із клопідогрелем. Проте він був зіставним у ранньому періоді лікування, власне, більшість випадків кровотеч відбувалися переважно у підтримувальній фазі (Becker et al., 2011; Antman et al., 2008).

Як наслідок, для оптимізації чистої клінічної користі між раннім ефектом щодо зменшення ішемічних подій та пізнім ризиком кровотечі у хворих на ГІМ було розроблено стратегію деескалації подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) шляхом використання потужних інгібіторів $P2Y_{12}$-рецепторів переважно у гострій фазі (протягом перших 30 днів) та менш агресивного клопідогрелю на етапі підтримувального лікування (після перших 30 днів).

Деескалація ПАТТ після ГКС досить поширена у клінічній практиці (De Luca et al., 2017; Angiolillo et al., 2017; Zettler et al., 2017). Однак дані широкомасштабних клінічних випробувань щодо стратегії переходу з тікагрелору на клопідогрель у стабілізованих хворих на ГІМ є обмеженими (Cuisset et al., 2017). На додачу, не було проведено досліджень із деескалації антитромбоцитарної терапії за участю лише пацієнтів із ГІМ, які отримували ЧКВ з імплантацією стентів із лікарським покриттям нового покоління.

Тож метою M.-W. Park et al. (2021) було вивчити ефективність та безпеку стратегії переведення пацієнтів із ГІМ з тікагрелору на клопідогрель за відсутності несприятливих явищ протягом першого місяця після індексного ЧКВ при використанні стентів із лікарським покриттям нового покоління.

Матеріали й методи

TALOS-AMI – проспективне багатоцентрове рандомізоване відкрите дослідження IV фази з паралельними групами за участю 2600 стабілізованих пацієнтів із ГІМ після ЧКВ, що наразі триває.

Основні критерії включення: пацієнти з біомаркерами ГІМ (ІМ з/без підвищення сегмента ST), які перенесли ЧКВ зі встановленням стентів із лікарським покриттям; лікування АСК та тікагрелором протягом одного місяця після індексного ЧКВ; відсутність великих церебральних та кардіальних подій (MACCE) упродовж одного місяця після індексного ЧКВ; вік ≥18 років.

Критерії виключення: кардіогенний шок; активна внутрішня кровотеча, кровоточивий діатез або коагулопатія; шлунково-кишкова, сечостатева кровотеча, кровохаркання або крововиливи у склоподібне тіло протягом 2 місяців; велика операція впродовж 6 тижнів; внутрішньочерепна кровотеча / новоутворення / артеріовенозна мальформація / аневризма в анамнезі; анемія; супутнє лікування пероральними антикоагулянтами

(як-то антагоністи вітаміну К або дабігатран, ривароксабан, апіксабан чи едоксабан); щоденне лікування нестероїдними протизапальними препаратами або інгібіторами циклооксигенази-2; злоякісні новоутворення чи очікувана тривалість життя <1 рік; помірна/тяжка дисфункція печінки; симптомні пацієнти з синусовою брадикардією або атріовентрикулярною блокадою.

Перед ЧКВ пацієнтам, які раніше не проходили лікування, було призначено навантажувальну дозу АСК 250-325 мг; всі учасники отримують навантажувальну дозу тікагрелору 180 мг. Усі пацієнти застосовують лікування АСК і тікагрелором протягом одного місяця після індексного ЧКВ (період скринінгу).

Через 30±7 днів хворих із показаннями для отримання терапії було випадковим чином розподілено на групи у співвідношенні 1:1:

- 100 мг АСК + 75 мг/добу клопідогрелю (група лікування)
- 100 мг АСК + 90 мг тікагрелору двічі на день (контрольна група).

У групі терапії при переході з тікагрелору на клопідогрель учасники отримують 75 мг клопідогрелю без навантажувальної дози після останнього приймання тікагрелору. Після рандомізації пацієнти продовжують використовувати ті самі ліки протягом 11 місяців відповідно до розподілу за групами. Хворих оцінюють через 3, 6 та 12 місяців після індексного ЧКВ із контролем наявності клінічних подій.

Блок-схему дослідження представлено на рисунку 2.

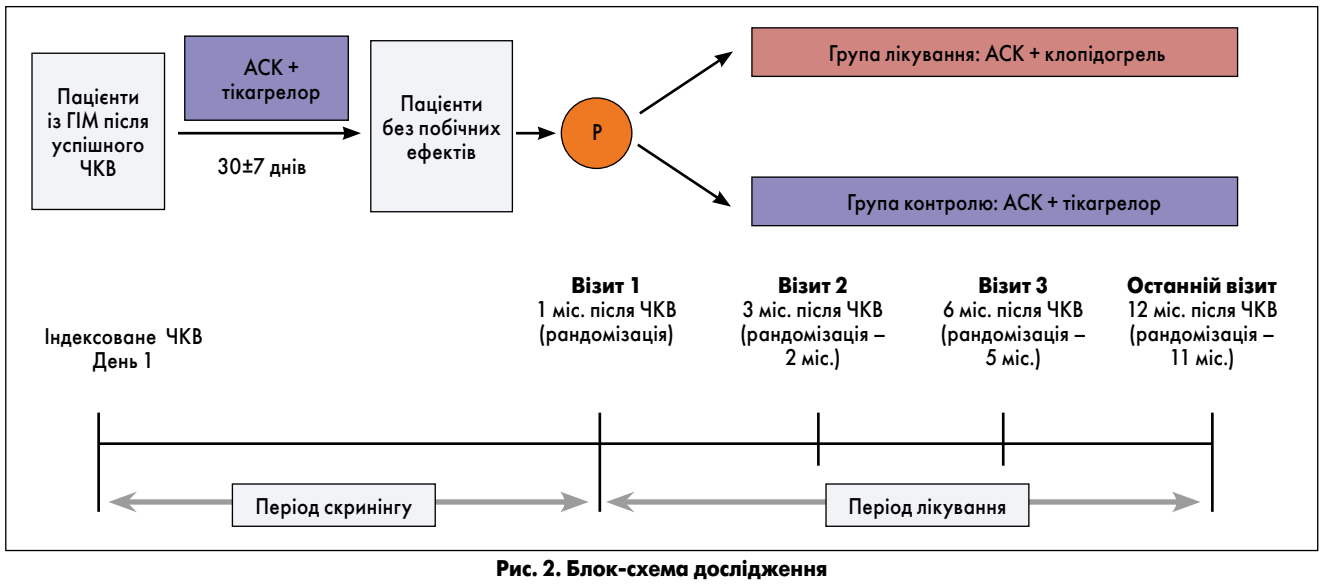


Рис. 2. Блок-схема дослідження

Кінцеві точки

Комбінована первинна кінцева точка включає ішемічні події та кровотечі (чиста клінічна користь), зокрема смерть через ССЗ, ІМ, інсульт (ішемічний, геморагічний або невідомої етіології) та кровотечі 2, 3 чи 5-го типу згідно з критеріями BARC за період 1-12 місяців після індексного ЧКВ (Mehran et al., 2011). Основні вторинні кінцеві точки включають: кровотечі за BARC 2, 3 чи 5-го типу; комбіновану кінцеву точку – смерть через ССЗ, ІМ, інсульт або кровотечі за BARC 2, 3 чи 5-го типу; комбіновану кінцеву точку – смерть через ССЗ, ІМ або інсульт за період 1-12 місяців після індексного ЧКВ.

Статистичний аналіз

Первинні аналізи проводитимуться на основі ITT-популяції. Безперервні змінні будуть представлені як середнє значення ± стандартне відхилення та порівняні за допомогою t-критерію Ст'юдента. Категорійні змінні постануть у вигляді частот (у відсотках) та зіставлятимуться за допомогою критерію хі-квадрат або точного критерію Фішера. Сукупну кількість подій для первинної кінцевої точки буде оцінено методом Каплана– Мейєра та порівняно за допомогою лог-рангових тестів. Відносний ризик та 95% довірчий інтервал розраховуватимуть за допомогою регресійного аналізу ризиків Кокса.

Основні аспекти дослідження

Мета TALOS-AMI полягає у підтвердженні неменшої ефективності лікування АСК + клопідогрель порівняно з контрольною групою АСК + тікагрелор. Розмір вибірки оснований на загальній частоті ішемічних подій та кровотеч за період 1-12 місяців після ГІМ. За даними дослідників PLATO, частота подій первинної кінцевої точки, включно зі смертю через ССЗ, ІМ або інсульт, становила 5,28% у групі тікагрелору і 6,60% – клопідогрелю після аортокоронарного втручання (АКШ) (Wallentin et al., 2009). Беручи до уваги ці дані з огляду на можливу частоту кровотеч від 1 до 12 місяців після індексного ЧКВ, автори TALOS-AMI розрахували очікувану кількість кровотеч. Вони припустили, що співвідношення випадків не пов'язаної з процедурою великої кровотечі в перші 30 днів до таких після 30 днів і співвідношення випадків не пов'язаної з процедурою великої або малої кровотечі у перші 30 днів до таких через 30 днів може бути зіставним.

Таким чином, автори TALOS-AMI визначали частоту кровотеч за BARC 2, 3 або 5-го типу, асоційованих із тікагрелором, за період 1-12 місяців після ГІМ на основі кількості випадків великих чи малих кровотеч протягом року терапії тікагрелором (8,7%) та великих кровотеч за перші 30 днів (2,47%) і через 30 днів (2,17%), що не були пов'язані з АКШ, у дослідженні PLATO. За тим самим принципом визначали частоту кровотеч, асоційованих із застосуванням клопідогрелю (Becker et al., 2011). Було виявлено, що очікувана кількість кровотеч 2, 3 або 5-го типу згідно з BARC становить 4,07% у групі тікагрелору та 2,99% – клопідогрелю, а очікувана частота подій первинної кінцевої точки за період 1-12 місяців після індексного ЧКВ – 9,35% (ішемічна подія – 5,28% + кровотечі – 4,07%) у групі тікагрелору та 9,59% (ішемічна подія – 6,6% + кровотечі – 2,99%) у групі клопідогрелю.

Висновки

TALOS-AMI – це перше масштабне багатоцентрове рандомізоване дослідження, в якому вивчають ефективність та безпеку деескалації антитромбоцитарної терапії шляхом переходу з тікагрелору на клопідогрель у стабілізованих хворих на ГІМ, які перенесли ЧКВ. Попередні результати підтвердили, що лікування АСК та клопідогрелем має аналогічну ефективність порівняно з АСК і тікагрелором. Автори очікують, що майбутні результати дозволять отримати більш чітке уявлення щодо чистої клінічної користі від стратегії деескалації ПАТТ у пацієнтів із ГІМ.

Підготувала ***Олена Коробка***

ДАЙДЖЕСТ КАРДІОЛОГІЯ

Прогностичні маркери смертності у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) пов'язана з високим ризиком смерті через серцево-судинні (СС) ускладнення та від усіх причин навіть за проведення ефективної антикоагуляції. Суперечливо, які саме стани, включно із супутніми захворюваннями та самою ФП, спричиняють таку летальність. Для подальшого роз'яснення цих питань на основі даних проспективного довгострокового реєстру Німецької мережі фібриляції передсердь (AFNET) були кількісно визначені основні детермінанти довгострокової смертності у невідібраній когорті хворих на ФП.

M. Nabauer et al. створили великий національний реєстр осіб із ФП. Базові характеристики пацієнтів оцінювали як предиктори смертності за допомогою регресії Кокса та С-індексів для визначення прогностичної сили. Річна смертність була найвищою в перший рік (6,2%), надалі дещо знижувалася, проте все ж залишалася високою (5,2% серед чоловіків та 5,5% серед жінок).

У цьому дослідженні з 8833 хворих на ФП 61,6% були чоловічої статі. Середній вік на початку спостереження становив 66,3±11,1 року для чоловіків та 71,4±10 років для жінок. Тип ФП був пароксизмальним у 31,4% пацієнтів, стійким – у 20,2%, постійним – у 35,4%, першим епізодом – у 10,5% та класифікований як невідомий – у 2,5%. Під час дослідження (45345 пацієнто-років) померло 28,2% осіб. Загальна летальність була однаковою серед чоловіків та жінок (5,4 смерті та 5,6 на 100 пацієнто-років у чоловіків і жінок відповідно). Основну причину смерті становили СС-патології у 38% хворих. Загалом 31% смертей були класифіковані як кардіальні за походженням, переважно спричинені серцевою недостатністю (15,1%) або раптовою серцевою смертю (12,1%). Причину летальних наслідків класифікували як судинну в 7,1% (включно із 3,9% – через цереброваскулярні події), некардіальну – в 37,1% та невідому – у 24,9%. Залежність від віку та статі була різною. Так, смертність у нижчому віковому діапазоні виявилася вищою серед чоловіків, але різко зростала у старшому віці серед жінок.

Слід зазначити, що в учасників із ФП та добре контрольованою антикоагулянтною терапією більшість смертей були спричинені СС-причинами, тоді як лише незначна частина – пов'язана з емболічними ускладненнями ФП. Важливим висновком є також те, що оцінка за шкалою CHA_2DS_2-VASc включає багато прогностичних СС-маркерів, а отже, може слугувати предиктором летальності при ФП. Смерть від усіх причин поступово зростала зі збільшенням показників CHA_2DS_2-VASc на вихідному рівні, що відповідало накопиченню супутніх захворювань.

У цьому аналізі різні клінічні типи ФП на вихідному рівні є еталоном для постійної наявності або фактичної відсутності ФП (пароксизмальної). Незважаючи на те що останні публікації свідчать, що більш розвинені хронічні форми ФП можуть корелювати з вищою смертністю, ніж пароксизмальні, дане дослідження демонструє, що корегування коваріатів при багатоваріантній регресії майже повністю (на 84%) усуває цю залежність. Це вказує на те, що смертність від ФП значною мірою визначається супутніми захворюваннями. Таким чином, тип ФП може бути відображенням кількості й тяжкості цих станів. Отже, конкретний клінічний електричний прояв ФП або втручання, спрямовані на відновлення синусового ритму, навряд чи матимуть значний вплив на летальні наслідки.

Таким чином, смертність у пацієнтів із ФП залишається високою, навіть за ефективної антикоагуляції. Супутні кардіальні та некардіальні патології, а не безпосередньо ФП, можуть пояснити більшу частку цієї підвищеної летальності. Оцінка за CHA_2DS_2-VASc була потужним прогностичним маркером смертності від усіх причин у досліджуваній популяції. Дані цього ґрунтовного аналізу свідчать про те, що лікування супутніх захворювань, а не спроби контролювати ритм, можуть стати ключем до поліпшення прогнозу осіб із ФП.

За матеріалами www.academic.oup.com

Чи реєстр GARFIELD-AF ефективніший за CHA_2DS_2-VASc та HAS-BLED щодо прогнозу смертності, інсульту та кровотечі протягом двох років у пацієнтів із фібриляцією передсердь?

Автори нового дослідження Keith A.A. Fox et al. мали на меті визначити, чи прогнозує Глобальний антикоагулянтний реєстр у FIELD–Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF) летальність, негеморагічний інсульт / системну емболію та великі кровотечі протягом двох років після розвитку фібриляції передсердь (ФП). Також вони прагнули оцінити, як цей інструмент ризику працює порівняно зі шкалами CHA_2DS_2-VASc та HAS-BLED.

Потенційні провісники подій включали демографічні та клінічні характеристики, вибір лікування і фактори способу життя. Індекси оцінювали порівняно із предикторами ризику CHA_2DS_2-VASc та HAS-BLED. Моделі були перевірені внутрішньо та зовнішньо в ORBIT-AF і датських загальнодержавних реєстрах. Серед 52 080 пацієнтів, зареєстрованих у GARFIELD-AF, 52 032 відповідали встановленим критеріям.

Інструмент ризику GARFIELD-AF перевершив CHA_2DS_2-VASc щодо смертності від будь-яких причин у всіх когортах. Оцінка GARFIELD-AF перевищувала CHA_2DS_2-VASc щодо негеморагічного інсульту і HAS-BLED щодо серйозних кровотеч при внутрішній валідації та у датській когорті хворих на ФП. У пацієнтів із дуже низьким і низьким ризиком (CHA_2DS_2-VASc 0 або 1 у чоловіків та 1 або 2 у жінок) внаслідок аналізу ризику GARFIELD-AF було отримане потужне селективне значення для всіх кінцевих точок порівняно із CHA_2DS_2-VASc та HAS-BLED.

Інструмент GARFIELD-AF також включав ефект терапії оральними антикоагулянтами (ОАК), що дозволяє клініцистам порівняти очікуваний результат різних рішень щодо антикоагулянтного лікування (тобто відсутність ОАК, антагоністів вітаміну К, пероральних антикоагулянтів).

Таким чином, інструмент оцінки ризику GARFIELD-AF перевершував CHA_2DS_2-VASc при прогнозуванні смерті та негеморагічного інсульту, а також HAS-BLED щодо серйозних кровотеч як загалом, так і у пацієнтів із дуже низьким та низьким ризиком ФП.

За матеріалами www.academic.oup.com

Ведення пацієнтів з ювенільним системним склерозом

Ювенільний системний склероз (ЮСС) – рідкісне мультисистемне захворювання, яке характеризується запаленням, судинними аномаліями та фіброзом шкіри й різних внутрішніх органів. Системний склероз розвивається переважно у дорослих, але в педіатричній популяції має місце приблизно у 10% випадків із середнім початком у вісім років. На жаль, нині не існує чітко визначених рекомендацій щодо оцінки та лікування ЮСС. Тож ініціативна група Єдиного центру й точки доступу з дитячої ревматології в Європі (SHARE) під егідою Британського товариства ревматологів (BSR) 2021 р. розробила консенсусний документ із діагностики й терапії пацієнтів з ЮСС на основі експертної думки та найкращих наявних доказів із метою поліпшення клінічних наслідків для цієї категорії хворих. Увагу було сфокусовано на оцінці як шкірних проявів, так і ранніх ознак ураження внутрішніх органів, належне лікування яких може суттєво вплинути на віддалені результати. Також фахівці вважають, що для структурованого аналізу віддалених наслідків важливими є визначення ступеня тяжкості захворювання та поетапний підхід до терапії, щоб уніфікувати стандарти надання медичної допомоги в Європі для зменшення захворюваності та смертності від ЮСС.

Діагностика

Синдром Рейно (СР) є частим симптомом та однією з найпоширеніших клінічних особливостей ЮСС (Zulian, 2005). Капіляроскопія нігтьового ложа (NFC) являє собою корисний тест для оцінки пацієнтів із СР, результат якого нерідко асоційований із розвитком захворювань сполучної тканини, як-от системний склероз, дерматоміозит, синдром перекриття з ознаками системного склерозу та змішаної патології сполучної тканини (Pain et al., 2016; Pavlov-Dolijanovic et al., 2012).

У когорті 153 пацієнтів з ЮСС першою клінічною ознакою хвороби у 70% випадків був СР (Martini et al., 2006). Наявність антинуклеарних автоантитіл (ANA) із титром понад 1:80 свідчить про позитивний результат аналізу в більш ніж 80% осіб з ЮСС (Stevens et al., 2018). В умовах ізольованого СР вони є чутливими предикторами основного захворювання сполучної тканини (Nigrovic et al., 2003).

На основі наявних доказів та даних клінічної практики експертна група зазначила, що всі особи з ізольованим СР мають пройти NFC та тестування ANA. Якщо показники капіляроскопії знаходяться поза межами норми та/або отримано позитивний результат ANA, рекомендоване регулярне спостереження за пацієнтом для виявлення ознак або симптомів ЮСС.

Ущільнення шкіри – другий за частотою клінічний прояв у пацієнтів з ЮСС. Кількісна оцінка ступеня ураження шкіри є важливою як показник тяжкості захворювання та для моніторингу відповіді на лікування. Для клінічної оцінки хворих на ЮСС слід використовувати стандартизований інструмент аналізу шкіри; однак на даний час поки що не існує затвердженої системи підрахунку балів при ЮСС.

Модифікована оцінка шкіри Роднана (mRSS) – простий і широко використовуваний інструмент для визначення ступеня та товщини пошкодження шкіри, що показує кореляцію з виживаністю пацієнтів (Steen, Medsger, 2001). Проте було виявлено, що середні значення mRSS є вищими у здоровій педіатричній популяції, ніж у дорослих (Foeldvari, Wierk, 2006). Тож для того щоб цей метод був корисним для оцінки ураження шкіри при ЮСС, його потрібно адаптувати та перевірити дієвість у дитячій когорті хворих.

Ураження внутрішніх органів, зокрема легень, серця, шлунково-кишкового тракту, нирок та нервової системи, в осіб з ЮСС пов'язано з гіршим прогнозом, хоча й дещо кращим, ніж у дорослих із системним склерозом (Martini et al., 2009). У 2012 р. було розроблено ефективну та надійну шкалу для оцінки тяжкості ювенільного системного склерозу (J4S) (La Torre et al., 2012). Цей інструмент включає бальну оцінку дев'яти систем органів від 0 до 4 залежно від тяжкості ураження. Експертна група вважає за доцільне застосовувати J4S у щоденній клінічній практиці, хоча й висловлює думку, що потрібно підтвердити її переваги у ширшій популяції пацієнтів.

Як показано, хвороба легень являє собою найчастіше ураження внутрішніх органів у пацієнтів з ЮСС (Martini et al., 2006). Дуже поширеним є прогресувальне інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ), що супроводжується кашлем, задишкою та дихальною недостатністю. Рентгенологічні ознаки цієї патології можна виявити за допомогою рентгенографії органів грудної клітини лише на пізній стадії, до того ж їх слід кількісно оцінити шляхом проведення комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю (HRCT), яка є сучасним золотим стандартом візуалізації. Дослідження функції легень (PFT) слід застосовувати для виявлення зниження їх форсованої життєвої ємності (FVC) та/або дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю (DLCO) (Panigada et al., 2009).

У хворих на ЮСС необхідно проводити періодичний контроль стану, який включає щонайменше дані mRSS і NFC, оцінку опорно-рухового апарату, легеневої, серцевої та ниркової систем. Часовий інтервал для цих обстежень залежить від ступеня захворювання, але має становити не менш ніж шість місяців.

Порівняно з дорослою формою хвороби ЮСС є менш виразним та рідше уражає внутрішні органи. Однак доступні дані, що підкреслюють наявність підгрупи пацієнтів зі швидко прогресувальною ЮСС, що характеризується ранніми ознаками широкого пошкодження внутрішніх органів. Такий тяжкий перебіг асоційований із гіршими клінічними наслідками та вищим рівнем смертності, що свідчить про необхідність проведення агресивнішого лікування (Martini et al., 2009).

Терапія

Доступні дані щодо лікування системного склерозу в дітей є рідкісними і переважно основані на описах клінічних випадків. Таким чином, терапевтична стратегія часто базується на рекомендаціях для дорослих пацієнтів, тож розробка відповідних положень для хворих на ЮСС є важливою (Kowal-Bielecka et al., 2017).

Лікування кортикостероїдами слід розпочинати під час діагностики ЮСС, щоб якомога швидше зменшити запальний компонент. Незважаючи на те що в літературі бракує доказів стосовно використання кортикостероїдів при ЮСС, існує загальна експертна рекомендація щодо доцільності їх призначення в активній запальній фазі ЮСС, особливо за наявності міозиту або артриту. Однак єдиного консенсусу із приводу дозування та режиму приймання препаратів поки що не досягнуто. Фахівці вважають, що, оскільки склеродермічний нирковий криз у дітей є дуже рідкісним, лікування кортикостероїдами слід розпочинати якомога раніше при ретельному спостереженні за хворим, що має включати контроль артеріального тиску та функції нирок (Martini et al., 2006). Використання метотрексату (МТТ) або альтернативного хворобомодифікувального антиревматичного препарату (ХМАРП) також слід ініціювати під час діагностики ЮСС.

У настанові Європейської протиревматичної ліги (EULAR) для застосування у дорослих пацієнтів рекомендований МТТ при пошкодженнях шкіри, пов'язаних зі склеродермією (Panigada et al., 2009). На жаль, бракує доказів щодо його ефективності при лікуванні уражень шкіри або інших органів на тлі ЮСС. Однак МТТ у низьких дозах (15 мг/м^2 на тиждень) широко використовується при ювенільній локалізованій склеродермії та інших захворюваннях сполучної тканини у дітей і має сприятливий профіль безпеки (Hashkes et al., 2014). Отже, досвід експертів свідчить про доцільність раннього призначення МТТ в осіб ЮСС, особливо за наявності ураженням шкіри, суглобів, судин та/або шлунково-кишкового тракту.

У хворих на ЮСС, які резистентні до МТТ, слід розглянути можливість додавання або переходу на мікофенолату мофетил (МФМ). Рекомендації EULAR щодо його застосування у дорослих зі склеродермією не є сприятливими (Kowal-Bielecka et al., 2017). Проте нещодавні дані вказують на позитивні ефекти препарату стосовно зменшення пошкодження шкіри й легень за хорошої переносимості (Mendoza et al., 2012; Tashkin et al., 2016).

Для дітей з ЮСС характерні кращі клінічні результати, що пов'язані з нижчим рівнем смертності порівняно з дорослими.

Закінчення на наст. стор.

Табл. 1. **Рекомендації щодо оцінки пацієнтів з ЮСС**

№	Рекомендація	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації	Узгодженість, %
1	***Загальні принципи*** Всіх дітей із підозрою на ЮСС слід направити до спеціалізованого центру дитячої ревматології для надання мультидисциплінарної допомоги	4	D	100
2	***Ураження судин*** Усім пацієнтам з ізольованим СР необхідно провести NFC та аналіз на ANA. Якщо отримано показники капіляроскопії поза межами норми та/або позитивний результат ANA, рекомендоване регулярне спостереження за хворими	3	C	80
3	***Ураження шкіри*** Для клінічної оцінки пацієнтів з ЮСС слід застосовувати стандартизований інструмент оцінки шкіри, приміром mRSS, але спершу його потрібно адаптувати та перевірити дієвість у педіатричній популяції	4	D	100
4	***Ураження внутрішніх органів*** J4S можна використовувати як інструмент оцінки ступеня тяжкості ЮСС, але спершу його потрібно валідувати	4	D	100
5	Дослідження функції легень у дітей з ЮСС, зокрема DLCO та HRCT, є чутливими методами для виявлення наявності та виразності ІЗЛ, а також моніторингу респіраторної функції	3	D	100
6	У пацієнтів з ЮСС потрібно проводити ехокардіографію серця, оцінювати функцію легень за допомогою DLCO, функцію нирок та шкіру за mRSS принаймні кожні шість місяців	4	D	90

Табл. 2. **Рекомендації щодо терапії пацієнтів з ЮСС**

№	Рекомендація	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації	Узгодженість, %
1	***Ураження шкіри*** Системні кортикостероїди в поєднанні з ХМАРП ефективні в активній запальній фазі ЮСС	4	D	100
2	Під час діагностики ЮСС слід розглянути призначення системного імуномодулювального лікування, як-то МТТ	4	D	100
3	У разі відсутності відповіді на МТТ доцільно розглянути додатковий імуномодулювальний засіб, як-то МФМ	3	D	90
4	***Ураження легень*** ЦФД можна застосовувати для лікування ураження серця та/або легень	4	D	100
5	***Ураження судин*** Ілопрост можна використовувати для лікування ішемії пальців та пальцьових виразок	3	C	90
6	При легеневій гіпертензії II ст. за NYHA та/або пальцьових виразках, резистентних до інших методів лікування, слід розглянути можливість застосування бозентану	3	D	100
7	***Експериментальні методи терапії*** У тяжких або рефрактерних випадках слід розглянути біологічні засоби, зокрема тоцилізумаб або ритуксимаб	4	D	100
8	HSCT може бути варіантом лікування пацієнтів із прогресувальною ЮСС, резистентною до імуносупресивної терапії	2a 2b	B	100

Початок на попередній стор.

Однак поліорганна недостатність, що спостерігається при ЮСС, є серйозною проблемою (Foeldvari et al., 2019). За нещодавно отриманими даними, у когорті з 64 хворих на ЮСС в 38% було виявлене ураження більш як чотирьох систем органів (Stevens et al., 2018). Також встановлено, що показники гіршої якості життя у пацієнтів асоціювалися із шлунково-кишковими симптомами, артритом та легеневими захворюваннями (Tashkin et al., 2016). Ці висновки підкреслюють важливість цілісного підходу до лікування ураження внутрішніх органів в осіб з ЮСС.

З огляду на відсутність доказів використання імуносупресивної терапії при ЮСС, сучасні рекомендації ґрунтуються на доступних даних для дорослих пацієнтів. У настанові EULAR відзначено позитивний вплив циклофосфаміду (ЦФД) при ІЗЛ у дорослих хворих на системний склероз (Hoyles et al., 2006). Незважаючи на відому токсичність препарату, досвід клінічної практики в європейській педіатричній популяції також підтверджує показання для його застосування при ураженні легень та/або серця. Тому можна розглянути доцільність призначення ЦФД у цій когорті пацієнтів, але за ретельного обмірковування користі та ризиків.

Ураження судин, що нерідко супроводжує системний склероз у дорослих та дітей, переважно проявляється як СР та виразки на пальцях. Також описані випадки легеневої гіпертензії, хоча при ЮСС вони менш поширені (Martini et al., 2006). Судинорозширювальні засоби часто призначають у дорослій популяції хворих, у педіатричній – дещо рідше, зокрема для лікування вазоспастичних реакцій у кінцівках (Kowal-Bielecka et al., 2009). Найбільш широко використовуваними судинорозширювальними ліками є блокатори кальцієвих каналів, зокрема ніфедипін. Як альтернативу призначають інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, такі як силденафіл. Експерти припускають, що ілопрост – аналог природного простацикліну, можна застосовувати для лікування тяжкого рефрактерного СР або виразок на пальцях (Zulian et al., 2003; Shouval et al., 2008). В осіб із ЮСС та пальцьовими виразками, резистентними до блокаторів кальцієвих каналів та простаноїдів, або у випадку легеневої гіпертензії II ст. за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), слід розглянути можливість застосування бозентану (Garcia de la Pena-Lefebvre et al., 2007).

За наявності швидко прогресувальної або рефрактерної хвороби можна розглянути доцільність лікування окремими біологічними препаратами незважаючи на слабкі докази у педіатричній популяції. Дані стосовно використання ритуксимабу або тоцилізумабу в дорослих пацієнтів із системним склерозом підтверджують їх ефективність та відносну безпеку, особливо при ураженні шкіри та дихальних шляхів (Khanna et al., 2018; Zacay, Levy, 2018). Докази щодо застосування цих ліків у дітей з ЮСС доступні лише на основі опису клінічних випадків (Zulian et al., 2020).

Нові терапевтичні підходи при веденні осіб з ЮСС можуть бути спрямовані на специфічні запальні або профібротичні хемокіни й цитокіни, які надмірно експресуються при розвитку даної хвороби (Fuschiotti, 2018). Останні звіти свідчать про перспективні результати трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT) при системному склерозі у дорослих та її можливу ефективність у дітей, в яких спостерігається менш виразне ураження органів при розпізнаванні захворювання (Martini et al., 2006).

Варто зауважити, що ретельний відбір пацієнтів для проведення цієї процедури має важливе значення. У літературі наявні дані щодо застосування HSCT у дорослій та педіатричній популяціях хворих на автоімунні патології (Farge et al., 2010; Sullivan et al., 2018). Однак відсутність консенсусу щодо техніки трансплантації, високий ризик пов'язаних із нею захворюваності та смертності свідчать про необхідність проведення подальших досліджень для оцінки ефективності й безпеки HSCT у дітей. Рівні доказовості, ступені рекомендацій та відсоток узгодженості між експертами щодо діагностики й терапії пацієнтів з ЮСС узагальнені у таблицях 1 та 2. Блок-схему лікування пацієнтів з ЮСС наведено на рисунку.

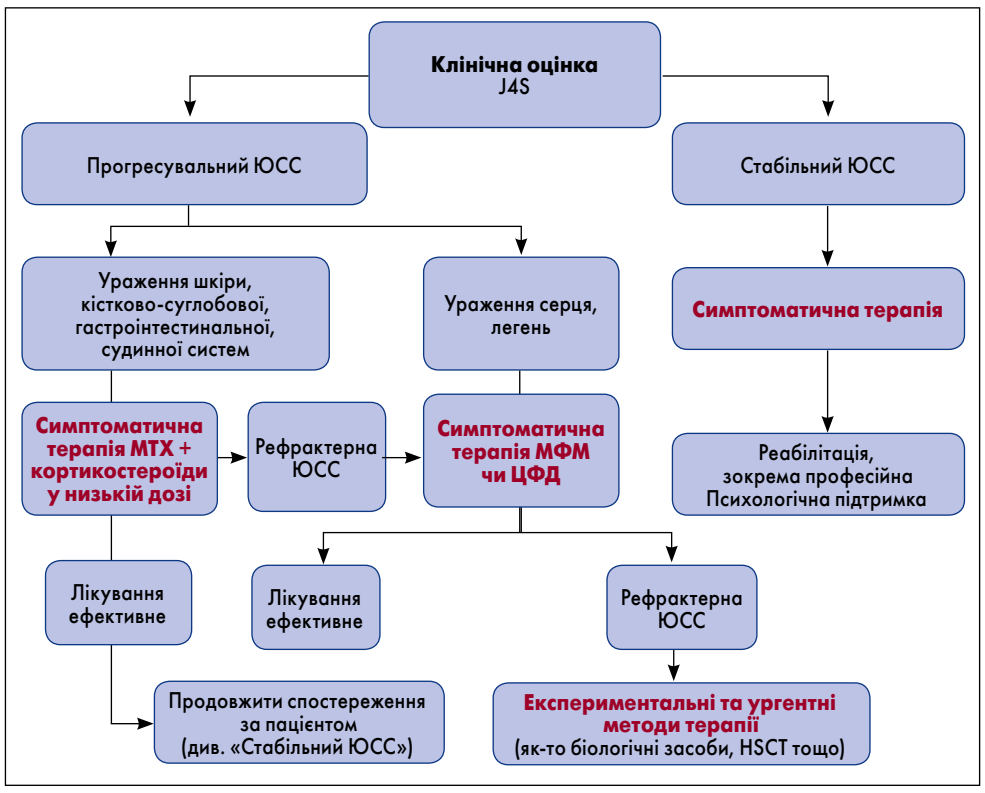


Рисунок. Блок-схема лікування пацієнтів з ЮСС залежно від тяжкості захворювання

Висновки

Таким чином, відповідно до консенсусного документа SHARE, пильний моніторинг стану пацієнтів із боку досвідченої мультидисциплінарної команди, яка має досвід у галузі лікування ЮСС, є важливим для досягнення сприятливих клінічних результатів. Наукові співтовариства мають поширювати ці рекомендації, перевіряти їх надійність на міжнародному рівні та оновлювати в міру появи нової інформації. Обмін даними хворих у світовому масштабі забезпечить необхідні докази для покращення стандартів медичної допомоги.

Підготувала ***Олена Коробка***

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

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

Индекс .....
город .....
село .....
район ..... область .....
улица ..... дом .....
корпус ..... квартира .....
Телефон: дом. .....
раб. .....
моб. .....
E-mail: .....

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»? .....

Назовите три лучших материала номера .....
1. .....
2. .....
3. .....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....
.....
.....
.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....
.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»? .....

На какую тему? .....
.....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? .....
.....

Консиліум при коморбідних станах: пацієнт із дилатаційною кардіоміопатією

Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) – захворювання серцевого м'яза, що характеризується збільшенням і розширенням одного чи обох шлуночків разом із порушенням скоротливої здатності міокарда, яка визначається як фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) 40%. Надалі можливими є порушення провідної системи, розвиток шлуночкових аритмій, тромбоемболії та серцевої недостатності (СН). Тому що раніше пацієнти будуть виявлені й розпочнуть терапію, тим кращим буде прогноз. Зазвичай лікування ДКМП відповідає рекомендаціям щодо ведення осіб із СН. Проте деякі ситуації (особливо за наявності супутньої патології) потребують обговорення спеціалістами різного фаху та прийняття спільного рішення для визначення прогнозу, тактики подальшого обстеження й терапії. Саме це і відбулося під час наукового онлайн-заходу WebCardioAcademy «Консиліум фахівців при коморбідних станах» на прикладі клінічного випадку.

Клінічний випадок

Лікарка-кардіологиня поліклініки Чернігівської міської лікарні № 1 Ксенія Едуардівна Черкас представила клінічний випадок пацієнта із ДКМП.

Хворий Н., 45 років.

Анамнез. Колишній спортсмен (боксер), переніс декілька закритих черепно-мозкових травм 1996, 1998 та 2019 рр. Бульозна хвороба легень (булла S3 зліва – ймовірно внаслідок травми), подагра, цукровий діабет (ЦД) – із 2020 р. Випадків раптової смерті у родині не було. Туберкульоз, гепатити В, С – заперечує. Шкідливі звички: курить 1-2 пачки цигарок/день, алкоголь 1-2 р/місяць. Вперше звернувся до лікаря 2016 р. зі скаргами на задишку, слабкість, запаморочення, набряки до колін, серцебиття.

Приймав епізодично: торасемід, 20 мг двічі/добу еналаприлу, 50 мг/добу карведилолу. На початку лікування застосовував варфарин, від якого відмовився.

Обстеження. Ехокардіографія (ЕхоКГ, 2016 р.): фракція викиду (ФВ) – 38%, Ознаки захворювання за типом ДКМП. Дилатація всіх камер серця. Зниження ФВ ЛШ та правого шлуночка середнього ступеня. ЕхоКГ (2018 р.): ФВ – 24%, неклапанна фібриляція передсердь (нФП), тріпотіння передсердь (ТП).

Актуальний статус. У 2020 р. стан середньої тяжкості, задишка, лімфатичні вузли не збільшені, кістково-м'язова система без особливостей. Дихання везикулярне, хрипи вологі, сухі з обох сторін. Частота дихання – 20/хв, набряки гомілок до колін. ФВ – 18%, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 69 мл/хв/1,73 м^2, глюкоза – 7,2 ммоль/л, глікований гемоглобін (HbA_{1C}) – 7%, протромбіновий індекс – 78%.

Лікування. Хворому було призначено: 20 мг ривароксабану (лікарський засіб **Ксарелто®**), 25 мг еплеренону, 25 мг торасеміду, 100 мг карведилолу, 200 мг сакубітрилу/валсартану, мінеральні домішки (магнію оротат), дієтичні добавки (інозин, L-аргінін, L-карнітин), 20 мг ксипаміду, 1000 мг метформіну. Періодично як симптоматичну терапію отримує дигоксин з еуфіліном.

Подальший огляд. Cor – верхівковий поштовх у п'ятому міжребер'ї на 1-1,5 см досередини від лівої серединної лінії, права межа відносної тупості серця від правого краю грудини 1-1,5 см. Верхня межа відносної тупості серця – по нижньому краю третього ребра. Патологічної пульсації в ділянці серця немає. Діяльність аритмічна, тони глухі. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 88-90 уд./хв, пульс – 72 уд./хв (дефіцит). Артеріальний тиск (АТ) – 120-125/72-80 мм рт. ст. при вимірюванні на правій руці, 125-130/80 мм рт. ст. – на лівій.

Діагноз. ДКМП. Відносна недостатність мітрального і трикуспідального клапанів III ст. Стійке порушення ритму: ФП, ТП 1:1-3:1, ризик інсульту й системної тромбоемболії за шкалою CHA_2DS_2-VASc – 3 бали, 1-річний ризик серйозних кровотеч за шкалою HAS-BLED – 1 бал, показник за шкалою Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) – II. Хронічна СН IIБ зі зниженою ФВ ЛШ, III функціональний клас (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Вторинна легенева гіпертензія 2-ї групи. Бульозна хвороба легень (булла S3 зліва). Посттравматична дисциркуляторна енцефалопатія, ЦД 2-го типу (компенсований перебіг).

Консультація кардіолога

Завідувачка кафедри кардіології Національного університету здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професорка Марина Миколаївна Долженко зауважила, що пацієнт має ризики аритмічної смерті, гострої серцево-легеневої недостатності, діабетичної коми та інсульту. Щодо ймовірності інсульту та тромбоемболії, проблему вирішує ривароксабан, який приймає хворий.

Слід зазначити, що близько 30% пацієнтів із захворюваннями коронарних артерій мають ЦД, тоді як кількість осіб із ЦД у загальній популяції становить 9% (Kohil, 2021).

Як відомо, ФП є фактором ризику підвищеної смертності серед хворих на ЦД. Відповідно до рекомендацій щодо лікування пацієнтів із ФП та ЦД, усім особам із ЦД після 65 років слід проходити обстеження з метою діагностики ФП. При цьому всі хворі на ЦД та ФП потребують призначення антикоагулянтів. У даному випадку прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) мають переваги над варфарином у пацієнтів із ЦД та рекомендовані хворим >65 років, які мають ЦД та ФП, без наявності протипоказань (*I, A*) (ESC, 2019).

Для пацієнта Н., що має ШКФ 69 мл/хв/1,73 м^2 та вагу 90 кг, доза ривароксабану повинна становити саме 20 мг (її слід знижувати тільки при кліренсі креатиніну ≤49 мл/хв).

У дослідженні ROCKET AF було достовірно показано зниження відносного ризику серцево-судинної (СС) смерті на 20% (абсолютного – на 0,82%) у пацієнтів із ФП і ЦД при застосуванні Ксарелто® порівняно з варфарином (Patel et al., 2011). Своєю чергою результати випробування RIVA-DM демонструють, що в осіб із нФП та ЦД Ксарелто® зумовлює зниження відносного ризику СС-смерті приблизно на 10% та меншу кількість госпіталізацій, пов'язаних із кровотечами, порівняно з варфарином.

Таким чином, для осіб із ФП та ЦД антикоагулянтна терапія – життєво необхідна. Запобігання інсульту та СС-смерті є критично важливим для хворих на ЦД, так само, як і збереження функції нирок. У популяціях пацієнтів із ФП та ЦД широко вивчені та підтверджені ефективність і профіль безпеки Ксарелто® (ривароксабан).

Консультація ендокринолога

Завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професорка Любов Костянтинівна Соколова зазначила, що призначення ендокринолога та сімейного лікаря мають бути єдиними, оскільки такий пацієнт отримує високоспеціалізовану медичну допомогу, але на постійній основі перебуває під наглядом сімейного лікаря. Слід звернути увагу, що за даними ЕхоКГ 2018 р. ФВ хворого Н. становить 24%, і він має нФП.

Європейське товариство кардіологів (ESC) 2020 р. оприлюднило консенсус щодо стратегії ведення осіб із ФП. Було запропоновано інтегрований підхід «ABC», де «A» (Anticoagulation) – антикоагулянта терапія з метою профілактики інсульту, «B» (Better symptom control) – покращення контролю симптомів, «C» (Cardiovascular risk factors and concomitant disease) – виявлення та лікування СС-факторів ризику й коморбіностей (ESC, 2020). Відповідно до сучасних рекомендацій із менеджменту хворих на ЦД 2-го типу, першою лінією терапії є метформін та модифікація способу життя, включно зі зниженням надлишкової ваги та фізичною активністю (ADA, 2021).

Пацієнт має ЦД, тож повинен отримувати базову терапію не тільки для контролю гіпеглікемії, але й покращення СС-прогнозу. Отже, метформін призначено цілком доцільно. З іншого боку, варто розглянути підвищення дози – для компенсації та впливу на кардіальні фактори препарат варто застосовувати у повній дозі, а саме 2000 мг/добу.

Ще однією важливою складовою є високий ризик або наявність СС-патологій, хронічної хвороби нирок (ХХН) чи СН. Тобто слід виділити хворих високого або дуже високого СС-ризику. В пацієнта у клінічному випадку, що розглядається, наявні абсолютно всі компоненти (про ХХН свідчить ШКФ 69 мл/хв/1,73 м^2, яка не потребує корегування терапії, але вказує на наявне захворювання). Тому необхідно призначити специфічну цукрознижувальну терапію поза рівнем HbA_{1C}. Незважаючи на те що пацієнт компенсований (HbA_{1C} – 7%), слід призначити інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози-2 (НЗКТГ-2), які мають найвищу доказову базу щодо впливу на СН зі зниженою ФВ, а також ХХН.

Тож для лікування ЦД та недопущення прогресування СС-патології хворому потрібно підвищити дозу метформіну до 2000 мг/добу та призначити інгібітор НЗКТГ-2 (дапагліфлозин по 10 мг зранку).

Інший важливий аспект полягає в тому, що ЦД є частою супутньою патологією у пацієнтів із ФП у реальній клінічній практиці та становить 40%. Результати популяційних досліджень свідчать, що ЦД є незалежним фактором ризику виникнення ФП, який на 35-60% вищий, ніж у загальній популяції (Tadic, Cuspidi, 2015; Ugowe et al., 2019). В осіб із ЦД та ФП імовірність СС-ускладнень та смерті набагато більша, ніж у хворих без ФП. Зокрема, ризик СС-смерті вищий на 35% у пацієнтів із ФП та ЦД порівняно з такими з ФП без ЦД.

Також недостатній контроль глікемії та більша тривалість ЦД додатково підвищують імовірність розвитку ФП (Wang et al., 2019). У пацієнта Н. наявний ризик декомпенсації ЦД саме за рахунок тяжкої СС-патології, отже, на це треба зважати. Окрім того, ЦД є фактором ризику тромбоемболічних ускладнень у хворих на ФП, оскільки за шкалою CHA_2DS_2-VASc його наявність оцінюється в 1 бал. Натомість за HAS-BLED ЦД відсутній, тобто ризик кровотеч у разі приймання ПОАК в осіб із ЦД є таким, як у загальній популяції.

ЦД підвищує ризик тромбоемболії на 70% та додає балів за більшістю шкал ризику розвитку даного ускладнення (ATRIA, CHADS, AFI, CHA_2DS_2-VASc тощо). При цьому ПОАК є кращим вибором, ніж варфарин, адже додатково знижують ризик інсульту на 20%, внутрішньочерепних кровотеч – 43%, СС-смерті – 17% (Hua et al., 2020).

У цьому контексті важливими є дані дослідження ROCKET AF (n=14264), оскільки відображають реальні супутні фактори, які супроводжують нФП. Так, кількість пацієнтів із ЦД становила 40% когорти, тобто відповідала такій у реальній клінічній практиці.

За результатами випробування ROCKET AF, СС-смерть при використанні Ксарелто® зменшилася на 20%. Також спостерігалася тенденція щодо зниження ризику інсульту на 18%, при тому що великі кровотечі та внутрішньочерепні кровотечі були порівнянні з такими при застосуванні варфарину (Patel et al., 2011; Shah, Patel, 2017).

Підсумовуючи вищенаведене, слід зазначити, що ЦД є одним із найпоширеніших супутніх захворювань в осіб із ФП. Пацієнти із ЦД та ФП мають отримувати ефективну антикоагулянтну терапію, оскільки входять до групи високого ризику інсульту.

Ефективність та профіль безпеки Ксарелто® (ривароксабану) широко вивчені у хворих на ФП та ЦД. У пацієнта Н. із ЦД та нФП можна залишити дозу Ксарелто® 20 мг, оскільки в нього достатня ШКФ, натомість дозу метформіну слід збільшити до 2000 мг/добу.

Консультація кардіолога-електрофізіолога

Завідувач електрофізіологічної лабораторії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), лікар-кардіолог вищої категорії Сергій Володимирович Лизогуб підкреслив, що для визначення тактики лікування хворого Н. не вистачає даних, зокрема відсутні показники добового моніторингу електрокардіограми (ЕКГ). Також у пацієнта потрібно провести коронарографію для виявлення/виключення ішемічної хвороби серця.

Розвиток ДКМП в осіб із ФП є наслідком неадекватного контролю ЧСС. Також до кардіомегалії може призводити перенесений міокардит. Натомість за результатами ЕхоКГ неможливо виявити ґенез даної патології, тому діагноз ДКМП спікер вважає остаточно не доведеним, хоча й не виключеним.

Таким чином, слід провести холтерівське моніторування та повторити ЕхоКГ для отримання експертного висновку щодо кардіохірургічного лікування, зокрема можливості корекції клапанної патології (встановлення опорних кілець на трикуспідальний та мітральний клапани).

Також у таких випадках можна рекомендувати електрофізіологічну допомогу, а саме імплантацію пристрою CRT-D та абляцію атріовентрикулярного (АВ) вузла. Це забезпечить повний контроль ЧСС та покращення діастолічної функції, збільшення ФВ і зменшення явищ СН, що у кінцевому підсумку є профілактикою раптової смерті. Крім того, ймовірним є застосування стимуляції пучка Гіса за допомогою імплантованого електроду. Загалом імплантація електроду для стимуляції пучка Гіса та абляція АВ-вузла можуть бути гарною альтернативою медикаментозній терапії або CRT-технології (ESC, 2020).

Варто зауважити, що у клінічній практиці стратегію контролю ритму застосовують у 50% пацієнтів із ФП. Але пацієнтові Н. Сергій Володимирович не радив би відновлювати ритм, оскільки у нього є коморбідна патологія, а також тривалий анамнез ФП та ТП. Отже, слід обрати стратегію контролю ЧСС, що потребує застосування антикоагулянтів упродовж життя. Таким чином, найкращим вибором для пацієнта є Ксарелто®.

Проте, навіть якщо приймається рішення щодо відновлення ритму, пацієнту із ФП у будь-якому разі слід призначати антикоагулянти і лише потім вирішувати, як діяти далі. Це пов'язано з тим, що проведення кардіоверсії без антикоагуляції збільшує імовірність тромбоемболічних ускладнень більш ніж удвічі протягом перших 30 днів після втручання.

У дослідженні X-VeRT вивчали ранню та відтерміновану стратегії кардіоверсії в осіб із нФП. Частина хворих приймала варфарин, інші – Ксарелто®. У результаті було продемонстровано чисельно кращі ефекти щодо тромбоемболічних ускладнень, а також більш сприятливий профіль безпеки у групі Ксарелто® порівняно з варфарином (Cappato et al., 2014; Farag, Gorog, 2015).

Застосування Ксарелто® дозволяє зменшити термін підготовки до кардіоверсії на один тиждень, тобто проводити кардіоверсію у більш ранні терміни порівняно з варфарином. Адже при використанні варфарину втручання доводиться відкладати через неможливість досягти адекватної антикоагуляції у заплановані строки.

Висновки

У контексті лікування хворого були озвучені такі підсумкові рекомендації:

1. Необхідно провести коронароангіографію, холтерівське моніторування, ЕхоКГ експертного класу.
2. Слід розглянути імплантацію CRT-D та абляцію АВ-вузла.
3. Рекомендоване застосування 20 мг/добу Ксарелто®, 200 мг/добу сакубітрилу/валсартану, 100 мг/добу еплеренону, 100 мг/добу карведилолу, 20 мг/добу торасеміду + 10 мг ксипаміду, 2000 мг/добу метформіну, 10 мг/добу дапагліфлозину.

Підготувала ***Олександра Демецька***

ТРАЙКОР®
Фенофібрат

Фізіотенс®
Моксонідин

ЛІКУВАННЯ АТЕРОГЕННОЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ

Необхідний компонент сучасної терапії атерогенної дисліпідемії*[1]

Забезпечує більш ефективний контроль усіх ліпідних показників[1]

ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Зменшує активність симпатичної нервової системи[2,3]

Ефективно знижує АТ у пацієнтів з АГ[2,3]

Підвищує чутливість тканин до інсуліну[2,3]

*У пацієнтів із підвищеним рівнем ТГ та низьким рівнем ХС ЛПВЩ в комбінації зі статинами. **АТ** – артеріальний тиск; **АГ** – артеріальна гіпертензія; 1.Alexander Tenenbaum, Enrique Z Fisman//Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. Cardiovasc Diabetol. 2012; 11: 125. 2. Irina Chazova, Markus P. Schlaich//Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Popul tion: Principal Results of the MERSY Study//Int J Hypertens. 2013; 2013: 541689. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Фізіотенс®. таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,2 мг, по 14 таблеток у блістері, по 1, або по 2, або по 7 блістерів у картонній коробці; по 28 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці РП №UA/0315/01/01, наказ МОЗ України 1504 від 16.08.2018.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG)
Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7921/01/01, дійсне безстроково. Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ С10А В05. Показання. Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статином, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. Діабетична ретинопатія: Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. Протипоказання. Печінкова недостатність (включаючи біліарний цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією. Встановлена фотоалергія або фототоксичні реакції у період лікування фібратами або кетопрофеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакцій гіперчутливості. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендується зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Циклоспорин – слід ретельно контролювати функцію нирок у пацієнтів, які застосовують таку комбінацію, і у разі тяжких змін лабораторних показників припинити застосування фенофібрату. Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При супутньому застосуванні фенофібрату та глітазонів відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає занизьким. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. Особливості застосування. Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Функція печінки. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділити увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербежу) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим каменями у жовчних шляхах або формуванням сладжу з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судомами та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межи норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50 % ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Функція нирок. Рекомендується перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарази-ізомальтази, не слід приймати цей препарат. Застосування у період вагітності або годування груддю. Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризику. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. Спосіб застосування та дози. Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Дієтотерапію, розпочату до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівнів ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад через 3 місяці) не досягається адекватна відповідь на лікування, слід розглядати додаткові або інші терапевтичні заходи. Дорослим. Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Пацієнтам літнього віку без порушення функції нирок рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату в наявному дозуванні 145 мг не рекомендоване. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність даних. Безпека та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені і відповідні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). Побічні реакції. Найчастіше відзначені небажані реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із вказаною частотою: Часто ≥ 1/100: Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гомоцистеїну в крові (середнє підвищення рівня гомоцистеїну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 мкмоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом. Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищеним рівнем гомоцистеїну. Клінічна значущість цього не з'ясована. Категорія відпуску. За рецептом. Виробники. Ірландські Лабораторії Фурньє Лімітед, Ірландія. Рецифарм Фонтен, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 29.05.2019. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ 01010, вул. Московська, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498.60.80

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ФІЗІОТЕНС® (PHYSIOTENS®)
Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/0315/01/01, № UA/0315/01/02, № UA/0315/01/03 дійсні безстроково. Склад: 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг або 0,4 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антигіпертензивні лікарські засоби. Агоністи імідазолінових рецепторів. Моксонідин. Код АТХ С02А С05. Показання. Артеріальна гіпертензія. Протипоказання. Моксонідин протипоказаний при: гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату; синдромі слабкості синусового вузла; брадикардії (ЧСС у спокої нижче 50 уд./хв); АВ-блокаді II та III ступеня; серцевій недостатності. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Одночасне застосування препарату з іншими антигіпертензивними засобами призводить до адитивного ефекту. Одночасне призначення трициклічних антидепресантів з моксонідином не рекомендовано. Моксонідин може посилювати седативний ефект трициклічних антидепресантів (одночасного призначення слід уникати), транквілізаторів, алкоголю, седативних та снодійних засобів. Моксонідин може посилювати седативний ефект бензодіазепінів при одночасному застосуванні. Не можна виключити взаємодії з іншими агентами, що виводяться шляхом тубулярної екскреції. Біодоступність глібенкламіду при пероральному застосуванні знижувалася на 11 %. Особливості застосування. З обережністю слід застосовувати моксонідин пацієнтам зі схильністю до розвитку атріовентрикулярної блокади, пацієнтам із тяжкою ішемічною хворобою серця або нестабільною стенокардією, пацієнтам із порушенням функції нирок. Пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою I ступеня слід застосовувати моксонідин з особливою обережністю, щоб уникнути брадикардії. Моксонідин не можна застосовувати пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою більш високого ступеня. Якщо моксонідин застосовують у комбінації з β-адреноблокатором і обидва препарати необхідно відмінити, спочатку слід відмінити β-адреноблокатор, а потім через кілька днів – моксонідин. Раптове припинення терапії моксонідином не рекомендується; натомість дозу слід поступово зменшувати протягом двох тижнів. Пацієнтам з поодинокими спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Моксонідин не слід застосовувати протягом вагітності, якщо немає нагальної потреби . Моксонідин проникає у грудне молоко, тому його не слід застосовувати у період годування груддю. Фізіотенс® не рекомендується для застосування дітям та підліткам (віком до 18 років). Спосіб застосування та дози. Стандартна початкова доза моксонідину – 0,2 мг на добу. Максимальна разова доза – 0,4 мг. Максимальна добова доза – 0,6 мг – застосовується за 2 прийоми. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від реакції пацієнта. Моксонідин можна приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Для пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю, хворих, які знаходяться на гемодіалізі, початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. При необхідності та у разі доброї переносимості препарату дозу можна підвищити до 0,4 мг на добу для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю та хворих, які знаходяться на гемодіалізі, і до 0,3 мг на добу для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Тривалість застосування не обмежується. Хоча у ході обмеженого числа досліджень після раптової відміни прийому моксонідину прояву контррегуляції артеріального тиску (ефекту відміни) не відзначалося, різке припинення терапії моксонідином (у разі необхідності) не рекомендується, що зазвичай стосується усіх антигіпертензивних засобів. Дозу моксонідину слід поступово зменшувати протягом двох тижнів. Побічні реакції. Найчастіші побічні ефекти при прийомі моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, астенію та сонливість. Ці симптоми часто зменшуються після перших кількох тижнів лікування. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Майлан Лабораторіз САС, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ФІЗІОТЕНС® (PHYSIOTENS®) від 16.08.2018.

За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ 01010, вул. Московська, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498.60.80
Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних закладів.

UKR 2198323

Abbott

Артеріальна гіпертензія: коморбідність і супутні захворювання

Артеріальна гіпертензія (АГ) останнім часом набула характеру епідемії та є найпоширенішим захворюванням серцево-судинної (СС) системи серед дорослого населення у світі. Це зумовило розробку програми профілактики й лікування цієї недуги в Україні. Нещодавно відбулася онлайн-конференція за темою «Артеріальна гіпертензія – коморбідність і супутні захворювання», на якій було розглянуто важливі моменти щодо факторів, які спричиняють підвищення артеріального тиску (АТ), та оптимальних підходів до терапії. Своїми міркуваннями із приводу зазначених питань поділилися з авдиторією провідні вітчизняні фахівці.

Ведення пацієнтів з АГ: додаткові можливості підвищення ефективності терапії

Лариса Анатоліївна Міщенко, д. мед. н., професорка, завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), на початку доповіді акцентувала, що ефективність лікування АГ необхідно підвищити, оскільки в умовах реальної клінічної практики досягнення цільових рівнів АТ (<140/90 мм рт. ст.) у нашій країні є низьким та становить лише 14,4% (ВООЗ, 2020). Безумовно, дотримання рекомендацій, в яких представлені базові принципи антигіпертензивної терапії, що передбачають призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів (БКК) та діуретиками – тіазидними або тіазидоподібними, є важливим та обов'язковим (ESC/ESH, 2018). Проте, на жаль, для досягнення пацієнтами дійсно ефективного контролю АТ часто цього недостатньо.

В організмі людини рівень АТ підтримують дві важливі регуляторні системи: симпатоадреналова і ренінангіотензинова (РАС), які постійно перебувають у стані взаємодії. У контексті активації симпатичної нервової системи розуміють її вплив, як-то (Коваленко та співавт., 2019):

1. Безпосередній ефект на серце.
2. Ефект на артеріальні резистивні й венозні ємнісні судини.
3. Стимуляція симпатичних нервів нирок із наступною активацією РАС, що також додає вазоконстрикторного компоненту і збільшення загального периферичного судинного опору.

Чинники ризику АГ, які є одночасно факторами активації симпатоадреналової системи, – це куріння, ожиріння, стрес та цукровий діабет. На жаль, дані фактори ризику мають значну поширеність у популяції та відіграють певну роль у формуванні й підтриманні високого рівня АТ.

Клінічні ознаки гіперсимпатикотонії – це переважно червоне обличчя, тремор у руках, пітливість, висока частота пульсу. Однак за певних умов таких активних ознак гіперсимпатикотонії немає; наприклад, в осіб з ожирінням спостерігається підвищена ренальна, м'язова і кардіальна симпатична активність. Слід зазначити, що часто навіть у нормотензивних пацієнтів ожиріння є тригером активації симпатичної нервової системи (Grassi et al., 2015).

У контексті патогенетичного зв'язку абдомінального ожиріння і АГ варто зауважити, що абдомінальне ожиріння, з одного боку, є тригером симпатоадреналової активності, а з іншого – прямим стимулятором розвитку інсулінорезистентності та, відповідно, гіперінсулінемії, які своєю чергою також підвищують симпатоадреналову активність. Усе це разом може призводити до розвитку АГ на тлі ожиріння. Саме так реалізується гіпертензивний ефект метаболічного синдрому.

Тому при веденні таких пацієнтів слід застосовувати особливий патогенетичний підхід на основі загальних стратегій, які ґрунтуються на доказових дослідженнях та клінічних рекомендаціях із лікування АГ. Препаратами першої лінії є, безумовно, блокатори РАС – іАПФ та БРА. До них можна додавати дигідропіридинові БКК. Згідно з австралійськими рекомендаціями щодо менеджменту пацієнтів з АГ та ожирінням (2018), вже на другому кроці терапії до іАПФ або сартанів можна додати агоніст імідазолінових рецепторів I_1, який патогенетично є більш слушним у цій ситуації. Третім кроком буде вже тіазидний діуретик.

Відтак, з-поміж селективних агоністів імідазолінових рецепторів, препаратом вибору є моксонідин (**Фізіотенс®**). Він знижує рівень АТ через пригнічення активності симпатичної нервової системи, а з іншого боку – підвищує чутливість тканин до інсуліну. Раннє додавання моксонідину до комбінованої терапії АГ сприяє ефективному зниженню АТ завдяки зменшенню гіперсимпатикотонії.

За даними міжнародного багатоцентрового відкритого обсерваційного дослідження MERSY (2013) тривалістю шість місяців, до якого було включено близько 6 тис. пацієнтів, додавання препарату **Фізіотенс®** до блокаторів РАС зумовлювало суттєве зниження рівня АТ: систолічного АТ у межах 25 мм рт. ст. та діастолічного АТ – на 13 мм рт. ст.

У випробуванні ALMAZ (2006) порівнювали ефективність застосування моксонідину та метформіну в 202 осіб з АГ та метаболічним синдромом. Було показано, що за впливом на інсулінорезистентність моксонідин у дозі 0,4 мг/добу при тривалості приймання 16 тижнів не поступався метформіну. Крім того, у пацієнтів з ознаками симпатикотонії (частота серцевих скорочень >80 уд./хв) ефект підвищення чутливості тканин до інсуліну під впливом моксонідину був виразнішим порівняно із метформіном.

Лариса Анатоліївна поділилася власним досвідом застосування моксонідину (2018). Так, порівнювали п'ять антигіпертензивних засобів, серед яких еплеренон, спіронолактон, торасемід і два препарати, які впливають на симпатичну нервову активність, – моксонідин та небіволол. Моксонідин був навіть дещо ефективнішим за небіволол щодо досягнення цільового рівня АТ при резистентній АГ, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом і центральним ожирінням. Тому моксонідин може бути препаратом вибору при резистентній АГ в осіб із метаболічним синдромом.

На завершення Л.А. Міщенко акцентувала, що препарати центральної дії є корисним доповненням до антигіпертензивної терапії у пацієнтів, в яких АТ не контролюється, особливо за наявності метаболічного синдрому та ознак симпатокотонії.

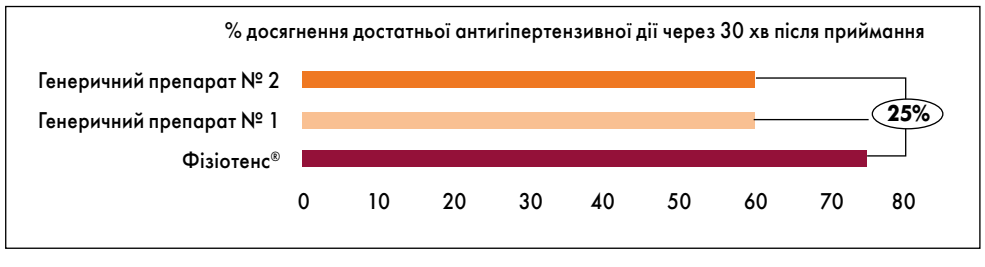


Рис. Ефективність препарату Фізіотенс® порівняно з генеричними лікарськими засобами моксонідину при різкому підвищенні АТ

Оптимізація лікування хворих на АГ: раціональний вибір додаткової терапії

Микола Валентинович Хайтович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), висвітлив проблеми, що зустрічаються при лікуванні пацієнтів з АГ із погляду клінічної фармакології. Спікер зазначив, що проблема СС-патології в Україні залишається гострою й актуальною. Відтак, 67% летальних випадків спричинені серцево-судинними захворюваннями (УУН, 2014). Приміром, у трьох країнах Східної Європи, як-то Україна, Білорусь та Російська Федерація, у чоловіків віком 50-54 роки ризик смерті від ішемічної хвороби серця перевищував такий у когорті чоловіків 75-79 років у Франції (Nichols et al., 2014). Це свідчення того, що все ще не вдається контролювати основні аспекти, які призводять не лише до розвитку АГ, але й до фатальних ускладнень.

Доповідач озвучив патогенетичні механізми розвитку судинного ремоделювання (як результат імунологічного запалення), що призводить, зокрема, до підвищення АТ. Симпатоадреналова система через гіпоксію впливає на мітохондріальну дисфункцію, внаслідок чого мітохондріальна ДНК або реактивні форми кисню вже виступають як damage-асоційовані молекулярні патерни. Після накопичення вони викликають ендотеліальну дисфункцію та зміни у судинному руслі за рахунок їх ремоделювання. Як відомо, внаслідок ремоделювання судин зростає загальний периферичний опір та, відповідно, відбувається розвиток стійкої АГ (Хайтович та співавт., 2015).

Микола Валентинович зазначив, що все починається ще з дитинства. У 2000-х рр. було проведене дослідження під керівництвом академіка В.Г. Майданника, в якому взяли участь підлітки віком 13-14 років із короткочасним підвищенням АТ. За результатами, 5-7% когорти учасників мали АГ. Попередньо вважалося, що це вегетативна дисфункція. Проте виявилося, що товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії у дітей значно перевищувала нормативні значення. Тобто вже був наявний каротидний атеросклероз, як у дорослої людини.

Фактори, що модифікують ризик СС-смерті (за шкалою SCORE):

- соціальна депривація – першопричина багатьох ССЗ;
- ожиріння, зокрема центральне, за даними вимірювання індексу маси тіла та окружності талії;
- гіподинамія;
- психосоціальний стрес, включно із життєво важливим виснаженням;
- сімейний анамнез передчасного ССЗ (чоловіки <50 років, жінки <55 років);
- автоімунні та інші запальні захворювання;
- основні психічні розлади;
- лікування ВІЛ-інфекції;
- фібриляція передсердь;
- гіпертрофія лівого шлуночка;
- хронічне захворювання нирок;
- синдром обструктивного апное сну.

Що стосується лікування, на сьогодні є чіткі алгоритми щодо ведення пацієнтів з АГ. Ініціація терапії має включати комбінацію двох антигіпертензивних засобів. Якщо цільового рівня АТ не досягнуто – додають третій препарат.

Важливо пам'ятати, що перш ніж посилювати антигіпертензивну терапію, необхідно з'ясувати, чи приймає хворий нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), чи достатній комплаєнс. Щодо НПЗП – це найбільш часто вживана група ліків, проте на тлі їх приймання порушується утворення простагландинів. У такий спосіб нівелюється ефект антигіпертензивних засобів, що може викликати як гіпертонічні кризи, так і відсутність ефективності лікування.

Окрім того, варто зважати на певні інші фактори: надмірне вживання кухонної солі, приймання психостимуляторів, спосіб життя, лікування хронічних захворювань, надмірне вживання алкоголю, недостатню кількість клітковини в раціоні тощо (Katzung, 2018).

Професор звернув увагу на препарати центральної дії, які впливають на імідазолінові рецептори. Такий препарат, як моксонідин (**Фізіотенс®**) має низку переваг, зокрема, забезпечує сприятливий ваготропний ефект та асоційований із незначною кількістю побічних явищ за рахунок низької афінності до α_2-адренорецепторів та високої афінності до імідазолінових рецепторів.

У дослідженнях було доведено, що препарат чинить кардіо- та васкулопротективну дію, сприяє зниженню кетохоламінів у сечі, має нефропротективні властивості та, що дуже важливо, забезпечує хороший метаболічний профіль, а саме зменшує інсулінорезистентність (Fenton et al., 2006; Sharma et al., 2004). Додавання моксонідину (препарату **Фізіотенс®**) до комбінації антигіпертензивних засобів суттєво покращує ефективність антигіпертензивної терапії.

Важливі фармакокінетичні особливості препарату **Фізіотенс®**:

1. Біодоступність при пероральному прийманні – 88%.
2. Швидкий початок дії: T_{max} – 1 год.
3. Швидко врівноважувана концентрація у крові: $T_{1/2}$ – 2,5 год (5 год).
4. Відсутній ефект першого проходження через печінку.
5. Вживання їжі суттєво не впливає на біодоступність.

М.В. Хайтович озвучив запитання, яке турбує багатьох: що краще обрати – генерик чи бренд? Велике значення має біоеквівалентність. Тобто генеричний препарат повинен забезпечувати відповідну концентрацію діючої речовини у крові й терапевтичну еквівалентність – зв'язок із рецептором і, відповідно, ефекти, на які очікують від даного лікарського засобу. Також важливо, щоб препарат був виготовлений із застосуванням сучасних фармацевтичних підходів. Якість виробництва субстанції та готових лікарських форм оригінального препарату **Фізіотенс®** відповідає міжнародному стандарту GMP.

У контексті питання, чи буде генеричний лікарський засіб так само ефективний, як оригінальний препарат, лектор навів дані дослідження, в якому порівнювали ефективність оригінального моксонідину – препарату **Фізіотенс®** із генеричними засобами при гіпертонічному кризі (АТ – 200/110 мм рт. ст.) (Руксін та співавт., 2015). Загалом було включено 179 пацієнтів (середній вік – 68 років) із тривалим анамнезом АГ (близько 22 років). Згідно з отриманими результатами, **Фізіотенс®** виявився на 25% ефективніший щодо зниження АТ вже через 30 хв після застосування (рисунок).

Таким чином, відповідно до зазначених даних можна дійти висновків, що моксонідин (**Фізіотенс®**):

- чинить центральну дію, зменшуючи периферичну симпатичну активність та загальний периферичний судинний опір;
- має сприятливу переносимість;
- характеризується низьким потенціалом щодо взаємодії з іншими ліками;
- відрізняється від генериків за фармакокінетикою;
- може застосовуватися як допоміжний засіб при лікуванні АГ і неускладненому гіпертензивному кризі;
- покращує метаболічний профіль у пацієнтів з АГ та цукровим діабетом, метаболічним синдромом чи порушенням толерантності до глюкози;
- може використовуватися в осіб з АГ і супутніми бронхіальною астмою та/або хронічним обструктивним захворюванням легень.

Підготувала ***Мар'яна Гнатів***

Діагностика та лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями під час пандемії COVID-19

Початок на стор. 28

Стратегії лікування

ГКС без елевації сегмента ST

Лікування пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST має ґрунтуватися на стратифікації ризику (Roffi et al., 2016). Тестування на SARS-CoV-2 слід проводити якомога швидше після першого звернення до лікаря, незалежно від стратегії терапії, щоб вжити адекватних запобіжних заходів та розпочати лікування. Пацієнтів слід класифікувати на чотири групи ризику (дуже високий, високий, помірний, низький) та відповідним чином лікувати.

При лікуванні пацієнтів із підвищенням рівня тропоніну та відсутністю гострих клінічних ознак нестабільності (як-то зміни на ЕКГ, рецидив болю) застосовують переважно консервативний підхід. Неінвазивна візуалізація за допомогою КТ-коронарографії може прискорити стратифікацію ризику та дозволить уникнути інвазивного підходу (Kucharski et al., 2020).

Для хворих групи високого ризику терапевтична стратегія спрямована на стабілізацію стану із плануванням раннього (<24 год) інвазивного лікування. Однак час інвазивної тактики може бути більшим за 24 год залежно від часу отримання результатів тестування.

Пацієнтів із помірним ризиком слід ретельно обстежити з огляду на альтернативні діагнози, як-то ІМ II типу, міокардит або пошкодження міокарда внаслідок дихальної чи поліорганної недостатності, або синдрому Такоцубо. Якщо будь-який із диференціальних діагнозів здається переконливим, слід розглянути неінвазивний підхід та віддати перевагу КТ-коронарографії.

ІМ з елевацією сегмента ST

Відповідно до сучасних рекомендацій, реперфузійна терапія показана пацієнтам із симптомами ішемії тривалістю <12 год та стійким підйомом сегмента ST щонайменше у двох суміжних відведеннях ЕКГ незалежно від результату тесту на COVID-19 (Ibanez et al., 2018).

Загальні рекомендації щодо ведення хворих на ІМ з елевацією сегмента ST:

1. З огляду на максимальний час від діагностики STEMI до реперфузії, що становить 120 хв, первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) залишається методом вибору як реперфузійна терапія, якщо це можливо протягом зазначеного періоду. Якщо неможливо дотримуватися цільового часу, а фібриноліз не протипоказаний, він має стати лікуванням першої лінії.

2. Оскільки результати тесту на SARS-CoV-2 для пацієнтів зі STEMI доступні не одразу, усі вони вважаються потенційно інфікованими. Всі хворі повинні пройти тестування на SARS-CoV-2 якомога швидше, незалежно від стратегії реперфузії.

3. Слід розглянути можливість проведення негайної повної реваскуляризації, щоб уникнути поетапних процедур та зменшити час перебування в лікарні.

Рекомендації з тромболітичної терапії наведені у таблиці 1.

Табл. 1. **Рекомендації з тромболітичної терапії**

Рекомендація	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Якщо тромболізис рекомендований як реперфузійна стратегія, його необхідно розпочати якомога швидше, переважно на догоспітальному етапі	I	A
Рекомендований фібрин-специфічний препарат (тенектеплаза, альтеплаза або ретеплаза)	I	B
У пацієнтів віком ≥75 років слід розглянути половинну дозу тенектеплази	IIa	B
Антитромбоцитарні препарати при тромболізисі		
Показане пероральне або в/в застосування АСК	I	B
Клопідогрель (навантажувальна доза – 300 мг, потім 75 мг/добу, пацієнтам ≥75 років – навантажувальна доза 75 мг) рекомендований на додаток до АСК	I	A
ПАТТ (АСК + інгібітор $P2Y_{12}$-рецепторів) показана до 12 місяців пацієнтам, які отримали тромболізис і подальше ЧКВ	I	C
Антикоагулянтна терапія при тромболізисі		
Антикоагулянтна терапія рекомендована пацієнтам, які лікувалися тромболітиками до процедури реваскуляризації або під час стаціонарного лікування до 8 діб *Антикоагулянтом може бути:*	I	A
Еноксапарин в/в, надалі – підшкірно (краще, ніж НФГ)	I	A
НФГ за масою тіла, починаючи з болюсу із подальшою в/в інфузією	I	B
Якщо пацієнт отримав стрептокіназу: фондапаринукс в/в болюсно, через 24 год – підшкірно	IIa	B
Втручання після тромболітичної терапії		
Екстрена ангіографія і ЧКВ рекомендовані пацієнтам із СН/КШ	I	A
Екстрена ангіографія і ЧКВ показані у разі розвитку повторної ішемії або ознак реоклюзії після успішного тромболізису	I	B

Примітка: ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія, НФГ – нефракціонований гепарин.

Кардіогенний шок

Ведення пацієнтів із КШ та позалікарняною зупинкою серця критично залежить від часу, що потребує мультидисциплінарного підходу, можливого проведення механічної підтримки кровообігу (МПК) тощо. Інвазивна коронарографія є основою лікування, однак слід мінімізувати ризик поширення внутрішньолікарняних інфекцій.

У пацієнтів із супутньою інфекцією COVID-19 необхідно ретельно зважувати доцільність проведення МПК, враховуючи розвиток коагулопатії на тлі COVID-19, та необхідність у спеціальному лікуванні (положення лежачи на спині) при гострому ураженні легень. У разі потреби в екстракорпоральній мембранній оксигенації варто віддати їй перевагу як тимчасовій процедурі.

У разі гострої ниркової недостатності слід обмежено застосовувати безперервну замісну ниркову терапію відповідно до встановлених критеріїв.

У більшості критичних хворих необхідно щоденно аналізувати стан згідно з динамічною оцінкою органної недостатності (SOFA) та системою оцінки терапевтичних втручань (TISS) з метою покращення процесу прийняття рішень.

Хронічні коронарні синдроми

У пацієнтів із хронічними коронарними синдромами (ХКС) зазвичай низький ризик розвитку СС-подій, що дозволяє у більшості випадків відкласти діагностичні та/або інтервенційні процедури. Слід оптимізувати та/або посилити медикаментозну терапію залежно від клінічного стану хворого. Також необхідно забезпечити дистанційне клінічне спостереження для заспокоєння пацієнтів та виявлення потенційних змін у клінічному статусі, коли потрібна госпіталізація окремих хворих груп високого ризику.

Нестероїдні протизапальні препарати визначені як потенційний фактор ризику серйозних клінічних проявів SARS-CoV-2 (Basille et al., 2017). Можливий вплив тривалої терапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК) було поставлено під сумнів. Однак при використанні у низькій дозі при ХКС препарат має дуже обмежену протизапальну дію. Отже, пацієнти із ХКС не повинні відміняти АСК для вторинної профілактики.

Терапія статинами асоціювалася зі сприятливими результатами у пацієнтів, госпіталізованих із приводу грипу або пневмонії (Douglas et al., 2011). З іншого боку, у деяких осіб із COVID-19 було відзначено виразний рабдоміоліз або підвищення активності печінкових ферментів на тлі терапії (Xu et al., 2020). У таких випадках застосування статинів доцільно тимчасово припинити.

Симптомних пацієнтів із дуже високою клінічною ймовірністю обструктивної ІХС зазвичай направляють для проведення інвазивної коронарографії без попереднього неінвазивного діагностичного тестування (Knuuti et al., 2020). Однак у хворих слід спершу спробувати розпочати фармакотерапію з можливою спеціальною реваскуляризацією лише у разі клінічної нестабільності (Maron et al., 2020).

Табл. 2. **Взаємодії між антикоагулянтами та препаратами для лікування COVID-19**

Антикоагулянти / Препарати для лікування COVID-19	НОАК				Коментарі	АВК			НМГ, НФГ			
	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан		Варфарин	Аценокумарол	Фенпрокумон	Еноксапарин	Фондапаринукс	Дальтепарин	Гепарин
Хлорохін	↑	↑	↑	↑	Можна використовувати будь-який НОАК з обережністю							
Гідроксихлорохін	↑	↑	↑	↑								
Азитроміцин	↑		↑	↑	При КлКр <30 мл/хв треба уникати застосування дабігатрану При КлКр <50 мл/хв ривароксабан треба використовувати з обережністю	↑						↑
Атазанавір	↑ ↑	↑ ↑	↑	↑ ↑	Знижену дозу едоксабану (30 мг/добу) може бути використано з обережністю	↑		↑				
Лопінавір/ритонавір	↔ чи ↓	↑	↑	↑	Дабігатран може бути використано (з обережністю) крім при КлКр <30 мл/хв	↓	↓	↓ ↑				
Рибавірин					Може бути використаний будь-який НОАК (з обережністю)	↓						
Ремдесивір												
Фавіпіравір												
Бевацизумаб												
Екулізумаб												
Тоцилізумаб		↓		↓		↓	↓	↓				
Фінголімод												
Інтерферон												
Пірфенідон												
Метилпреднізолон						↓						↓
Нітазоксанід						↑	↑	↑				

Примітки: КлКр – кліренс креатиніну, НМГ – низькомолекулярний гепарин, НФГ – нефракціонований гепарин, АВК – антагоністи вітаміну К.
Білий колір: дані не знайдено; зелений: клінічно значущі взаємодії відсутні або ж потенційна взаємодія є слабкою, не впливає на моніторинг чи корекцію дози; оранжевий: потенційна взаємодія може потребувати додаткового моніторингу; рожевий: потенційна взаємодія може потребувати корекції дози; червоний: препарати не слід застосовувати разом.
↑ – потенційний підвищений вплив на антикоагулянт; ↓ – потенційний знижений вплив на антикоагулянт; ↔ – відсутній потенційний вплив на препарат.

Реваскуляризація, як-от черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або аортокоронарне шунтування (АКШ), може бути відкладена у більшості пацієнтів з ІХС. Як альтернативу можна розглянути гібридну реваскуляризацію АКШ/ЧКВ або навіть повну ЧКВ залежно від клінічного стану хворого та локальних умов.

Гостра серцева недостатність

Пацієнти із супутніми ССЗ мають більшу ймовірність розвитку виразніших проявів та ускладнень COVID-19. У метааналізі шести досліджень (n=1527) АГ і ССЗ були наявні у 17,1 та 16,4% госпіталізованих хворих на COVID-19, що асоціювалися із ризиком, у 2 та 3 рази вищим щодо тяжчого COVID-19 відповідно (Li et al., 2020).

Гостра СН може ускладнити клінічний перебіг COVID-19, особливо у тяжких випадках. Основні механізми розвитку гострої СН при COVID-19 включають гостру ішемію міокарда, інфаркт або запалення, ГРДС, гостре ураження нирок та гіперволемію, індуковану стресом кардіоміопатію, міокардит та тахіаритмію. «Ковідна» пневмонія може призвести до погіршення гемодинамічного статусу внаслідок гіпоксемії, дегідратації та гіпоперфузії.

Клінічна картина, наявні супутні ССЗ та результати візуалізації грудної клітки, що свідчать про СН (наприклад, кардіомегалія та/або двосторонній плевральний випіт), мають першочергове значення. Значно підвищений рівень BNP/NT-proBNP також вказує на гостру СН. Слід розглянути можливість використання трансторакальної ЕхоКГ біля ліжка хворого.

У пацієнтів із/без COVID-19 застосовують однакову стратегію лікування гострої СН. Дані щодо гострої СН при COVID-19 є рідкісними. В одному звіті у 23% госпіталізованих хворих розвинулася СН, тоді як її частота у летальних випадках була значно вищою порівняно з тими, хто вижив (52 vs 12%) (Zhou et al., 2020).

Хронічна серцева недостатність

Ризик інфікування COVID-19 може бути вищим у хворих на хронічну СН через похилий вік та наявність супутніх захворювань. В осіб із СН та підозрою на COVID-19 рутинна клінічна оцінка, вимірювання температури за допомогою безконтактних приладів, ЕКГ (із приводу аритмії, ішемії міокарда, міокардиту), рентген грудної клітки (на предмет кардіомегалії, «ковідної» пневмонії) та лабораторні результати (щодо підвищення швидкості осідання еритроцитів, фібриногену і С-реактивного білка, лімфоцитопенії) можуть мати важливе діагностичне значення. Для подальшого обстеження можна використовувати трансторакальну ЕхоКГ та КТ грудної клітки.

Стабільні амбулаторні пацієнти із СН мають утримуватися від відвідувань лікарні. У хворих на хронічну СН слід продовжувати медикаментозну терапію відповідно до поточних рекомендацій (включно з β-блокаторами, іАПФ, БРА або сакубітрилом/валсартаном та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів) незалежно від COVID-19. За можливості слід використовувати телемедицину для надання медичної допомоги та спостереження за стабільними хворими на СН.

Артеріальна гіпертензія

Самоізольовані пацієнти з АГ не повинні відвідувати лікарню для регулярних оглядових візитів під час пандемії. Вони можуть використовувати періодичний моніторинг АТ вдома та відеоконференції або телефонні консультації за потреби.

Є дані, що зв'язок між АГ та ризиком тяжких ускладнень або смерті від інфекції COVID-19 ускладнюється відсутністю поправки на вік та супутні захворювання, пов'язані зі старінням та АГ. Наразі немає доказів того, що АГ сама по собі є незалежним фактором ризику серйозних подій або смерті від інфекції COVID-19.

Дані серії сучасних обсерваційних когортних досліджень свідчать про те, що попереднє або поточне лікування іАПФ чи БРА не збільшує імовірності зараження COVID-19 або розвитку тяжких ускладнень на тлі інфекції порівняно з пацієнтами, які приймають інші антигіпертензивні препарати. Лікування АГ має відповідати поточним рекомендаціям ESC / Європейського товариства з гіпертензії (ESH) 2018 р. незалежно від пандемії COVID-19.

Хворі на АГ можуть мати підвищений ризик серцевих аритмій на тлі основного ССЗ або високої частоти гіпокаліємії у разі тяжкої форми COVID-19. Можливо, знадобиться тимчасово скасувати антигіпертензивну терапію в госпіталізованих пацієнтів, у яких розвинулася гіпотонія або гостре ураження нирок внаслідок тяжкої інфекції COVID-19. Особам, які раніше лікували АГ та потребують інвазивної вентиляції легень, парентеральні антигіпертензивні препарати показані лише тим, у кого виникла стійка тяжка АГ.

Згідно з настановою ESC/ESH (2018), блокада РАС за допомогою іАПФ або БРА є основою антигіпертензивної терапії (Williams et al., 2018). Рекомендованим методом лікування АГ для більшості пацієнтів є комбінації іАПФ чи БРА із блокатором кальцієвих каналів (БКК) або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком.

Гостра легенева емболія

У всіх пацієнтів, госпіталізованих з інфекцією COVID-19, слід розглянути доцільність проведення антикоагулянтної терапії у стандартних профілактичних дозах. Варто враховувати можливість розвитку гострої тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих на COVID-19 на тлі несподіваного порушення дихання, нового епізоду / незрозумілої тахікардії, падіння АТ, не пов'язаного з тахіаритмією, гіповолемією або сепсисом, змін на ЕКГ (що виникли вперше), які свідчать про наявність ТЕЛА, та ознак тромбозу глибоких вен кінцівок. У разі підтвердження гострої ТЕЛА лікування має базуватися на стратифікації ризику відповідно до чинних рекомендацій ESC.

Пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (НОАК), можуть взаємодіяти з деякими досліджуваними препаратами для лікування COVID-19, зокрема лопінавіром/ритонавіром. У таких випадках слід уникати призначення НОАК. Не повідомлялося про серйозні взаємодії між досліджуваними препаратами для лікування COVID-19 та антикоагулянтами на основі гепарину.

Аритмії

При спостереженні за пацієнтами з імплантованими кардіальними пристроями слід якомога частіше застосовувати дистанційний моніторинг. Процедури планової абляції та імплантації кардіальних пристроїв слід відкласти, а термінові проводити лише у виняткових випадках після ретельного розгляду всіх варіантів фармакологічного лікування.

У госпіталізованих пацієнтів із ФП / тріпотінням передсердь (ТП) без гемодинамічної нестабільності припинення антиаритмічної терапії та початок застосування препаратів для контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) із метою безпечної ініціації використання гідроксихлорохіну та/або азитроміцину є розумним терапевтичним варіантом. Але спершу слід розглянути фармакологічні взаємодії, зокрема противірусних, антиаритмічних та антикоагулянтних препаратів. У тяжкохворих із гемодинамічною нестабільністю через повторювану гемодинамічно нестабільну шлуночкову тахікардію / фібриляцію шлуночків або ФП/ТП аміодарон внутрішньовенно є препаратом вибору серед антиаритміків. Однак бажано уникати його поєднання з гідроксихлорохіном та азитроміцином.

Особливу увагу слід приділяти профілактиці піруетної тахікардії в умовах COVID-19 та використанню противірусних препаратів, що подовжують інтервал QT (як-то гідроксихлорохін, азитроміцин), у поєднанні з антиаритміками, електролітним порушенням, дисфункції нирок та/або брадикардії. Так, при піруетній тахікардії варто відмінити всі препарати, що подовжують QT, прагнути до цільового показника K^+ >4,5 мекв/л, застосовувати рутинне додавання магнію внутрішньовенно, уникати брадикардії 50/хв.

Можливість проведення ЕхоКГ слід розглянути у пацієнтів із новими злоякісними шлуночковими аритміями, не пов'язаними з подовженням інтервалу QT, для оцінки функції шлуночків та ураження міокарда.

Після вилікування COVID-19 в осіб із ФП/ТП доцільно переглянути препарати для контролю ЧСС та серцевого ритму, а також продовжувати тривалу антикоагулянтну терапію на основі оцінки CHA_2DS_2-VASc. Медикаментозні взаємодії між антикоагулянтами та препаратами для лікування COVID-19 наведені у таблиці 2. Потрібно розглянути необхідність постійної стимуляції при брадикардії та катетерної абляції, вторинної профілактичної імплантації дефібрилятора серця або портативного дефібрилятора при шлуночковій тахіаритмії.

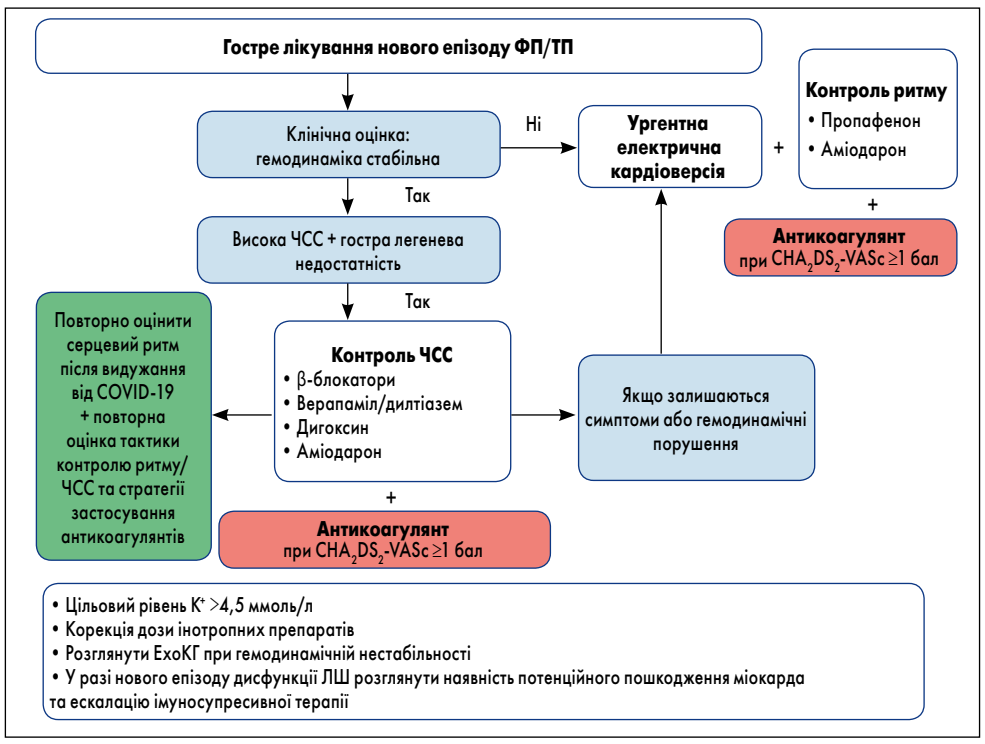


Рис. 2. Порушення серцевого ритму

Табл. 3. **Потенційні фармакологічні взаємодії між кардіологічними засобами та препаратами для лікування COVID-19**

Препарати для лікування COVID-19	Кардіологічні засоби	Дія
Хлорохін та гідроксихлорохін	β-блокатори Препарати, що подовжують інтервал QT	Моніторинг ЕКГ
Метилпреднізолон	Варфарин	Моніторинг МНВ
Антиретровірусні препарати	Варфарин	Моніторинг МНВ
	Статини	Розпочати з низької дози розувастатину чи аторвастатину
	НОАК	Уникати призначення апіксабану чи ривароксабану
	Антиаритміки	Препарати, що подовжують інтервал QT, або дигоксин у низькій дозі призначати з обережністю

Примітка: МНВ – міжнародне нормалізоване відношення.

Алгоритм ведення пацієнтів із порушенням серцевого ритму на тлі COVID-19 представлений на рисунку 2.

Міокардит

Обмежений клінічний досвід вказує на те, що SARS-CoV-2 може призвести до розвитку фульмінантного міокардиту. Міокардит слід запідозрити в осіб із COVID-19 та гострим болем за грудиною, змінами сегмента ST, серцевою аритмією та гемодинамічною нестабільністю. Можуть бути наявними дилатація ЛШ, значне підвищення рівня серцевого тропоніну та рівня BNP/NT-proBNP без тяжкої ІХС тощо. Також міокардит варто запідозрити у хворих на COVID-19 та гостру СН / КШ без раніше наявних ССЗ.

КТ-коронарографія є оптимальним підходом для виключення супутньої ІХС. Кардіальна МРТ, за наявності, може слугувати для подальшої діагностичної оцінки. Ендоміокардіальна біопсія не рекомендована хворим на COVID-19 із підозрою на міокардит.

Чітких рекомендацій щодо лікування міокардиту, пов'язаного із SARS-CoV-2, немає.

Шлуночковий допоміжний пристрій та трансплантація серця

Пацієнти із шлуночковим допоміжним пристроєм мають більшу сприйнятливість до інфекції. Щоб цього уникнути, слід дотримуватися строгих профілактичних заходів. У реципієнтів трансплантата серця може бути підвищений ризик розвитку тяжкої форми COVID-19, тому рекомендовано чітко дотримуватися профілактичних заходів, щоб уникнути інфікування.

Існує обмежена кількість даних щодо проявів та прогнозу COVID-19 у реципієнтів трансплантата серця. Однак різні клінічні результати при попередніх спалахах коронавірусу (SARS та MERS), свідчать про те, що госпіталізація, ретельний моніторинг та відповідне лікування хворих на COVID-19, що перенесли трансплантацію серця, є необхідними (AlGhamdi et al., 2015; Kumar et al., 2003).

Вада серцевого клапана, аортальний стеноз та мітральна регургітація

Пацієнти із вадою серцевого клапана (особливо з асоційованою недостатністю лівого/правого шлуночка чи легеневою гіпертензією) можуть мати високий ризик під час пандемії COVID-19. Скоординований розподіл ресурсів на лікарняному та регіональному рівнях важливий для підтримки потенціалу інтенсивної терапії.

Що стосується аортального стенозу, пріоритет слід надавати пацієнтам із непритомністю та СН, а також особам із високим (чи дуже високим) градієнтом тиску та/або порушенням функції ЛШ. Нетермінові процедури варто відкласти на основі об'єктивних критеріїв, оцінених кардіологічною бригадою. Ширше запровадження транскатетерної імплантації аортального клапана на розсуд кардіологічної бригади може забезпечити оптимальне використання медичних ресурсів.

Більшість пацієнтів із мітральною регургітацією є стабільними, тож хірургічне або транскатетерне втручання можна відкласти. Пріоритет слід надавати лікуванню осіб із гострою мітральною регургітацією, що ускладнює гострий ІМ або інфекційний ендокардит, та хворим на тяжку симптоматичну первинну/вторинну мітральну регургітацію, які не відповідають на фармакотерапію та лікування медичними приладами, а отже, потребують госпіталізації. Тип втручання залежить від вибору кардіологічної бригади.

Корегування лікування ССЗ під час пандемії COVID-19

Інфекція COVID-19 здатна спричинити дестабілізацію хронічних ССЗ. Також до цього може призвести переривання пероральної терапії ССЗ, тому пацієнтів слід інформувати про важливість звернення до клініциста, перш ніж самостійно змінювати лікування. Існує кілька методів фармакотерапії, які, ймовірно, доведеться відкорегувати, коли буде розпочато супутню специфічну терапію із приводу COVID-19. Ці методи лікування зазвичай ініціюють під час госпіталізації, потенційні медикаментозні взаємодії наведено в таблиці 3.

Підготувала ***Олена Коробка***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org

Відновлення ритму в пацієнта з фібриляцією передсердь в амбулаторних умовах

Цьогоріч у травні відбулася XI Науково-практична конференція Всеукраїнської Асоціації аритмологів України в онлайн-форматі. У межах заходу були розглянуті проблеми порушень ритму та провідності серця на тлі коморбідних станів, які є надзвичайно актуальними у рутинній практиці кардіологів, електрофізіологів, лікарів суміжних спеціальностей тощо. Пропонуємо до вашої уваги майстер-клас, присвячений відновленню синусового ритму в пацієнта з фібиляцією передсердь (ФП) в амбулаторних умовах, який представили к. мед. н., ст. н. с. Олена Миколаївна Романова та к. мед. н., ст. н. с. Ольга Володимирівна Срібна (відділ клінічної аритмології та електрофізіології серця ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ).

За даними популяційного дослідження, проведеного на базі Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, показник поширеності ФП і тріпотіння передсердь (ТП) серед працездатного населення України (від 18 до 64 років) значно відрізняється від загальної популяції та становить 2,4 і 0,4% відповідно (Срібна, 2007). У більш як половини пацієнтів із різними формами ФП діагностовано артеріальну гіпертензію (АГ), з-поміж яких у кожного п'ятого – ізольовану форму АГ, а у 44,3% – АГ із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС).

Обстеження хворих

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020), слід провести позаплановий скринінг хворих на АГ із приводу ФП для виявлення на максимально ранньому етапі та запобігання її розвитку. До основних інструментів скринінгу ФП із найбільшим показником співвідношення чутливість/специфічність відносяться:

- перевірка пульсу – 87-97/70-81% (Harris et al., 2012);
- автоматичні прилади для вимірювання артеріального тиску – 93-100/86-92% (Wiesel et al., 2014);
- електрокардіографія (ЕКГ) – 94-98/76-95% (Desteghe et al., 2017; Jacobs et al., 2018);
- застосунки у смартфонах – 91,5-98,5/91,4-100% (Yan et al., 2018; Brasier et al., 2019);
- смарт-годинники – 97-99/83-94% (Tison et al., 2018; Bumgarner et al., 2018).

Ольга Володимирівна ознайомила присутніх з оновленням клінічної настанови ESC (2020) щодо обстеження пацієнтів із ФП з метою визначення діагнозу та їхнього подальшого ведення. Для всіх осіб із ФП воно передбачає збір анамнезу, який включає симптоми, пов'язані з ФП, клінічну картину, супутні захворювання та ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA_2DS_2-VASc (у разі наближення показників до граничнодопустимих значень – динамічний скринінг кожні 4-6 місяців).

Важливим є проведення інструментальних та лабораторних процедур: ЕКГ у 12 відведеннях, трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ), дослідження функції щитоподібної залози та нирок, визначення рівня електролітів і загального аналізу крові.

Для окремих категорій хворих на ФП необхідними є амбулаторний моніторинг ЕКГ для належного контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС), визначення зв'язку симптомів, рецидивів ФП і трансторакальна або трансезофагеальна ЕхоКГ на предмет виявлення/виключення вади серця та тромбозу вушка лівого передсердя (ВЛП). Окрім того, слід провести тестування на високочутливий кардіотропонін Т, С-реактивний білок, BNP/NT-ProBNP, а також оцінити когнітивну функцію.

В осіб із підозрою на ІХС варто виконати віртуальну коронарографію або візуалізацію ішемії, на інсульт – комп'ютерну та/або магнітно-резонансну томографію головного мозку. Для прийняття рішення щодо лікування ФП доцільним є серцевий магнітний резонанс лівого передсердя (ЛП) із пізнім посиленням гадолінієвим контрастом.

Структуроване подальше спостереження є необхідним для забезпечення тривалого оптимального ведення пацієнта під контролем кардіолога / фахівця із ФП спільно з підготовленими медсестрами та лікарями загальної практики.

Ведення пацієнтів із ФП

Для курації хворих на ФП рекомендовано застосовувати інтегровану стратегію ABC (Atrial fibrillation Better Care – краща медична допомога при ФП) (Mont et al., 2010; Risom et al., 2017):

- *A: антикоагулянтна терапія / запобігання інсульту*:

– виявити пацієнтів групи низького ризику за шкалою CHA_2DS_2-VASc (0 для чоловіків, 1 для жінок);

– запропонувати профілактику інсульту, якщо CHA_2DS_2-VASc ≥1 та ≥2 для чоловіків і жінок відповідно);

– оцінити ризик кровотечі, модифіковані фактори ризику кровотечі мають бути усунені.

– обрати прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) або антагоністи вітаміну К (АВК) із добре керованим періодом у терапевтичному діапазоні;

- *B: кращий контроль симптомів*:

– оцінити симптоми, якість життя і вподобання пацієнта;

– оптимізувати контроль показників;

– розглянути стратегію контролю серцевого ритму (як-то кардіоверсія, антиаритмічна терапія або абляція);

- *C: коморбідність / моніторинг факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ)*:

– супутні захворювання і фактори ризику ССЗ;

– зміна способу життя: корекція маси тіла, регулярні помірні фізичні навантаження з метою профілактики виникнення та прогресування, запобігання захворюваності й рецидивів ФП, зменшення вживання алкоголю та тютюнокуріння.

Стратегію кардіоверсії у пацієнтів із ФП наведено на рисунку 1.

Олена Миколаївна наголосила на першочерговій необхідності контролю синусового ритму (а у разі відсутності такої можливості – переведенні пацієнта на постійну форму ФП під контролем ЧСС), стану супутньої патології та антикоагулянтної терапії. Про це свідчать дані дослідження, представлені під час Європейського конгресу кардіологів 2020 р. Згідно з результатами порівняння ефективності раннього контролю ритму та звичайним доглядом за хворими було виявлено, що у пацієнтів із ФП на синусовому ритмі спостерігається менше серцево-судинних ускладнень (відносний ризик 0,79; 96% довірчий інтервал 0,66-0,94; p=0,005) (Kirchhof et al., 2020).

Тактика призначення антиаритмічних препаратів для тривалого контролю ритму при ФП

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

Для перевірки ефективності ААП слід оцінити ступінь тяжкості ФП під час терапії (закликати пацієнта фіксувати епізоди). Для хворих із порушенням передсердно-шлуночкової провідності та/або дисфункцією синусового вузла слід розглянути можливість імплантації електрокардіостимулятора, якщо терапія ААП вважається необхідною.

Тактику початку довгострокового контролю ритму в симптомних пацієнтів із ФП відображено на рисунку 2.

Пацієнти, яким рекомендоване призначення I групи ААП без органічного ураження серця при фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) >45% та відсутності таких ознак в анамнезі:

- Q-інфаркт міокарда;
- гіпертрофічна чи дилатаційна кардіоміопатія;
- застійна або прогресувальна СН та стадії СН не більш ніж IIa;
- вроджені або ревматичні вади серця;
- виразна гіпертрофія ЛШ (товщина однієї зі стінок ЛШ ≥14 мм).

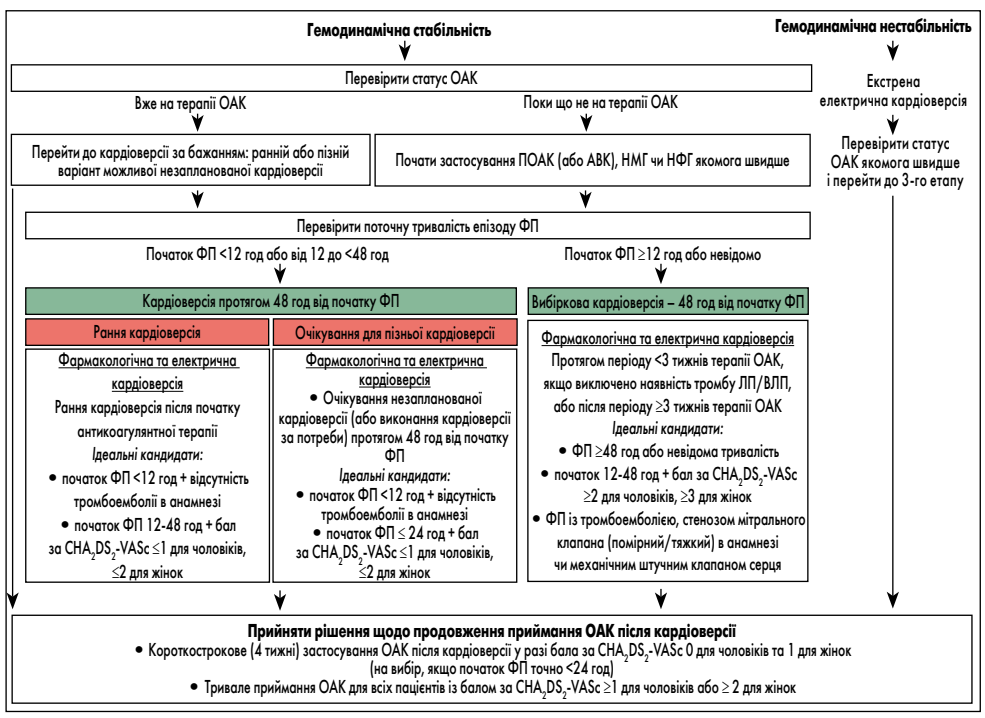


Рис. 1. Кардіоверсія у пацієнтів із ФП

Примітки: НМГ – низькомолекулярний гепарин, НФГ – нефракціонований гепарин.

Одними з найчастіше застосовуваних ААП для тривалого контролю ритму при ФП є пропафенон та аміодарон. Деякі пацієнти із ФП, яким призначено аміодарон, потребують зміни лікування для ефективнішого контролю ритму. Алгоритм переведення з аміодарону на пропафенон:

- припинення приймання аміодарону;
- призначення пропафенону в дозі 150 мг двічі на добу;
- у цей період, до та через 1-2 тижні після призначення, потрібно провести ЕКГ або холтерівський моніторинг ЕКГ для оцінки ЧСС, кількісних і якісних характеристик порушень ритму серця і стану провідної системи;
- через 7-14 днів можливе збільшення дози пропафенону до 150 мг тричі на добу під контролем комплексу QRS на ЕКГ.

Стратегія «таблетка в кишені» за тривалості епізоду ФП менш ніж 48 год

За результатами досліджень, пероральний пропафенон у дозі 450-600 мг є ефективним (94% епізодів конверсії у синусовий ритм) та безпечним (0,18% епізодів трансформації у ТП зі швидким проведенням імпульсу) варіантом лікування пацієнтів у амбулаторних умовах. Такий підхід можна використовувати в окремих хворих із виразною симптоматикою і нечастими (від одного разу на місяць до одного разу на рік) епізодами ФП. Для цього необхідно провести скринінг показань/протипоказань і перевірити безпеку стратегії в стаціонарних умовах.

Під час довготривалого застосування пропафенону доцільно тримати під контролем такі показники хворого:

- ЕКГ один раз на шість місяців (при зміні тривалості QRS <25% порівняно з вихідним рівнем лікування слід відмінити);
- ЕхоКГ один раз на рік (при зниженні ФВ >15% від початку терапію необхідно відмінити);
- кліренс креатиніну один раз на рік (при ≤30 мл/хв лікування слід відмінити).

У разі застосування тактики «таблетка в кишені» на тлі протирецидивної терапії добова доза пропафенону становить ≤750 мг.

Ефективність і безпеку пропафенону в лікуванні ФП підтверджено згідно з результатами дослідження д. мед. н., професора О.С. Сичова та к. мед. н. О.М. Романової 2017 р. на базі Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, в якому 82 пацієнти застосовували препарат **Пропанорм®** (PRO. MED. CS Praha a.s.) із діючою речовиною пропафенон. Терапевтичну схему застосування Пропанорму «таблетка в кишені» представлено на рисунку 3.

Відновлення синусового ритму спостерігалося у 86% хворих приблизно протягом 240±35 хв, причому вже у половини пацієнтів ритм відновився через годину, в 72% – 8 год, у 80% – 12 год та у 86% – 24 год.

Синусовий ритм не відновився у 14% хворих. Дані пацієнти були віком орієнтовно на п'ять років старші порівняно із загальною когортою хворих, мали довшу тривалість пароксизму (6,8±1,2 год; p=0,005) та аритмологічного анамнезу на один рік, більший об'єм лівого передсердя та майже на 7% нижчу ФВ.

Також слід відзначити, що побічні ефекти у даному дослідженні були мінімальними та не потребували відміни препарату.

Ольга Володимирівна підсумувала, що рання кардіоверсія пропафеноном приводить до зменшення електрофізіологічного ремоделювання.

Застосування стратегії «таблетка в кишені» є доцільною завдяки швидкому відновленню синусового ритму після приймання пропафенону (ефективність – 56-83%), відсутності значних побічних реакцій та здатності пацієнта самостійно відновлювати синусовий ритм в амбулаторних умовах, що зменшує витрати на медичне обслуговування.

Спікерки підкреслили актуальність проаритмогенності під час застосування ААП не за показаннями. Так, проаритмогенний ефект може розвиватися у разі призначення будь-якого препарату, але зазвичай не за показаннями. Проаритмогенність можна фіксувати за допомогою холтерівського моніторування. До основних проявів проаритмогенності слід віднести такі, як почастішання/подовження тривалості та гірша переносимість пароксизмів ФП, трансформація ФП у ТП, відсутність ефекту при застосуванні стратегії «таблетка в кишені». У цьому разі слід звернути увагу на те, чи є ефективність антигіпертензивної терапії достатньою, на наявність ішемічних проявів, загострення супутньої патології, виникнення нових захворювань тощо. Також варто додатково провести аналіз електролітного балансу та оцінку психоемоційного статусу пацієнта.

О.М. Романова та О.В. Срібна підсумували, що лікування основного захворювання і правильне використання ААП – це запорука успіху ведення пацієнтів із ФП і крок назустріч синусовому ритму.

Підготував ***Денис Соколовський***

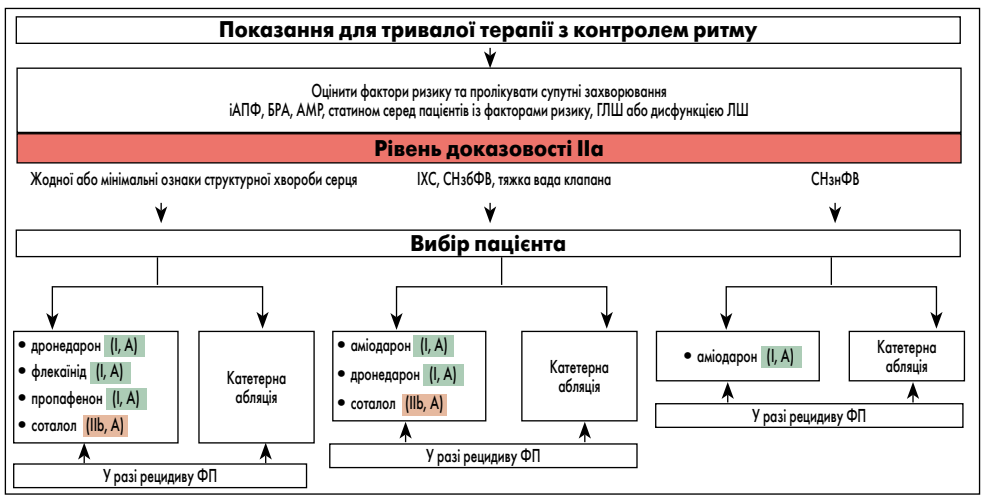


Рис. 2. Початок довгострокового контролю ритму в симптомних пацієнтів із ФП

Примітки: іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатор рецепторів ангіотензину, АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, СНзбФВ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, СНзнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду.

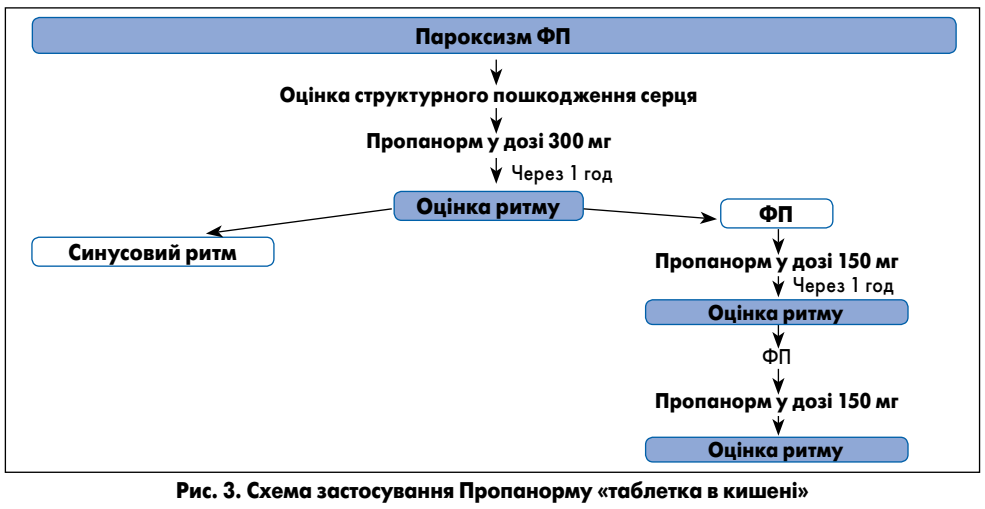


Рис. 3. Схема застосування Пропанорму «таблетка в кишені»

ДАЙДЖЕСТ КАРДІОЛОГІЯ

Вперше в Україні проведено ендоваскулярну операцію за допомогою технології віртуальної реальності

Вперше в Україні у клінічній лікарні швидкої медичної допомоги міста Львова (КЛШМДЛ) було проведено ендоваскулярну операцію з передопераційним моделюванням за допомогою методики віртуальної реальності.

Як розповів дитячий кардіохірург **Володимир Федорович Петров**, першою пацієнткою, котрій було виконано дану процедуру, стала 12-річна дівчинка із коарктацією аорти – вадою, за якої наявне звуження просвіту аорти. Анатомія цього захворювання буває різною (розмір звуження, відділ аортитощо), тому підхід до лікування має бути максимально індивідуалізованим. Зазвичай коарктація аорти зумовлює наступну проблему: у верхній половині тіла артеріальний тиск значно підвищений, а у нижній, навпаки, знижений. У дівчинки спостерігалися епізоди, коли артеріальний тиск сягав 170 мм рт. ст.

За даної патології антигіпертензивна фармакотерапія не діє, оскільки проблема полягає не у неправильно підібраних препаратах, а в анатомічних особливостях. Тому єдиним способом лікування є усунення звуження просвіту судини.

Класичний підхід передбачає резекцію звуженої ділянки аорти з наступним відновленням судини. Цей спосіб лікування – подекуди єдиний із можливих, але досить травматичний. За словами пана Володимира, їхня команда лікарів обрала інший шлях. На етапі діагностики вони провели дитині комп'ютерну томографію (КТ) аорти. На підставі даних КТ за допомогою набору віртуальної реальності було створено віртуальну модель аорти пацієнтки, зокрема ділянки звуження.

Таку модель можна розглянути з усіх можливих ракурсів. Власне завдяки такому детальному аналізу фахівці зрозуміли, що у цьому разі оптимальним методом корекції вади буде встановлення ендоваскулярного стента. Завдяки віртуальній моделі аорти їм вдалося індивідуально підібрати стент відповідної довжини і діаметра та шляхом малоінвазивної процедури усунути ваду без жодних ускладнень.

У чому перевага застосування технології віртуальної реальності у медицині? Лікар може детально і всебічно вивчити проблему із мінімальним залученням пацієнта. За допомогою цієї методики є нагода вже сьогодні суттєво підвищити якість і ефективність, хірургічного лікування, зокрема, вроджених вад серця і судин. Це безпечний, зручний і максимально інформативний хірургічний варіант ендоваскулярних втручань індивідуально для кожного пацієнта.

Застосування статинів асоційоване з нижчим ризиком розвитку раку та пов'язаної з ним смертності у пацієнтів із серцевою недостатністю

Відомо, що у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) наявний підвищений ризик розвитку раку. Проте даних, що стосуються асоціації приймання статинів із ризиком раку та смертністю від онкологічних захворювань серед осіб із СН, на сьогодні недостатньо.

У дослідженні Q.-W. Ren et al. взяли участь 87102 пацієнти із СН, які були включені до попередньо затвердженого реєстру клінічних даних щодо використання статинів із 2003 по 2015 рр. Для збалансування базових коваріат застосовували зворотну ймовірність зважування лікування між хворими, які не отримували статини (n=50926), та тими, хто їх приймав (n=36176). Серед усіх суб'єктів, які відповідали вимогам включення, середній вік становив 76,5±12,8 року, 47,8% учасників були чоловічої статі.

Конкурувальну регресію ризику за моделями пропорційної небезпеки Кокса використовували для оцінки ймовірності розвитку раку та смертності від нього на тлі статинотерапії. За медіану спостереження 4,1 року (міжквартильний діапазон – 1,6-6,8) у 11052 учасників дослідження (12,7%) було діагностовано рак.

Лікування статинами асоціювалося з нижчим ризиком захворюваності на рак на 16%: багатоваріантне скореговане співвідношення ризику перерозподілу (СРП) становило 0,84; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80-0,89. Ця зворотна кореляція з імовірністю розвитку злоякісного процесу залежала від тривалості застосування препаратів. Так, порівняно з короткочасною статинотерапією (від 3 місяців до <2 років) скореговане СРП було 0,99 (95% ДІ, 0,87-1,13) при використанні від 2 до <4 років; 0,82 (95% ДІ 0,70-0,97) – від 4 до <6 років та 0,78 (95% ДІ 0,65-0,93) – 6 і більше років. Десятирічна смертність від раку становила 3,8% серед пацієнтів, які отримували статини, та 5,2% тих, хто не приймав препарати даної групи: абсолютна різниця ризику –1,4% (95% ДІ від –1,6 до –1,2%); скореговане СРП – 0,74; 95% ДІ 0,67-0,81).

Таким чином, результати дослідження продемонстрували, що застосування статинів асоційоване із суттєво нижчим ризиком розвитку раку та смертності від онкологічних захворювань у хворих на СН. Така кореляція значною мірою залежить від тривалості статинотерапії.

За матеріалами www.academic.oup.com

Г.В. Мостбауер, к. мед. н.; **М.Б. Джус**, д. мед. н.; **Т.А. Карасевська**, к. мед. н.; **А.Б. Безродний**, к. мед. н.; **Н.В. Шишкіна**, к. мед. н.;
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Патологія серця і судин при хворобі Бехчета

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті серед дорослого населення: щорічно у Європі від патологій серцево-судинної системи (ССС) помирає понад 4 млн осіб. Однією із причин ураження ССС є системні васкуліти (СВ), зокрема хвороба Бехчета (ХБ). При ХБ мають місце ураження будь-якого типу і калібру судин, тому вона характеризується мультисистемним характером пошкодження та гетерогенністю клінічних проявів. Це ускладнює своєчасне встановлення діагнозу і призначення відповідного лікування.

Ураження ССС при ХБ зустрічаються відносно рідко, але ця патологія є однією із прогностично несприятливих. Виживаність без подій протягом середньої періоду спостереження 67±46 місяців значно нижча в осіб із ХБ і хворобою серця, ніж без неї (63 *vs* 14%; p=0,0001) [63]. Ураження судин, особливо артерій, є тяжким проявом ХБ і залишається основною причиною смерті пацієнтів [56].

За словами N. Akdeniz et al., ХБ є «великим імітатором» дерматології [4]. ХБ є хронічним, рецидивувальним, мультисистемним СВ, для якого характерні ураження слизових оболонок і шкіри, очей, судин, суглобів, ССС, нервової системи та шлунково-кишкового тракту [4, 56, 79]. У лікарів вузького профілю відсутня діагностична настороженість щодо ХБ, тому частіше вони ставлять діагноз локальної патології. Необхідно підкреслити, що діагностика ХБ базується на аналізі клінічних проявів, оскільки відсутні патогномонічні лабораторні дослідження, що дозволяють верифікувати діагноз ХБ, а своєчасне встановлення діагнозу необхідне для оптимізації ведення таких хворих [24, 46, 56].

Згідно з переглянутою на Міжнародній консенсусній конференції номенклатурою васкулітів (Чапел-Гілл, США, 2012), до СВ без переважаючого типу уражених судин відносять ХБ і синдром Когана, які вражають судини будь-якого калібру (малого, середнього, великого) і типу (артерії, вени, капіляри). ХБ характеризується рецидивними афтозними виразками ротової порожнини та/або статевих органів, що супроводжуються запальними ураженнями шкіри, очей, суглобів, шлунково-кишкового тракту та/або центральної нервової системи. При ХБ можуть розвиватися васкуліти дрібних судин, тромбоангіїти, тромбози, артеріїти та артеріальні аневризми [51].

Історія

У 1937 р. турецький дерматолог H. Behçet вперше описав захворювання у трьох пацієнтів із клінічною тріадою – афтозним стоматитом, виразками статевих органів і переднім увеїтом з гіпопіоном [14]. Згодом були зареєстровані інші клінічні прояви ХБ [24, 46].

Епідеміологія

ХБ зустрічається в різних географічних зонах світу, хоча існують значні регіональні відмінності з найвищою захворюваністю у країнах, розташованих уздовж Шовкового шляху, що простягається від Східної Азії до Середземномор'я [38, 47]; тому ХБ ще називають «хвороба шовкового шляху» [53]. Найвищу поширеність ХБ відзначають у Туреччині, яка становить 421 випадок, у Японії, Ірані, Іраку, Саудівській Аравії, Кореї – 13-20 випадків, у США – 5,2 випадку, у Великій Британії – 0,64 випадку на 100 тис. населення відповідно [27, 69]. Однак унаслідок міграції географічна поширеність цього захворювання змінюється [24, 28]. Так, у країнах із низькою частотою ХБ більший відсоток захворюваності спостерігають в осіб, які є вихідцями з регіонів із високою поширеністю ХБ [64].

ХБ переважно розвивається у віці 20-40 років, рідко зустрічається серед дітей та осіб після 55 років [78]. Здебільшого хворіють чоловіки, зокрема частіше – із Середземноморського регіону, а жінки – на Далекому Сході [1, 12].

Етіопатогенез

Етіопатогенез ХБ до кінця не з'ясований і має мультифакторіальну природу [27, 54, 56, 61, 79, 103]. Відомо, що у розвитку ХБ відіграють роль інфекційні (вірусні, бактеріальні), генетичні, екологічні та токсичні фактори [27, 37, 64, 79, 103]. Зокрема, інфекція (вірусна, бактеріальна) або інші чинники можуть індукувати автоімунну реакцію у генетично схильних людей із виникненням васкуліту [20, 87]. Те, що ХБ частіше зустрічається у деяких етнічних групах, вказує на роль генетичних факторів у її розвитку [30]. Встановлено, що на ХБ частіше хворіють у регіонах із високою поширеністю HLA-B51, з якими виявлено сильну кореляцію [24, 37, 54, 78, 103]. До того ж наявність HLA-B51 пов'язана з тяжким перебігом цього захворювання та асоційована із сімейною ХБ [71].

Патогенез ХБ розглядається як посилена реакція імунної системи на антигени навколишнього середовища чи автоантигени у генетично схильних осіб.

Клінічні і патогенетичні аспекти ХБ [30]
- Активація нейтрофілів
- Клітинний та гуморальний імунітет
- Антигенні стимули
- Вірус простого герпесу
- Стрептококи та суперантигени
- Білки теплового шоку (молекулярна маса 65 кДа, αβ-кристалін)
- HLA-B51 та презентація антигену
- Retinal-S як антиген та HLA-B51 як автоантиген
- Патологія судин та антитіла до ендотеліальних клітин
- Гендерні аспекти

Автоімунна відповідь, що зумовлена генетичними та екологічними факторами, призводить до розвитку СВ та пов'язаних із ним клінічних проявів [4]. У дослідженнях показано, що ген фактора некрозу пухлини α (алель ФНП-α-1031C) і поліморфізм генів інтерлейкіну (ІЛ)-21, ІЛ-10 та ІЛ-8 асоційовані з патогенезом ХБ, зокрема розглядається роль осі ІЛ-23/ІЛ-17 в індукції ХБ. Окрім того, гіперчутливість уповільненого типу до таких інфекцій, як стрептококи може бути важливим фактором розвитку ХБ. Показано, що бактеріальні антигени разом із білком теплового шоку (60/65 кДа) активують Т-клітини із посиленням запальної реакції [71].

Основними патогенетичними ланками ХБ є:
- зниження активності Т-лімфоцитів-хелперів, збільшення кількості циркулювальних автоантитіл до клітин слизових оболонок;
- синтез циркулювальних Т-лімфоцитів, які мають цитотоксичність до епітелію слизової оболонки ротової порожнини;
- висока хемотаксична і фагоцитарна активність сегментоядерних нейтрофілів.

Ці фактори насамперед призводять до пошкодження ендотелію судин із розвитком запалення та тромбозу [30, 59]. На додаток, у хворих на ХБ відзначають підвищення сироваткового рівня цитокінів, таких як ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ-8, виявляють антитіла до ендотеліальних клітин, лімфоцитів, кардіоліпіну та антинуклеарні антитіла, а також виразну активацію нейтрофілів і моноцитів [27, 30, 99].

Порушення згортання крові та надмірна активність тромбоцитів можуть відігравати додаткову роль у пошкодженні ендотелію, запаленні та судинній патології при ХБ (рис. 1).

Патогенез підвищеного ризику тромбоутворення при ХБ до кінця не відомий [71]. Виявлено значну тромботичну тенденцію, пов'язану із запаленням судин, що може бути спровокована навіть внутрішньовенним введенням голки або канюлі [86]. Запалення судинної стінки є основною причиною тромбоутворення при ХБ [10, 56]. У його розвитку відіграє роль дисфункція ендотелію в результаті запалення та підвищення згортання крові, пригнічення фібринолізу, відкладення імунних комплексів у стінці судин, підвищення рівня протромботичних факторів, надмірна активація тромбоцитів зі збільшенням їх агрегації [10].

У літературі є дані, що високий ризик тромбозу при ХБ пов'язаний із Т-клітинно-опосередкованим нейтрофільним запаленням [102]. Висунуте припущення, що комплекси тромбоцитів-нейтрофілів можуть відігравати важливу роль у тромбозі та запаленні, яке спостерігається при деяких судинних подіях, зокрема при ХБ. Утворення цих комплексів зумовлює трансендотеліальний рух тромбоцитів і розвиток запалення та тромбозу *in vitro* й *in vivo* [71].

Підвищення рівня деяких маркерів дисфункції ендотелію (зокрема, молекул адгезії) та запалення (прозапальні цитокіни, С-реактивний білок) підтверджують їх важливе місце у патофізіології більшості імуноопосередкованих серцево-судинних подій при ХБ [71]. Встановлено, що фактор V (фактор Лейден) та HLA-B5 (B51) підвищують ризик тромбофлебіту у певних етнічних групах [16]. Дисфункція ендотелію призводить до збільшення продукції фактора Віллебранда, VIII фактора згортання крові та до зниження – простацикліну (PGI2) [10, 16, 42, 43]. Також виявлено зростання рівня фібриногену та зниження фібринолітичної активності у пацієнтів з активним ХБ [10, 102]. Високий рівень фактора активації тромбоцитів і P-/E-селектину в осіб із ХБ при тромбозі підтримує асоціацію ендотеліальної активації та тромбозу [16, 71]. Окрім того, встановлений зв'язок мутації гена MEFV із патологією судин великого калібру в населення Туреччини та із тромбозом вен – Ізраїлю [76].

У рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2018) зазначено, що у пацієнтів із ХБ тромбоз глибоких вен (ТГВ) виникає внаслідок запалення стінки судини, а не гіперкоагуляції [45]. За даними дослідження M. Leiba et al. не виявлено постійних первинних порушень у коагулянтній, антикоагулянтній чи фібринолітичній системах у хворих на ХБ [60].

Гістопатологія

Основною гістопатологічною ознакою ХБ є васкуліт судин великого, середнього та малого калібру з периваскулярним запаленням і розвитком тромбозу [27, 29, 56, 82, 87]. У місцях ураження виявляють інфільтрацію лімфоцитами, моноцитами, еозинофілами й нейтрофілами, набряк ендотелію, лейкоцитоклазію (фрагментація, дегрануляція нейтрофілів) та лейкоцитокластичний васкуліт [27, 79, 87].

Для ураження артерій на ранній стадії захворювання характерні активне запалення з інфільтрацією переважно медії та адвентиції, у пізній спостерігають зникнення еластичних і м'язових волокон, фіброз інтими й адвентиції, проліферацію і тромбоз *vasa vasorum*, у деяких випадках – поєднання цих патологічних процесів [79]. При ураженні артерій частіше виявляють розвиток аневризм [80].

Клінічна картина

ХБ має хронічний перебіг із періодами загострення та ремісій, гетерогенними клінічними проявами, проте тягар хвороби має тенденцію зменшуватися через 5-10 років [45, 58, 61]. Необхідно зазначити, що у чоловіків спостерігається тяжчий перебіг ХБ, що, ймовірно, пов'язано з дією естрогенів. У них виявляють, зокрема, тяжку патологію судин, центральної нервової системи, легень та аневризми легеневої артерії [30, 50, 58, 79].

Для ХБ, як зазначено вище, характерна мультисистемність ураження із залученням шкіри, слизових оболонок, очей, суглобів, нервової системи, серця, судин, шлунково-кишкового тракту та інших органів і систем [45, 71, 87]. ХБ притаманні рецидивні виразки слизової оболонки очей (у 90-100% хворих) і статевих органів, ураження шкіри (псевдофолікуліт, вузлувата еритема, пустули), ураження очей (увеїт), артрит/артралгії, невропатія, ураження шлунково-кишкового тракту, вен, артерій, серця тощо [1, 19, 45, 63].

Ураження судин

Ураження судин є частим ускладненням ХБ, що діагностують у 1,8-52% випадків (табл. 1); також воно є несприятливим прогностичним фактором [6, 29, 32]. У літературі наявні дані про ураження судин у 78% хворих на ХБ з аневризмами легеневої артерії [96]. Слід зазначити, що поняття vasculo-Behçet застосовують у випадках, коли судинні прояви домінують у клінічній картині [29, 79]. Патологію судин частіше виявляють у молодих чоловіків у перші роки після початку захворювання [29, 89]. Ураження судин як перший прояв ХБ спостерігали у 27,5% хворих [32].

Як вказано вище, для ХБ характерним є залучення у патологічний процес вен, артерій, капілярів із розвитком васкуліту судин різного калібру [95]. Ураженню судин при ХБ притаманна значна тромботична тенденція, що пов'язана з їх запаленням. Необхідно зазначити, що при патології судин мають місце регіональні відмінності, зокрема, ушкодження судин досить рідко відзначають у населення країн Далекого Сходу. Воно може сформуватися як окремий клінічний кластер, при якому в одного і того ж пацієнта діагностують кілька типів артеріальних або венозних подій [86]. Слід звернути увагу, що, за даними дослідження M. Abdo et al., не виявлено асоціації між патологією судин при ХБ і факторами ризику ССЗ (як-то куріння, артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, цукровий діабет) [1].

За результатами випробування E. Kural-Seyahi et al., ураження судин діагностували у 49,2% чоловіків та 5,6% жінок, артерій великого калібру – у 7,6 і 0,8% відповідно, патологію вен великого калібру (оклюзію верхньої чи нижньої порожнистих вен, синдром Бадда – Кіарі) – у 13,7% чоловіків, ТГВ нижніх кінцівок – у 27,9 та 3,2% чоловіків і жінок відповідно [58]. Згідно з даними дослідження, проведеного T. Aksu et al., середній вік хворих із пошкодженням судин становив 27 років, переважали чоловіки (81:12), венозний тромбоз діагностували у 42%

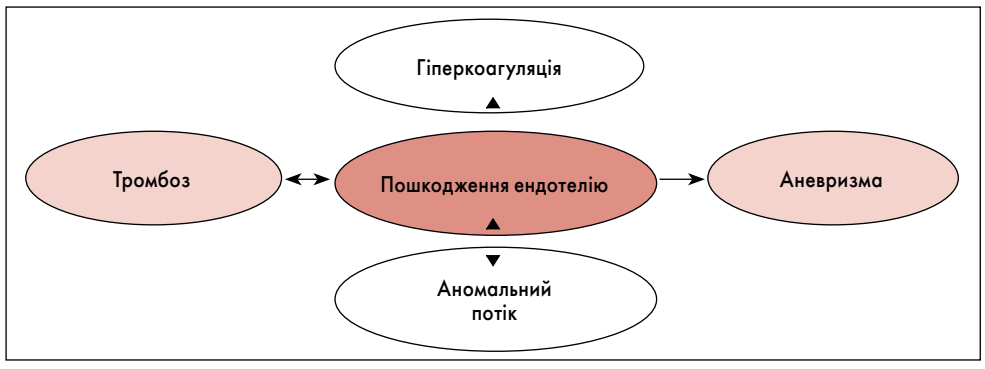


Рис. 1. Зв'язок між гіперкоагуляцією, пошкодженням ендотелію, тромбозом, аневризмою та аномальним потоком у патофізіології ураження судин при ХБ
Примітка: Адаптовано за M.B. Owlia та G. Mehrpoor [71].

(ТГВ нижніх кінцівок – у 33%, нижньої порожнистої вени – у 6%, верхньої порожнистої вени – у 11%), ураження артерій – у 38% (тромбоемболію легеневої артерії – у 35%), синдром Бадда – Кіарі – у 7% [5].

За результатами іншої роботи, венозний тромбоз було виявлено приблизно у 70% пацієнтів, аневризми – у 20% та тромбоемболію легеневої артерії – у 19%. Середній період від діагностики ХБ до розвитку ураження судин становив біля семи років, однак судинну патологію виявляли орієнтовно у 26% випадків при встановленні діагнозу ХБ [50].

Ураження вен

Патологія вен – це найпоширеніше ураження судин, що діагностують у 10,5-42% пацієнтів із ХБ, і які зазвичай є раннім проявом цього захворювання [1, 19, 29, 32, 82]. У літературі є дані щодо частішого ураження вен (за результатами роботи Y. Ishigatsubo у 70% хворих мав місце тромбоз вен) [50]. Частоту ураження вен і артерій наведено у таблиці 2.

Для уражень вен характерні тромбози [56]. Своєю чергою ТГВ відносять до найпоширенішого типу ушкодження судин (дві третини всіх випадків тромбозу), що зазвичай є двостороннім і має рецидивний перебіг [28, 86]. ТГВ нижніх кінцівок спостерігають у 5-29,8% хворих на ХБ [1, 81]. Однак є повідомлення про вищу частоту ТГВ нижніх кінцівок – у 67,1% випадків [91]. Тромбоз поверхневих вен також відносять до частих уражень вен при ХБ [29, 82].

Венозний тромбоз виникає переважно в судинах нижніх кінцівок, але може розвиватися в інших венах, зокрема нижній і верхній порожнистих венах, венах печінки, синусів головного мозку [28, 32]. Так, третину венозних тромбозів виявляють у судинах великого калібру (як-от легенева артерія, нижня або верхня порожниста вена, мозковий венозний тромбоз тощо) [29, 82]. За даними дослідження, тромбоз верхньої та нижньої порожнистих вен діагностували у 9 та 2,5% випадків відповідно [65]. Слід зазначити, що синдром Бадда – Кіарі є несприятливим прогностичним фактором, що збільшує смертність хворих на ХБ у дев'ять разів [29]. Сукупний ризик повторних судинних подій становив 38,4% за п'ять років [91].

Ураження артерій

Ураження артерій спостерігають рідше, ніж патологію вен і діагностують у 0,5-17% хворих на ХБ [1, 29, 41, 50, 95]. Однак є дані щодо вищої частоти пошкодження артерій – у 36,8-38% випадків [5, 19]. Ураження артерій як перший прояв ХБ відзначали у 7,8% осіб із ХБ [79]. Основними місцями ушкодження артерій є аорта, стегнові, сонні, легеневі, клубові, підколінні артерії [29]. Патологія артерій включає аневризми, тромбози, оклюзії чи стенози: у 2/3 випадків ураження артерій діагностують аневризми, у третині – оклюзії [1, 29, 50, 56, 95]. Потрібно зазначити, що ураження артерій часто буває множинним [56]. Патологія грудної аорти та легеневої артерії є найтяжчими ураженнями, які у 40% випадків були причиною смерті хворих на ХБ [79]. Аортит відносять до рідкісних проявів ХБ, який діагностували у 3% пацієнтів [79].

Деструкція судинної стінки внаслідок запальної клітинної інфільтрації призводить до ослаблення та витончення артеріальної стінки і формування аневризми [28, 71]. Аневризми артерій можуть призводити до розриву, особливо аневризми легеневої артерії, що пов'язані з високим ризиком масивної кровотечі та смерті [29, 79].

За даними дослідження D. Saadoun et al., артеріальні ураження діагностували у 12,3% осіб із ХБ, з яких 91,2% були чоловічої статі (порівняно з 62,4% без пошкодження артерій; p=0,017), що мали вищі показники ураження вен – 80,4% (порівняно з пацієнтами без ураження артерій – 29,8%; p<0,001). Середній вік хворих при встановленні діагнозу ХБ складав 33 (27-41) роки, ураження артерій – 38 (30-43) років. Необхідно зазначити, що відмінності у частоті тютюнокуріння у групі пацієнтів з/без ушкодження артерій були відсутні. Патологія артерій включала аневризми (47,3%), оклюзії (36,5%), стенози (13,5%) та аортити (2,7%). До патологічного процесу переважно були залучені аорта (16,9%), стегнова (15,5%) й легенева (14,1%) артерії. У 68,2% випадків спостерігали ізольоване ураження артерій, у 31,7% – множинне. В осіб із пошкодженням артерій патологія вен мала місце у 2,5 рази частіше, ніж у пацієнтів без нього [79].

Ці дані підтверджують результати роботи H. Ceyran et al., за якими аневризми артерій діагностували частіше, ніж оклюзії, а у третині випадків ураження були множинними [18]. За даними досліджень, аневризми артерій виявляли у 9,8-20%, а легеневу емболію – у 11-19% хворих [1, 41, 50]. Аневризми артерій були причиною смерті у 100% випадків внаслідок їх розриву і кровотечі [1].

Серед патологій артерій ураження легеневої артерії зустрічається найчастіше, яке діагностують у ~5% випадків ХБ і частіше спостерігають у чоловіків [16, 86, 96]. Патологія легеневої артерії асоційована з несприятливим прогнозом, за якої смертність становить 26% [16, 83, 86, 96]. Васкуліт судин легень може спричинити тромбоз, інфаркт, крововиливи і аневризми [96].

Аневризми легеневої артерії є причиною зростання захворюваності та летальних випадків при ХБ [42, 83]. Так, смертність хворих становить близько 25% протягом семи років незважаючи на жорсткий контроль, часті візити до лікаря та агресивне ведення. Збільшення діаметра аневризми та високий тиск у легеневій артерії є несприятливими прогностичними факторами виживаності пацієнтів [85, 97]. Встановлено, що поширеність рецидивів становить близько 20% [20]. Частоту клінічних проявів аневризми легеневої артерії представлено у таблиці 3.

Аневризми легеневої артерії бувають одиночними, множинними, одно- чи двосторонніми, істинними та можуть формуватися псевдоаневризми. Супутні позалегеневі венозні тромбози чи тромбофлебіт та артеріальні аневризми і/або оклюзії мають 78% пацієнтів з аневризмами легеневої артерії [96]. Однак ураження легеневої артерії при ХБ не обмежується аневризмами – також мають місце розвиток тромбозу легеневої артерії (*in situ*) та пошкодження паренхіми легень, асоційованої із залученням до патологічного процесу легеневої артерії [83]. Тромбоз легеневої артерії діагностують приблизно у третини пацієнтів з ураженням легеневої артерії [5, 56, 83, 85, 97].

Варто підкреслити, що аневризми або тромбози можуть зникати чи регресувати приблизно в 70% випадків у разі використання імуносупресивних препаратів [83].

Ураження серця

Патологію серця діагностують у 0,6-8,8% хворих, яка погіршує прогноз хворих на ХБ [29, 37]. Однак є повідомлення про вищу частоту ураження серця, яка становить 20,6% (табл. 4) [32]. Пошкодження ССС включає перикардит, ендокардит (із розвитком аортальної регургітації та рідше – мітральної недостатності), пролапс мітрального клапана, внутрішньосерцевий тромбоз, коронарит, стенокардію (стабільну та нестабільну), інфаркт міокарда (ІМ), міокардит, кардіоміопатію, ендоміокардіальний фіброз, аневризми міжпередсердної перегородки і шлуночка, аневризми синуса Вальсальви, порушення ритму та провідності серця, застійну серцеву недостатність (СН) [27, 29, 37, 77]. Ураження серця є першим клінічним проявом у 40-69,23% хворих [2]. За даними дослідження T. Ahmed et al., 84,6% осіб із патологією серця були чоловіки, середній вік яких становив 34,2 року [2]. Результати випробувань показали, що саме ХБ підвищує ризик ураження серця, а не наявність факторів ризику ССЗ [3, 34, 68].

За даними дослідження, проведеного N. Gao et al., серед хворих з ураженням ССС чоловіків було 77,1% за середнього віку 37,19+10,4 року, а жінок – 36,0+8,6 року. Патологія серця включала:

- недостатність клапанів – 20,57%;
- порушення провідності серця – 28,6%;
- внутрішньосерцевий тромбоз – 2,9%;
- аневризми артерій – 37,1%;
- стеноз/оклюзію артерій – 14,3%;
- ураження легеневої артерії – 8,6%;
- тромбоз вен – 11,4%.

Варто зазначити, що у 20 пацієнтів було більш ніж одне з цих уражень серця. Показники запалення не мали суттєвої різниці між вищевказаними підгрупами (p>0,05). Лікування включало глюкокортикоїди (ГК) та імуносупресивні препарати, симптоматичну терапію, а також інтервенційне й хірургічне втручання [35]. За даними іншої роботи, перикардит діагностували у 38,5%, ендокардит – у 26,9% (аортальну недостатність – у 17,3%, мітральну – у 5,8%), внутрішньосерцевий тромбоз – у 19,2% (у правих відділах серця), ІМ – у 17,3%, ендоміокардіальний фіброз – у 7,7%, ішемічні зміни на ЕКГ – у 9,2%, порушення внутрішньошлуночкової провідності серця – у 7,7% хворих [37].

За результатами випробування Y.T. Liu et al., недостатність клапанів аорти діагностовано у 53%, тромби у правому шлуночку – у 32%, ІМ – у 11%, міокардит – у 5% осіб із ХБ [63]. Згідно з даними дослідження T. Ahmed et al., ураження серця включало ІМ з елевацією сегмента ST – у 22,22%, стабільну стенокардію – 5,5%, правошлуночкову СН – 11,1%, випіт у перикард – 22,22%, внутрішньосерцевий тромбоз – 11,1%, легеневу гіпертензію – 22,22% (у 16,7% внаслідок тромбоемболії легеневої артерії), мітральну недостатність – 5,5% випадків. За середній період спостереження (59,73 місяця) смертність у результаті патології серця становила 15,4% [2].

Перикардит – найпоширеніше ураження серця при ХБ, яке виявляють у 22,22-38,5% випадків [2, 37, 71]. У хворих на ХБ діагностують гострий, ексудативний перикардит (асимптоматичний), тампонаду серця, констриктивний перикардит [71]. При ХБ частіше розвивається аортальна недостатність – у 17,3%, рідше діагностують мітральну – у 5,8%, трикуспідальну і недостатність клапана легеневої артерії – у 1,9% випадків [37].

У хворих на ХБ можуть розвиватися порушення провідності серця, зокрема атріовентрикулярні (АВ) блокади різного ступеня, блокада правої ніжки пучка Гіса та порушення ритму серця (екстрасистолічна аритмія, шлуночкова тахікардія) [6, 10, 19, 37, 71, 87]. АВ-блокади – рідкісний прояв ХБ, розвиток яких може бути пов'язаний із запаленням АВ-вузла та оточуючих тканин; також вони можуть потребувати імплантації електрокардіостимулятора [37].

Рідкісним ураженням серця при ХБ є ішемічна, неішемічна або запальна кардіоміопатія з розвитком безсимптомної діастолічної та/або систолічної дисфункції чи СН [87]. У літературі є повідомлення про розвиток у 33-річного пацієнта дилатаційної кардіоміопатії та повної АВ-блокади [6].

Ураження коронарних артерій

Атеросклероз залишається основною причиною гострого ІМ, але, як відомо, є інші більш рідкісні причини його розвитку, які слід враховувати, особливо у молодих пацієнтів. Ураження коронарних артерій (КА) доволі рідко зустрічається у хворих на ХБ із поширеністю 0,5-12,1% випадків [19, 70-73, 79]. Патологія КА є потенційно фатальним ускладненням ХБ і може проявлятися стабільною чи нестабільною стенокардією, безбольовою ішемією міокарда, ІМ, порушенням ритму серця, раптовою кардіальною смертю [19, 70, 71].

Артеріїт, аневризми/псевдоаневризми, стеноз/оклюзія, тромбоз КА є причиною розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) при ХБ [10, 19, 71]. Лейкоцитокластичний васкуліт, підвищення тромбоутворення (внаслідок дисфункції ендотелію, зменшення активності фібринолітичної системи крові, підвищення рівнів факторів згортання крові (зокрема, 8-го фактора), фібриногену та аневризми КА відіграють роль у патогенезі ІХС при ХБ [87]. Окрім коронариту, зазначають додаткові механізми розвитку ІХС при ХБ, як-то спонтанна дисекція КА і субклінічний атеросклероз [28].

За даними роботи H. Chen et al., ураження КА при ХБ відзначали у 4% хворих, з яких 89,5% становили чоловіки. Середній вік пацієнтів із пошкодженням КА був 34 роки, а середня тривалість розвитку патології КА від початку захворювання – 2,8 року.

Продовження на наст. стор.

Табл. 1. **Частота ураження судин при ХБ**

Автор і рік дослідження	Країна	Частота ураження судин, %
D. Bang et al., 2001 [11]	Корея	1,8
St. Tanaseanu et al., 2004 [90]	Румунія	50
O. Uzun et al., 2005 [96]	Туреччина	78
R. Sarica-Kucukoglu et al., 2006 [81]	Туреччина	14,3
Z. Zhang et al., 2006 [104]	Китай	7,7
A. Hamdan et al., 2006 [40]	Ліван	36,8
S. Benamour et al., 2006 [15]	Марокко	19,8
F. Davatchi et al., 2010 [25]	Іран	8,3
A. Mohammad et al., 2013 [69]	Швеція	20
Y. Fei et al., 2013 [32]	Китай	12,8
A.C. Desboiset al., 2014 [29]	Франція	До 40
K. Tascilar et al., 2014 [91]	Туреччина	14,7
D.Y. Kim et al., 2014 [55]	Корея	2,2
A. Altenburg et al., 2014 [7]	Німеччина	13
M. Kechida et al., 2018 [52]	Туніс	34,27
M. Abdo et al., 2019 [1]	Єгипет	39
R.A. Villiger et al., 2019 [100]	Швейцарія	52

Табл. 2. **Частота ураження вен і артерій при ХБ**

Автор і рік дослідження	Частота ураження вен, %	Частота ураження артерій, %
D. Saadoun et al., 2010 [80]	36,8	13,9
D. Saadoun et al., 2012 [79]	–	12,3
G. Geri, 2012 [37]	37,3	13,1
H. Chen et al., 2019 [19]	10,5	36,8
A.C. Desbois, et al., 2014 [29]	14-40	2-17
T. Aksuet et al., 2015 [5]	42	38
M. Abdo et al., 2019 [1]	39	17

Табл. 3. **Частота симптомів у хворих на ХБ із аневризмою легеневої артерії [96]**

Симптоми	Частота, %
Кровохаркання	93
Масивне кровохаркання	26
Біль у грудях	21
Задишка	19
Лихоманка	19
Кашель	14
Зменшення маси тіла	11
Плевральний біль	6
Харкотиння	2
Стомлюваність	1

Табл. 4. **Частота ураження серця при ХБ**

Автор дослідження	Частота ураження, %
Y.T. Liu, et al., 2007 [63]	8,8
F. Davatchi et al., 2010 [25]	0,6
D. Saadoun et al., 2012 [79]	До 6
G. Geri et al., 2012 [37]	6
Y. Fei et al., 2013 [32]	20,6
A.C. Desboiset al., 2014 [29]	До 6
M. Kechida et al., 2018 [52]	2,4
M. Kiafar et al., 2021 [54]	5

Початок на стор. 48

Стенокардію спостерігали у 42,1%, ІМ – у 42,1%, шлуночкові порушення ритму серця – у 5,3% осіб з ураженням КА, 15,8% пацієнтів були асимптоматичними, але на ЕКГ виявляли зміни. За даними коронарографії та комп'ютерно-томографічної (КТ) ангіографії найчастіше мали місце стенози КА – у 68,4%, аневризми – у 47,4%, оклюзії – у 15,8% випадків (табл. 5) [19].

Характерним було множинне ушкодження КА, найчастіше уражалася передня міжшлуночкова гілка (ПМШГ) лівої коронарної артерії (ЛКА) і права коронарна артерія (ПКА). При проведенні мультиваріантного аналізу тест патергії був незалежним фактором ураження КА [19]. Необхідно зазначити, що при ХБ частіше страждають проксимальні відділи КА [86].

ІМ діагностують у 11-22,22% хворих на ХБ та патологію серця [2, 37, 63], хоча є повідомлення про вищу частоту – 42,1% [19]. Ризик ІМ (відношення шансів [ВШ] 1,72; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,01-2,73) та інсульту (ВШ 1,65; 95% ДІ 1,09-2,50) значно вищий у пацієнтів із ХБ порівняно із групою контролю, який зберігається після корегування, що пояснюється наявністю васкуліту [3]. ІМ при ХБ є наслідком артеріїту КА, проте його розвиток спостерігали і при незмінених КА [71, 87]. У літературі є дані про дисфункцію ендотелію, зокрема коронарних мікросудин в осіб із ХБ, що призводить до суттєвого порушення резерву коронарного кровотоку порівняно з контролем [17]. У метааналізі у пацієнтів із ХБ було виявлено погіршення потікопосередкованої вазодилатації та більшу товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій порівняно з контролем [66].

На додаток, описано розвиток ІМ з елевацією сегмента ST нижньої стінки лівого шлуночка, який був першим проявом ХБ. ІМ розвинувся внаслідок тромбозу дистального відділу ПКА у 50-річної жінки, якій провели аспірацію тромбу та призначено еноксапарин, аспірин і клопідогрель [70]. У літературі наведений випадок розвитку ІМ у 66-річного пацієнта, в якого за даними коронарографії виявили трисудинне ураження КА (стеноз ПКА, огинаючої гілки ЛКА, ПМЖГ ЛКА) і гігантську аневризму ПМЖГ ЛКА. Було проведено аортокоронарне шунтування та виключення аневризми з коронарного кровотоку [9]. Також описаний тромбоз дистального сегменту ЛКА у 38-річного хворого з розвитком ІМ з елевацією сегмента ST переднього відділу лівого шлуночка, що ускладнився кардіогенним шоком та нестійкою шлуночковою тахікардією [10].

Аневризми КА – одне з ускладнень ХБ, які діагностують у 0,5-5% пацієнтів [75]. За даними роботи H. Chen et al., у хворих з ураженням КА аневризми виявляли у 47,4%, частіше – одиничні аневризми (переважно з локалізацією у ПКА) [19]. Аневризми КА можуть мати безсимптомний перебіг, але також призводити до розвитку гострого коронарного синдрому у разі поєднання зі стенозом КА. Аневризми бувають сакулярними, кальцинованими, тромбованими [89]. В основі формування аневризми лежать облітерувальний ендартеріїт *vasa vasorum* та периваскулярна інфільтрація мононуклеарними клітинами з деструкцією медії та стоншенням стінки судин [19, 89].

У літературі описаний випадок розвитку аневризм КА у 56-річного чоловіка із ХБ, який раніше переніс лобектомію правої легені з приводу аневризм легеневої артерії та був госпіталізований через стенокардію. На ЕКГ зареєстровано АВ-блокаду 2:1, блокаду правої ніжки пучка Гіса і передньоверхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. За даними інвазивної коронарографії, виявлено дві кальцифіковані аневризми у проксимальному сегменті ПМЖГ ЛКА та огинаючої гілки ЛКА (із тромбозом і дистальним уповільненням кровотоку). КТ-ангіографія підтвердила наявність двох сакулярних аневризм. Хворому проведено імплантацію двокамерного кардіостимулятора та аортокоронарне шунтування [77].

Внутрішньосерцевий тромбоз

В осіб із ХБ виявляють внутрішньосерцеві тромби у 32% пацієнтів, що часто передують іншим проявам цього захворювання [36]. Чоловіки страждають частіше за жінок із співвідношенням 23:2, середній вік хворих – 27 років. Внутрішньосерцевий тромбоз асоційований з ураженням легеневої артерії та здебільшого локалізується у правій половині серця [5]. У 40-56% пацієнтів із внутрішньосерцевим тромбозом виявлено патологію легеневої артерії, 42-56% із них мали венозний тромбоз, а 52-55% – тромбоз легеневої артерії [5, 32, 68]. За даними роботи T. Aksu et al., тромбоз правої половини серця мав місце у 95% хворих (тромбоз правого шлуночка – у 74%, правого передсердя – у 43%), тромбоз синусів – у 6% [5]. Той факт, що тромби переважно локалізуються у правому шлуночку, підтверджують і результати іншого дослідження. До того ж встановлено асоціацію з аневризмою легеневої артерії [36].

Слід зазначити, що рецидиви є нечастими, та під впливом імуносупресивного лікування тромби регресують. При виявленні внутрішньосерцевого тромбозу рекомендовано проводити дослідження легеневої артерії за допомогою КТ органів грудної клітки. Кардіохірургічне втручання не рекомендоване, якщо відсутні ускладнення, такі як недостатність клапана або легенева гіпертензія [86]. Внаслідок високої специфічності тромбозу у правих відділах серця при ХБ, у разі його виявлення необхідно виключити ХБ, особливо у молодих осіб із країн Ближнього Сходу чи Середземномор'я [36].

Атеросклероз

Дані щодо атеросклерозу в осіб із ХБ суперечливі. E. Seyahi et al. вважають, що прискорений розвиток атеросклерозу не є характерною рисою ХБ (на основі виявлення атеросклеротичних бляшок та оцінки товщини комплексу інтима-медіа сонних і стегнових артерій) [84]. Однак за результатами іншої роботи, встановлений субклінічний атеросклероз у хворих на ХБ [44]. Є точка зору, що передчасний розвиток атеросклерозу пов'язаний із застосуванням ГК [88].

Табл. 5. **Клінічні й радіологічні характеристики ураження КА при ХБ [19]**

Характеристика	Ураження КА (n=19)
Прояви ураження серця (n, %)	
Стенокардія	8 (42,1%)
ІМ	8 (42,1%)
Аритмія (шлуночкова тахікардія)	1 (5,3%)
Відсутність симптоматики	3 (15,8%)
Ураження КА (n, %)	
ПМЖГ ЛКА	13 (68,4%)
ПКА	10 (53,2%)
Огинаюча гілка ЛКА	9 (47,4%)
Інші (ЛКА)	2 (10,5%)
Аневризми (n, m±SD)	9 (47,4%, 1,4±0,7)
Множинні аневризми (2-3)	3 (15,8%)
Стенози (n, m±SD)	13 (68,4%, 2,1±0,9)
Множинні стенози (2-3)	9 (47,4%)
Оклюзія	3 (15,8%)
Екстракардіальні судинні ураження (n, %)	7 (36,8%)
Артерії	7 (36,8%)
Вени	2 (10,5%)

Діагностика

Через відсутність специфічних маркерів діагностика ХБ є складним завданням. Діагноз ХБ, по суті, базується на клінічних проявах, а діагностичні критерії дають можливість встановити діагноз із достатньою чутливістю та специфічністю [56]. У крові виявляють неспецифічні зміни, зокрема підвищення швидкості осідання еритроцитів, рівня С-реактивного білка [19, 79]. HLA-B51 є поширенішим в осіб із ХБ, ніж у загальній популяції: 60% хворих на ХБ були позитивними щодо HLA-B51 [98]. Позитивний тест патергії відмічали у 45% випадків [98]; за даними іншої роботи – у 82% пацієнтів із ХБ [96]. Окрім того, у хворих на ХБ виявляють антитіла до ендотелію тощо [19].

Із діагностичною метою для виявлення ураження серця і судин при ХБ перевагу слід віддавати неінвазивним методам дослідження із візуалізацією, як-то доплерівське ультразвукове дослідження, КТ, магнітно-резонансна томографія (МРТ), КТ-ангіографія, МРТ-ангіографія, позитронно-емісійна томографія із використанням 18F-фтородезоксиглюкози [33, 77, 79, 89]. На додаток, за показаннями можна проводити інвазивну коронарографію, внутрішньосудинне ультразвукове дослідження та інші методи [19, 26]. При виконанні коронарографії виявляють стеноз, оклюзію, тромбоз, аневризми КА. На рисунку 2 представлені дані коронарографії хворого на ХБ з ураженням КА [19].

Діагностичні критерії ХБ

Через відсутність специфічних клінічних та лабораторних діагностичних тестів доступні декілька діагностичних критеріїв ХБ, одними з яких є запропоновані Міжнародною дослідною групою (ICBD). Встановлення діагнозу ХБ потребує наявності рецидивних виразок ротової порожнини та принаймні двох інших критеріїв (як-от рецидивні виразки статевих органів, ураження очей, шкіри, позитивний тест на патергію) [22].

Лікування

Метою терапії є своєчасне пригнічення запалення і попереджання рецидивів, підтримання ремісії та покращання якості життя хворих [4, 45]. Для оптимального ведення осіб із ХБ необхідний мультидисциплінарний підхід, а лікування має бути індивідуалізованим відповідно до віку, статі, типу, тяжкості ураження органів та уподобань пацієнтів [45]. Хворі на ХБ потребують тривалого лікування та спостереження, а медикаментозна терапія залежить від клінічних проявів [56].

EULAR (2018) рекомендує призначати ГК, колхіцин, зокрема, при ураженні шкіри і слизових оболонок. У деяких випадках можна розглядати застосування азатіоприну, талідоміду, інтерферону α, інгібіторів ФНП-α чи апремілаcту. Для терапії гострого ТГВ рекомендоване призначення ГК та імуносупресивних препаратів, таких як азатіоприн, циклофосфамід або циклоспорин А (*рівень доказовості III, сила рекомендацій С*).

У разі рефрактерного тромбозу варіантом вибору можуть бути моноклональні антитіла до ФНП-α та антикоагулянтів, за умови низького ризику кровотечі та виключення аневризми легеневої артерії (*рівень доказовості III, сила рекомендацій С*). Для лікування аневризм легеневої артерії рекомендовані високі дози ГК та циклофосфаміду, а застосування моноклональних антитіл до ФНП-α слід розглядати у рефрактерних випадках. У пацієнтів із кровотечею або високим ризиком значної кровотечі емболізація доцільніша за відкриту операцію. При аневризмах аорти, периферичних артерій рекомендовано фармакотерапію циклофосфамідом та ГК перед втручанням. У разі наявності симптоматики не слід відкладати хірургічне втручання або стентування (*рівень доказовості III, сила рекомендацій С*) [45].

Проведення антикоагулянтної терапії з метою лікування і профілактики тромбоемболічних ускладнень ХБ є предметом дискусій [27, 86, 101]. Результати дослідження E. Seyahi показали неефективність антикоагулянтної терапії без імуносупресивних препаратів для запобігання рецидивів венозного тромбозу, тому науковці вважають, що лікувати венозний тромбоз потрібно імуносупресивними засобами [86].

Діагностичні критерії ХБ [22]

- Невеликі афтозні, великі афтозні або герпетиформні виразки, що спостерігає лікар або пацієнт, які рецидивують принаймні тричі протягом 12 місяців

Плюс два з наступного:

- Рецидивні виразки статевих органів: афтозні виразки або рубці, що спостерігає лікар чи пацієнт
- Ураження очей: передній/задній увеїт або помутніння склоподібного тіла при дослідженні щільовою лампою чи васкуліт сітківки, який виявляє офтальмолог
- Ураження шкіри: вузлувата еритема, що виявляє лікар або спостерігає хворий, псевдофолікуліт, папулопустульозні ураження чи акнеподібні вузлики, що виявляє лікар у пацієнтів після підліткового віку, які не отримують ГК
- Позитивний тест патергії: оцінює лікар через 24-48 год (результати застосовують лише за відсутності інших клінічних пояснень)

На основі метааналізу трьох ретроспективних досліджень (рекомендації EULAR, 2018) узагальнена оцінка ризику рецидиву ТГВ у пацієнтів із ХБ, які отримували імуносупресивні препарати та антикоагулянти, порівняно з тими, хто приймав лише антикоагулянти, підтримує застосування імуносупресивних засобів (відносний ризик [ВР] 0,17; 95% ДІ 0,08-0,35). З іншого боку, терапія антикоагулянтами та імуносупресивними ліками порівняно з лише імуносупресивними препаратами не забезпечує значних переваг у запобіганні рецидивам (ВР 0,75; 95% ДІ 0,48-1,17) [45].

Як зазначено вище, до терапії при рефрактерному венозному тромбозі можна додати антикоагулянти, однак слід враховувати ризик кровотечі при їх застосуванні у хворих на ХБ, оскільки аневризми артерій тісно пов'язані з ТГВ. При застосуванні антикоагулянтів необхідно проводити обстеження пацієнтів із метою виявлення аневризм. До того ж лікарі повинні мати на увазі ризик розвитку аневризми протягом курсу терапії, оскільки майже у всіх осіб із ХБ та аневризмами є ТГВ в анамнезі [45].

Лікування ураження серця при ХБ переважно емпіричне, спрямоване на зменшення активності васкуліту і базується на призначенні ГК, імуносупресивних препаратів та колхіцину [27, 29]. Окрім того, проводять стандартне лікування відповідно до патології серця [10, 19, 70]. Терапія уражень КА полягає у зменшенні симптомів і запобіганні подальшого ушкодження. Ремісія патології серця пов'язана із застосуванням ГК, імуносупресивних, антитромботичних засобів та колхіцину [27, 37, 89].

S. Hattori та S. Kawana проводили пульс-терапію метилпреднізолоном із наступним призначенням преднізолону при ураженні КА. Через три тижні така терапія привела до зменшення симптомів [48]. H. Chen et al. при лікуванні осіб із патологією КА призначали ГК, імуносупресивні препарати (циклофосфамід, талідомід, азатіоприн, метотрексат). Також пацієнти отримували аспірин, гепарин та варфарин (за високого ризику тромбозу), β-адреноблокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (хворі на ІМ). Після лікування (середній період спостереження – 15 місяців) ремісія мала місце у 78,9% хворих, а летальність становила 10,5% (внаслідок СН та раптової серцевої смерті) [19]. Інші автори вважають, що антитромботичну терапію при ураженні серця необхідно застосовувати з обережністю, враховуючи схильність хворих на ХБ до кровотеч, особливо при аневризмах легеневої артерії [27].

У літературі описаний рецидивний тромбоз КА при розвитку ІМ з елевацією сегмента ST у 39-річного чоловіка. Лише після встановлення діагнозу ХБ і 8-денної терапії ГК та колхіцином при виконанні КТ-ангіографії тромбів у КА не було виявлено [94].

При ІМ, окрім ГК та імуносупресивних препаратів, проводять терапію ІМ за сучасними стандартами (антитромбоцитарна терапія, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, статини тощо) [10, 70]. У літературі доступні дані щодо успішного тромболізису за відсутності можливості виконання первинного коронарного втручання (ПКВ), застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів IIb-IIIa [10].

При лікуванні внутрішньосерцевого тромбозу H. Wang et al. показали, що імуносупресивна терапія у комбінації з антикоагулянтами пов'язана з резолюцією тромба, а ремісія внутрішньосерцевого тромбозу асоційована із використанням ГК, імуносупресивних препаратів та антикоагулянтів у 83,3% випадків [101]. За даними дослідження G. Geri et al., у 8 з 10 випадків внутрішньосерцевий тромбоз регресував при лікуванні азатіоприном (n=7) або ГК (n=5). Потрібно зазначити, що ці пацієнти отримували також антикоагулянти [37].

Інтервенційне та хірургічне лікування

При патології ССС за наявності показань можна проводити інтервенційне та хірургічне лікування [62]. У літературі є дані про успішне проведення ПКВ з імплантацією стента при ІМ та ПКВ без стентування [31, 37]. Проте довгострокові результати після успішної ангіопластики чи імплантації стента залишаються нез'ясованими [92]. У деяких випадках при проведенні ПКВ спостерігали тенденцію до зростання частоти тромбозів стентів і рецидивів тромбозів під час тривалого спостереження [48]. Тому автори вважають за доцільне застосовувати імуносупресивну терапію разом з антитромботичними препаратами до та після ПКВ при ХБ для запобігання рецидиву чи загострення. У таких випадках найчастіше використовують ГК, колхіцин, азатіоприн та циклофосфамід [94]. Як альтернативу ПКВ можна проводити тромболітичну терапію у рекомендовані терміни при ІМ (за відсутності можливості проведення ПКВ) [10, 57]. F. Kosar et al. повідомили про успішний фібриноліз у пацієнта із ХБ [57].

У хворих на ХБ потрібно за можливості уникати хірургічного втручання при ураженні артерій у гострій фазі запалення через часті післяопераційні ускладнення, зокрема кровотечі, утворення аневризм, псевдоаневризм, рецидиви, тромбози [8, 13, 28, 32, 49, 74, 105]. ГК та імуносупресуспресивні препарати рекомендовано застосовувати до і після операції [62, 105]. Екстрені хірургічні втручання показані у випадках підозри на розрив аневризми або кровотечі [62]. Оперативне втручання може бути необхідним у разі рецидивного масивного внутрішньосерцевого тромбозу, незважаючи на фармакотерапію, або якщо він пов'язаний із СН [23]. Аневризми КА можуть потребувати хірургічного лікування при значних розмірах (більш як 20 мм), швидкому збільшенні розмірів та загрозі розриву, а також симптомах тяжкої рецидивної ішемії, що не піддається медикаментозному лікуванню [21, 89].

У ретроспективному дослідженні 32,6% хірургічних втручань у хворих на ХБ ускладнювалися дегісценцією рани, інфікуванням та оклюзією чи недостатністю трансплантата. Сукупна частота післяопераційних ускладнень становила 7,7% через три, 25,6% – шість, 33,3% – 12 та 35,9% –18 місяців. Післяопераційні ускладнення виникали частіше внаслідок тих операцій, які проводили у пацієнтів із позитивною пробою патергії (p<0,001), та при втручаннях на судинах порівняно із процедурами не на судинах (p<0,05). Однак застосування ГК разом з імуносупресивними препаратами значно знижувало частоту післяопераційних ускладнень порівняно із хворими, які отримували лише ГК, і тими, хто їх не приймав (p<0,05).

Багатофакторний аналіз показав, що позитивна реакція патергії (ВР 1,91; p<0,05) й операції, які не супроводжувалися лікуванням ГК та імуносупресивними препаратами (ВР 2,11; p<0,01), були незалежними факторами ризику виникнення післяопераційних ускладнень. Ці результати підтверджують необхідність проведення імуносупресивного лікування і після хірургічних втручань [74].

При клапанних вадах серця за показаннями рекомендоване оперативне втручання разом з імуносупресивною терапією. Післяопераційні ускладнення включали дисфункцію протезованого клапана, яка може потребувати повторного хірургічного втручання [86]. Y.J. Ha et al. повідомили, що пацієнти із ХБ, які перенесли протезування клапанів серця, мали часті хірургічні ускладнення та високий рівень післяопераційної смертності [39]. Однак є дані, за якими 35,7% осіб з ураженням ендокарда та розвитком клапанних вад серця перенесли протезування клапана без ускладнень [37].

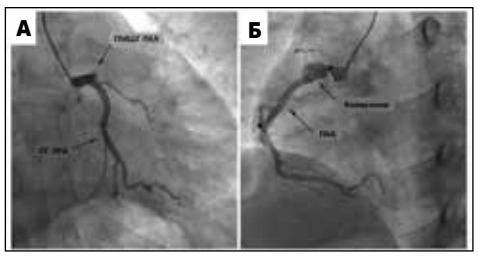


Рис. 2. Коронарографія хворого на ХБ: А – оклюзія (стрілка) проксимального сегмента ПМШГ ЛКА та інтактна огинаюча гілка ЛКА, Б – аневризма (стрілка) проксимального сегмента ПКА
Примітка: Адаптовано за H. Chen et al. [19].

Прогноз

Прогноз при ХБ залежить від типу і тяжкості ураження, а наслідки цього захворювання можуть бути несприятливими. Ураження слизових оболонок і шкіри бувають дуже виснажливими та погіршують якість життя пацієнта. Патологія очей може призводити до погіршення зору із ризиком його втрати, а нервової системи – до серйозних неврологічних наслідків [56]. Ураження очей, судин, нервової системи та шлунково-кишкового тракту пов'язане з гіршим прогнозом [45]. ХБ може корелювати із суттєвою захворюваністю (сліпота, фізичні вади, когнітивні порушення) і зростанням летальних випадків. Судинні прояви, такі як ураження легеневої артерії (смертність протягом трьох років становила 50%) та синдром Бадда – Кіарі є провідними причинами смерті з-поміж хворих на ХБ [27, 32, 86].

У чоловіків відзначають гірший прогноз; причина цього поки не зрозуміла, але, ймовірно, пов'язана з дією естрогенів [30, 79]. В експериментальному дослідженні на щурах з ендотоксин-індукованим увеїтом, подібним до такого при ХБ, клітинна інфільтрація була виразнішою у щурів-самців, ніж самок, в яких після овариоектомії спостерігали посилення запалення. Лікування 17-бета-естрадіолом сприяло значному зменшенню запалення у щурів-самців та щурів-самок із видаленими яєчниками [67].

Незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування, ураження ССС асоційоване із більшою захворюваністю та смертністю [89]. Наявність внутрішньосерцевого тромбозу пов'язана з гіршим прогнозом, але застосування імуносупресивних препаратів покращує прогноз таких хворих [68, 86]. За даними C. Darie et al., річна летальність пацієнтів при ХБ становить 2-4%. Найпоширенішими причинами смерті є розриви аневризм судин і перфорації виразок кишечника. Аневризми легеневої артерії та синдром Бадда – Кіарі корелюють із вищими показниками смертності. Загалом виживаність хворих на ХБ і патологію серця нижча, ніж у таких без неї [23].

За результатами роботи D. Saadoun et al., смертність хворих за 1 і 5 років склала 1,2 та 3,3% відповідно. Загальна летальність становила 5% після 7,7 року спостереження. Основними причинами смерті були патологія судин великого калібру (переважно аневризми артерій та синдром Бадда – Кіарі) (43,9%), онкологічні захворювання (14,6%), ураження центральної нервової системи (12,2%) та сепсис (12,2%). При проведенні багатофакторного аналізу виявлено, що чоловіча стать (ВР 4,94; 95% ДІ 1,53-16,43), ураження артерій (ВР 2,51; 95% ДІ 1,07-5,90) і часті загострення (ВР 2,37, 95% ДІ 1,09-5,14) незалежно пов'язані з ризиком смерті [80]. Багатофакторний аналіз пошкодження вен (ВШ 0,29; 95% ДІ 0,08-1,11) та оклюзійних уражень артерій (ВШ 0,13; 95% ДІ, 0,01-1,25) показав, що вони негативно асоційовані з повною ремісією. Хворі з оклюзією артерій у сім разів рідше повністю відповідали на призначену терапію, а з патологією артерій лише 38,6% досягли цілковитої ремісії [79].

Довгостроковий прогноз в осіб з ураженням артерій гірший, особливо у випадках з оклюзійними ушкодженнями та патологією вен. Виживаність значно нижча у хворих на ХБ з ураженням артерій, ніж без нього (p<0,0001) (рис. 3). Виживаність за 5, 10, 15 і 20 років у пацієнтів із ХБ та ураженням артерій порівняно із хворими без нього становила 90 *vs* 98%, 86 *vs* 95%, 84 *vs* 94% та 73 *vs* 89% відповідно. Призначення імуносупресивних препаратів покращувало прогноз таких хворих: мало місце різке зниження щорічної частоти артеріальних подій після їх застосування [79].

Згідно з результатами роботи H.S. Ahn et al., хворі на ХБ (рис. 4) мають нижчу виживаність при ІМ, інсульті та вищий ризик смерті від усіх причин (ВШ 1,82; 95% ДІ 1,40-2,37) порівняно з контрольною групою [3].

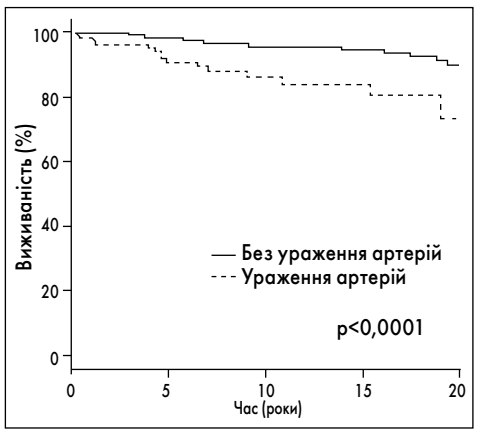


Рис. 3. Крива Каплана – Мейєра виживаності хворих на ХБ з/без ураження артерій
Примітка: Адаптовано за D. Saadoun et al. [79].

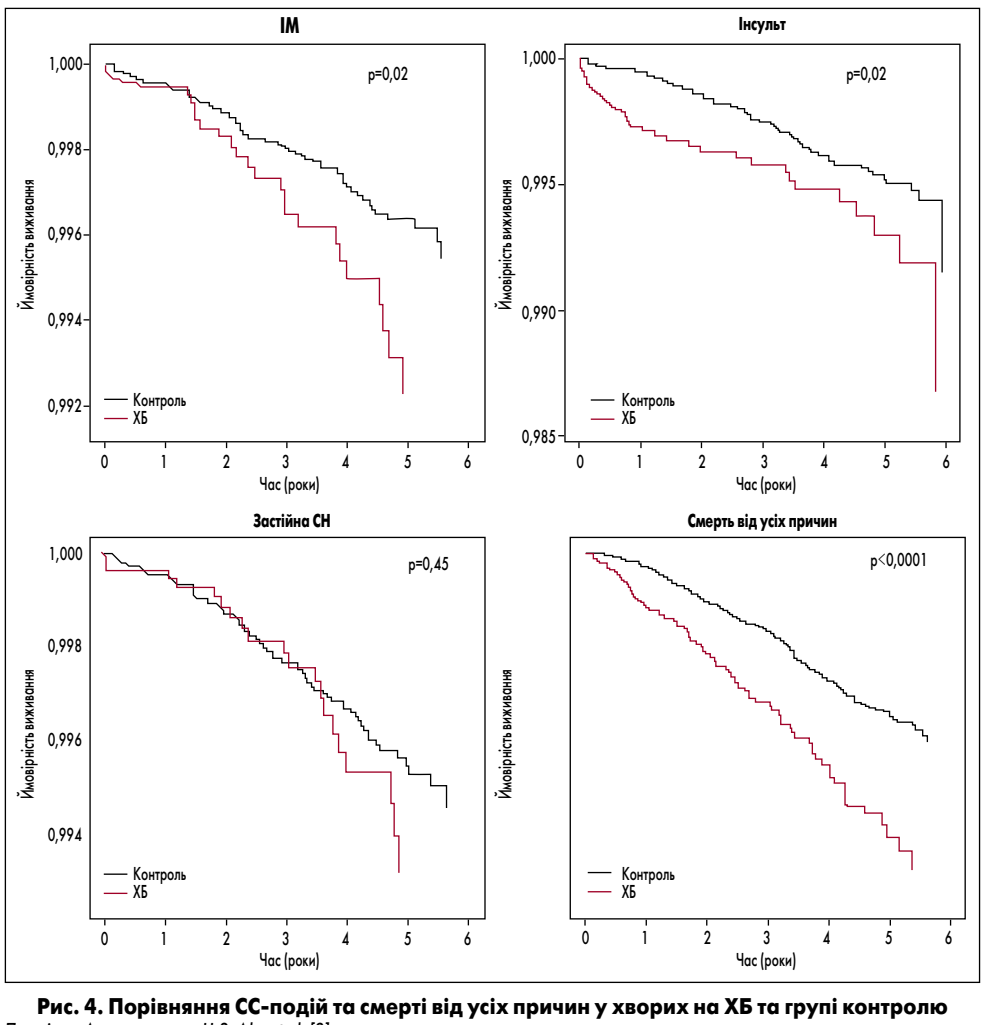


Рис. 4. Порівняння СС-подій та смерті від усіх причин у хворих на ХБ та групі контролю
Примітка: Адаптовано за H.S. Ahn et al. [3].

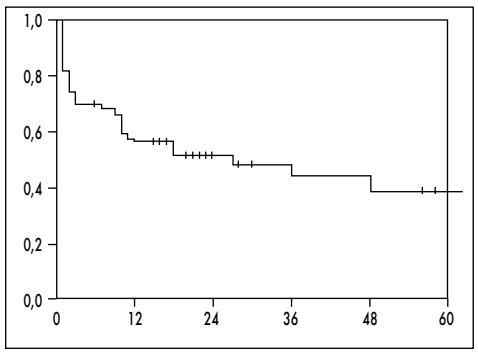


Рис. 5. Кумулятивна виживаність хворих на ХБ з аневризмами ЛА
Примітка: Адаптовано за O. Uzun et al. [96].

V. Hamuryudan et al. показали, що 5-річна виживаність хворих з аневризмами легеневої артерії становила 80% [42]. За даними роботи O. Uzun et al., кумулятивна 1- і 5-річна виживаність осіб з аневризмами легеневої артерії була 57 і 39% відповідно (рис. 5) [96].

Висновки

Таким чином, ХБ – це захворювання, для якого притаманне ураження багатьох органів і систем, а своєчасна діагностика та призначення відповідного лікування мають велике значення. При ХБ страждають судини будь-якого калібру і типу (вени, артерії, капіляри). Для цього захворювання характерна тріада: афтозний стоматит, виразки слизових оболонок і шкіри статевих органів, пошкодження очей у вигляді увеїту або іридоциклиту. Патологія серця при ХБ включає перикардит, міокардит, внутрішньосерцевий тромбоз, ендоміокардіальний фіброз, ендокардит із недостатністю клапанів серця, ураження коронарних артерій із розвитком стенокардії, ІМ, безбольової ішемії міокарда, аневризми серця і синуса Вальсальви, порушення ритму та провідності серця.

Сімейні лікарі, кардіологи, ревматологи мають пам'ятати про ураження ССС у хворих на ХБ і потенційні ризики для їхнього життя, особливо за розвитку аневризм судин, та призначити необхідне обстеження для своєчасної діагностики й терапії. До того ж у літературі описані випадки ХБ, при яких першими проявами захворювання були симптоми патології серця. Прогноз пацієнтів із ХБ та ураженням серця гірший, ніж при патології інших органів, але відповідне лікування покращує прогноз хворих.

Література

1. Abdo M., Alkemary A., El Mallah R. What is the impact of traditional risk factors for vascular affection on Behcet's disease vascular involvement: a retrospective cohort study // Egypt Rheumatol Rehabil. – 2019. – 46. – P. 257-261.
2. Gemici T., Leila A., Feten F. et al. Cardiac involvement in Behcet's disease // Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. – 2015. – Vol. 7. – P. 44-57.
3. Ahn H.S., Lee D., Lee S.Y. et al. Increased cardiovascular risk and all-cause death in patients with Behçet's disease: a nationwide population-based dynamic cohort study // J Rheumatol, 2019; pii: jrheum.190408.
4. Akdeniz N., Elmas Ö.F., Karada A.S. Behçet syndrome: A great imitator // Clin Dermatol. – 2019. – 37 (3). – P. 227-239.
5. Aksu T., Tufekcioglu O. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: Four new cases and a comprehensive literature review // Rheumatol Int. – 2015. – 35. – P. 1269-1279.
6. Al-Izzi M., El Bur M., Arif M. A diagnosis not to be missed: Behcet's disease as a cause of dilated cardiomyopathy in a young Arab male patient // Int J Rheum Dis. – 2010. – 13. – P. 97-99.
7. Altenburg A., Davatchi F., Sadeghi B. et al. Update of demographic data of Adamantiades-Behçet disease patients in Germany with focus on juvenile vs. adult onset and Turkish vs. German descent. 16th International Conference on Behcet's Disease, 18-20 September 2014, Paris, France, P. 36.
8. Arnáiz-García M.E., Sarralde-Aguayo J.A., Arnáiz J., Arnáiz-García A.M. Aneurisma gigante de arteria coronaria descendente anterior/Giant aneurysm of the left anterior descending coronary artery // Archivos de cardiología de México. – 2018. – 88 (3). – P. 230-231.
9. Ayari J., Mourali M.S., Farhati A., Mechmeche R. Left main coronary artery thrombosis revealing angio-Behçet syndrome // Egypt J Intern Med. – 2014. – 26 (2). – P. 88-90.
10. Bang D., Lee J.H., Lee E.S. et al. Epidemiologic and Clinical Survey of Behcet's Disease in Korea: the First Multicenter Study // J Korean Med Sci. – 2001. – 16. – P. 615-618.
11. Bang D., Oh S., Lee K.-H. et al. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea // J Korean Med Sci. – 2003. – 18 (2). – P. 231-235.

Повний список літератури знаходиться в редакції

Такий різний остеопороз: як правильно підібрати лікування?

Існує думка, що остеопороз є добре вивченим захворюванням, яке має чіткий характер і прогнозований перебіг. Та чи це дійсно так? Важливі питання діагностики й терапії остеопорозу були розглянуті цьогоріч навесні в межах визначних медичних заходів. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповідей провідних вітчизняних фахівців.

Клінічна картина остеопорозу, діагностика та рекомендації з лікування

Наталія Вікторівна Григор'єва, д. мед. н., професорка, провідна наукова співробітниця ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), виступила із доповіддю на тему остеопорозу в межах НПК «Травневі ревмодні» у Києві. Спершу вона нагадала слухачам класифікацію системного остеопорозу. Так, первинний остеопороз розподіляють на ідіопатичний ювенільний та у середньому віці, інволюційний 1-го (постменопаузний) і 2-го типу (сенільний). Вторинні форми зазвичай класифікують відповідно до таких причин:

- прийом лікарських засобів (як-то гепарин, гормони щитовидної залози, агоністи гонадотропін-рилізинг-гормону, карбамазепін тощо);
- ендокринні порушення (гіпертиреоз, гіперкортицизм, цукровий діабет, гіпогонадизм, гіперпаратиреоз, захворювання гіпофіза тощо);
- хвороби органів травлення (гастроектомія, запальні захворювання кишечника, синдром мальабсорбції, ураження гепатобіліарної системи тощо);
- захворювання крові (лейкоз, лімфоми, системний мастоцитоз, мієломна хвороба, талассемія, анемії, хвороба Гоше тощо);
- патології сполучної тканини (недосконалий остеогенез, синдроми Елерса – Данлоса, Марфана, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак тощо);
- захворювання нирок (хронічна ниркова недостатність, нирковий канальцевий ацидоз, синдром Фанконі тощо);
- різне (вагітність і лактація, іммобілізація, зловживання алкоголем, нервово-психічна анорексія, гіперфосфатемія, злоякісні новоутворення, сімейна вегетативна дисфункція тощо).

Отже, остеопороз є різним за походженням, і механізми його формування за специфікою відрізняються. Шаблонні підходи до лікування остеопорозу неприпустимі – лише індивідуальний підхід забезпечить ефективне ведення таких пацієнтів. Препарати для терапії остеопорозу по-різному впливають на темпи формування і руйнування кісткової тканини.

Діагноз остеопорозу встановлюють, зокрема, на підставі даних двох діагностичних інструментів. Першим є рентгенівська денситометрія, або подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія – «золотий стандарт» для визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Наприклад, відповідно до класифікації ВООЗ, остеопороз діагностують у жінок у постменопаузі та чоловіків старше 50 років, якщо показник Т поперекового відділу хребта, стегнової кістки становить -2,5 або менше сигмальних відхилення (SD). Для молодих пацієнтів слід керуватись значеннями показника Z, що особливо важливо у дітей. Показник Z -2,0 чи менше SD визначається як «нижчий за очікуваний діапазон у даному віці». Значення Z більш ніж -2,0 SD характеризують «у межах очікуваного діапазону для даного віку».

Варто зважати на те, що остеопороз не може бути діагностований у чоловіків віком молодше 50 років лише на підставі показника МЩКТ. Однак ці діагностичні критерії ВООЗ застосовують для жінок у клімактеричному періоді.

Другим інструментом для оцінки ризику остеопоротичних переломів, що широко впроваджується наразі у медичну практику, є опитувальник FRAX.

Важливо пам'ятати, що сьогодні, відповідно до настанови Міжнародної асоціації з клінічної денситометрії (ISCD, 2019), замість терміну «остеопенія» рекомендовано вживати терміни «низька щільність кісткової тканини» або «низька кісткова маса». Особи з низькою кістковою масою не обов'язково мають високий ризик перелому.

Показаннями для фармакотерапії остеопорозу є:

1. Остеопороз, який діагностовано на підставі даних рентгенівської денситометрії: це показник Т -2,5 чи Z -2,0 (за наявності захворювання, що впливає на метаболізм кісткової тканини).
2. Малотравматичний перелом тіл хребців чи стегнової кістки.
3. Високий ризик переломів (за FRAX) і низька МЩКТ.

Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, бісфосфонати (БФ) є препаратами першої лінії при лікуванні системного, постменопаузального та глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу (ACR, 2017; SIGN, 2015 та ін.). У пацієнтів із легким або помірним ризиком терапію слід починати із пероральних БФ, а за високого – розглянути ін'єкційні форми. На сьогодні БФ мають найбільшу доказову базу в лікуванні остеопорозу.

Відповідно до результатів дослідження H. Fleisch (2002), найактивнішим препаратом групи БФ наразі є золедронат (золедронова кислота) (рисунок). У межах 9-річного міжнародного рандомізованого подвійного сліпого випробування HORIZON-PFT було продемонстроване достовірне скорочення кількості переломів на тлі тривалої терапії золедронатом (Black et al., 2012).

Тривалість терапії остеопорозу залежить від ступеня ризику переломів. За низького ризику рекомендована тривалість лікування становить 0-2 роки з можливістю терапевтичних канікул, середнього – 3-4 роки, високого – 5 років безперервного використання препаратів. Алгоритм ведення хворих на остеопороз при довготривалому лікуванні наведений у таблиці 1.

Н.В. Григор'єва зазначила, що при лікуванні пацієнтів з остеопорозом необхідно приймати щонайменше 1000 мг/добу кальцію та 800 МО вітаміну D. У разі дотримання цих рекомендацій можна очікувати на дієву профілактику чи терапію остеопорозу. Так, за словами спікерки, дефіцит вітаміну D негативно впливає на ефективність призначених препаратів. У разі недостатності вітаміну D 80% терапії не матиме користі.

Потрібно чітко розуміти, що не будь-яке зниження МЩКТ є остеопорозом; особливо це характерно для молодих пацієнтів. Низька МЩКТ може спостерігатися за різних форм остеомаляції (при недосконалому остеогенезі та інших захворюваннях сполучної тканини, хронічних патологіях нирок із порушенням мінерального обміну та нирковими остеодистрофіями, інших рідкісних нозологіях). Остеомаляція і остеопороз однаково проявляються на рентгенівській денситометрії, зокрема, зниженням МЩКТ. Проте остеомаляція та остеопороз – абсолютно різні захворювання, і підходи до їх лікування мають бути індивідуальними. Так, при остеопорозі препарати БФ рекомендовані, а при остеомаляції – протипоказані.

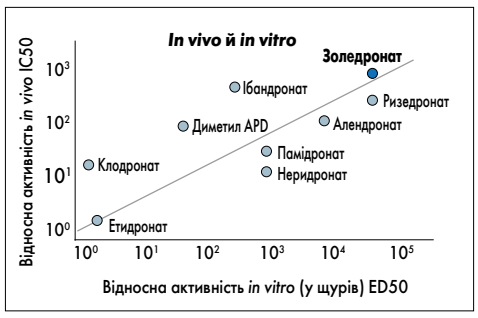


Рисунок. Відносна активність бісфосфонатів
Примітка: Адаптовано за H. Fleisch et al., 2002.

Табл. 1. **Алгоритм ведення хворих на остеопороз при довготривалому лікуванні**

	Низький	Середній	Високий
Тривалість лікування остеопорозу	0-2 роки	3-4 роки	≥5 років
Ризик перелому на момент оцінки	Низький	Середній	Високий
МЩКТ	Норма	Остеопенія	Остеопороз
Переломи в анамнезі	Ні		Так
Переломи під час лікування			Так
Ca/D	Так	Так	Так
Можливість медикаментозних канікул	Так	Можливо	Ні

Табл. 2. **Резюме доказів щодо зниження ризику переломів за допомогою фармакологічних препаратів**

Препарат	Зниження ризику переломів		
	вертебральні	невертебральні	стегнові
Абалопаратид Алендронат	Так Так	Так Так	Ефект відсутній[1] Так
Кальцитонін	Так	Ефект відсутній[1]	Ефект відсутній[1]
Деносумаб	Так	Так	Так
Ібандронат	Так	Ефект відсутній[1]	Ефект відсутній[1]
Ралоксифен	Так	Ефект відсутній[1]	Ефект відсутній[1]
Ризедронат Ромозозумаб	Так Так	Так[2]	Так[2]
Терипаратид	Так	Так	Ефект відсутній[1]
Золедронат	Так	Так	Так

Примітки: [1] Відсутність очевидного ефекту слід розглядати в контексті того, що дослідження, можливо, не мали достатньої потужності. [2] В обох дослідженнях було показано зменшення клінічних переломів. Зменшення невертебральних та стегнових переломів спостерігалося на 24-му місяці у пацієнтів, які отримували ромозозумаб упродовж 12 місяців, а потім алендронат 12 місяців порівняно з тими, хто приймав алендронат 24 місяці.
Адаптовано за P.M. Camacho et al., 2020.

Переваги золедронової кислоти (5 мг):

- найпотужніший препарат серед БФ;
- рекомендована для зниження ризику вертебральних і невертебральних переломів (табл. 2);
- зниження показника загальної смертності (на 28%);
- рекомендована як для жінок, так і чоловіків;
- доведена ефективність при різних видах системного остеопорозу (постменопаузальний, глюкокортикоїд-індукований, вторинний);
- високий комплаєнс;
- одноразове застосування на рік.

Професорка зауважила, що у пацієнтів, які отримують лікування золедроновою кислотою (препаратом **Золеум**) у дозі 5 мг, відзначено хороші показники приросту МЩКТ і задовільну безпеку застосування.

Остеопороз – алгоритм дій

Єлизавета Давидівна Єгудіна, д. мед. н., професорка (Клініка сучасної ревматології, м. Київ) провела вебінар на тему «Остеопороз – алгоритм дій». Вона звернула увагу авдиторії на глюкокортикоїд (ГК)-індукований остеопороз. Лекторка зазначила, що це найчастіша форма вторинного остеопорозу, що розвивається при хронічних неінфекційних захворюваннях, за яких спочатку підвищується рівень прозапальних цитокінів (ревматичні патології, запальні захворювання кишечника, бронхіальна астма), у чоловіків і жінок будь-якого віку.

Варто підкреслити, що у 50% пацієнтів, які отримували довгострокову терапію глюкокортикоїдами (ГК), розвиваються переломи кісток або аваскулярні некрози. Також тривале застосування ГК призводить до втрати кісткової маси, особливо в перші 3-6 місяців лікування.

У рекомендаціях щодо ведення пацієнтів із ГК-індукованим остеопорозом вказано, що впродовж перших трьох місяців від початку терапії ГК у дозі більш ніж 2,5 мг проводять рентгенівську денситометрію. Це дослідження слід виконувати щорічно, незалежно від віку пацієнтів, із метою визначення МЩКТ (Compston, 2018).

Підхід до ведення пацієнтів із ризиком переломів має бути індивідуальним. Однак для збереження базового нормального функціонування кісток усі особи віком від 50 років мають отримувати кальцій по 1200 мг/добу та вітамін D у дозі 800-2000 МО (20-50 мкг/добу). Також щодня слід дотримуватися фізичної активності. Відомо, що силові вправи, які підтримують м'язовий тонус, сприяють підвищенню щільності кісткової тканини.

Є.Д. Єгудіна навела фактори ризику переломів для пацієнтів, які отримують ГК:

1. Пов'язані з використанням ГК:
- висока добова доза (>7,5 мг/добу преднізолону);
- накопичувальна доза >5 г;
- поточне або нещодавнє (<3 місяців) застосування ГК;
- ГК-асоційована міопатія, яка підвищує ризик падінь;
- ГК-асоційований гіпогонадизм.

2. Пов'язані з основним станом:
- ревматоїдний артрит;
- анкілозувальний спондиліт;
- запальні захворювання кишечника, жовчовивідних шляхів;
- цироз печінки.

3. Пов'язані з ризиком розвитку остеопорозу:
- вік >55 років;
- біла раса;
- жіноча стать;
- менопауза;
- куріння;
- надмірне вживання алкоголю;
- МЩКТ за показником Т менш ніж -1,5;
- високий ризик падінь;
- ендокринні розлади;
- гіпогонадизм;
- гіпер- або гіпопаратиреоз;
- мальабсорція;
- індекс маси тіла <18,5;
- попередні переломи в анамнезі.

Чим вища доза ГК при ГК-індукованому остеопорозі, тим більша ймовірність переломів. Можуть виникати переломи різних локалізацій, але найчастіше – вертебральні. У пацієнтів із ГК-індукованим остеопорозом переломи хребців нерідко мають безсимптомний характер, вчасно не діагностуються та можуть виникати, наприклад, на тлі кашлю чи чхання (Buckley, Humphrey, 2018).

Розподіл пацієнтів за групами, які потребують діагностики остеопорозу залежно від дози і тривалості лікування ГК, за рекомендаціями Американського коледжу кардіології (ACR), Європейської протиревматичної ліги (EULAR), Міжнародного фонду остеопорозу (IOF) та Британської групи експертів з остеопорозу (NOGG) наведено у таблиці 3.

Показання для антиостеопоротичного лікування БФ у пацієнтів на терапії (≥3 місяців) пероральними ГК у дозі >2,5 мг (ACR, 2017):

1. Пацієнти віком до 40 років:
- остеопоротичні переломи в анамнезі;
- які продовжують лікування ГК (>6 місяців у дозі більш ніж 7,5 мг/добу) і нижчий за -3 Z-критерій рентгенівської денситометрії;
- втрата кісткової тканини >10% на рік та використання преднізолону більш як 7,5 мг/добу.

2. Пацієнти віком від 30 років:
- ті, що отримують лікування ГК у дуже високих дозах (початкова доза преднізолону – 30 мг/добу або сукупна річна доза >5 г).

3. Пацієнти віком від 40 років:
- остеопоротичні переломи в анамнезі;
- Т-критерій менш ніж -2,5;
- високий/помірний ризик переломів за FRAX.

Слід зазначити, що Управління із контролю за якістю продуктів та медикаментів США (FDA) 2018 р. серед препаратів для лікування ГК-індукованого остеопорозу затвердило золедронат.

Професорка представила до уваги слухачів висновки, які було зроблено за результатами систематичного огляду C.S. Allen et al. (2016) 27 рандомізованих клінічних досліджень, що включали 3075 пацієнтів із ГК-індукованим остеопорозом. Так, існують докази високої достовірності, що БФ є корисними для зниження ризику переломів хребців, середньої достовірності – що препарати ефективні для профілактики та лікування ГК-індукованої втрати МЩКТ як поперекового відділу хребта, так і шийки стегна, а також низької, що БФ можуть асоціюватися з серйозними побічними явищами.

Золедронова кислота чинить значно сприятливіший вплив на МЩКТ порівняно із плацебо, а частота побічних ефектів (найпоширеніші – гіпертермія та скелетно-м'язовий біль) є зіставною (Serefoglu, Tandogdu, 2010).

У дослідженні P. Hadji et al. (2012) взяли участь 602 жінки з остеопорозом, які отримували пероральні (n=194) чи парентеральні (n=408) форми золедронової кислоти. За отриманими даними, 80,9% учасниць мали бажання продовжити терапію даним препаратом, а 42,9% – змінити лікування алендронатом на золедронову кислоту. Таким чином, золедронова кислота – це зручне лікування остеопорозу.

Терапія остеопорозу, зокрема ГК-індукованого, золедроновою кислотою є ефективною і безпечною порівняно з іншими БФ та плацебо. Сьогодні для українських пацієнтів доступний **Золеум** – генерик оригінального препарату золедронової кислоти від компанії Ananta Medicare. Золеум робить терапію остеопорозу більш доступною та зручною.

Підготувала ***Людмила Тепла***

Табл. 3. **Пацієнти, які потребують діагностики остеопорозу залежно від дози і тривалості лікування ГК**

ACR	EULAR	IOF	NOGG
Всі дорослі, які застосовують ≥2,5 мг преднізону щодня >3 місяців	Всі дорослі, які застосовують будь-яку дозу преднізону щодня >3 місяців	Будь-який дорослий із попереднім переломом, що має вік ≥70 років або застосовує ≥7,5 мг/добу преднізону 3 місяці	Всі дорослі, які застосовують будь-яку дозу преднізону щодня >3 місяців

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Виявлений зв'язок між COVID-19 та ураженням мозку, подібним до хвороби Альцгеймера

Хоча неврологічні проблеми є частими симптомами серед хворих на довготривалий COVID-19, основні механізми розвитку цих порушень переважно невідомі. У новому дослідженні, проведеному на базі клініки Клівленда (Огайо, США), можливо, мимоволі вчені знайшли відповідь.

У роботі, результати якої були опубліковані цьогоріч у червні в журналі Alzheimer's Research & Therapy, науковці застосовували технологію штучного інтелекту для порівняння наявних наборів даних пацієнтів із COVID-19 та хворобою Альцгеймера (ХА).

Хоча дослідники не знайшли доказів, що вірус безпосередньо інфікує мозок, вони виявили тісні взаємозв'язки між SARS-CoV-2 та генами/білками, пов'язаними із ХА, а також кількома іншими неврологічними захворюваннями. Згодом вони оцінили потенційну кореляцію між COVID-19 та двома ознаками ХА, як-от нейрозапалення та мікросудинна травма мозку.

Як розповів провідний автор дослідження, співробітник Інституту геномної медицини клініки Клівленда, д. мед. н. Feixiong Cheng, було виявлено, що при інфекції SARS-CoV-2 маркери ХА, причетні до запалення головного мозку, суттєво видозмінюються, і деякі фактори вірусного входу сильно виражені у клітинах гематоенцефалічного бар'єра. Ці висновки вказують на те, що вірус може впливати на кілька генів або шляхів, що беруть участь у нейрозапаленні та мікросудинних ушкодженнях мозку. Своєю чергою це може призвести до когнітивних порушень, подібних до ХА. Наразі доктор Cheng і команда проводять дослідження, спрямовані на виявлення вимірюваних біомаркерів та потенційних нових терапевтичних цілей щодо неврологічних проблем, пов'язаних із COVID-19.

За словами Feixiong Cheng, визначення взаємозв'язку COVID-19 та неврологічних проблем буде критично важливим для розробки ефективних профілактичних та терапевтичних стратегій із метою подолання сплеску нейрокогнітивних порушень, з якими очікується стикнутися в майбутньому.

За матеріалами www.beckershospitalreview.com

Інсульт внаслідок оклюзії великих судин пов'язаний із вакциною AstraZeneca проти COVID-19

Перші випадки інсультів внаслідок оклюзії великих судин, потенційно пов'язаних із вакциною AstraZeneca проти COVID-19, були описані у Великій Британії. Три випадки (один з яких був фатальним) трапились у двох жінок та одного чоловіка віком 30-40 років і були спричинені оклюзією сонної та середньої мозкової артерії. У двох із трьох пацієнтів діагностований тромбоз судин ворітної та мозкової венозних систем. У всіх трьох хворих мали місце надзвичайно низький рівень тромбоцитів, підтверджені антитіла до тромбоцитарного фактора 4 (PF4) та підвищений рівень D-димеру. Перелічені клінічні ознаки є характерними для вакцин-індукованої імунної тромботичної тромбоцитопенії (VITT), асоційованої з вакциною проти COVID-19 від AstraZeneca.

Дані клінічні випадки детально описані у виданні Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2021 р. David Werring, провідний автор публікації, професор клінічної неврології Центру досліджень інсульту Лондонського університету (Велика Британія) прокоментував, що це перші докладні звіти про інсульт внаслідок оклюзії великих судин, що, як вважають, був викликаний VITT після щеплення від COVID-19 вакциною AstraZeneca, хоча інсульт вже згадувався раніше у даних щодо VITT. При VITT частіше спостерігається інсульт, спричинений венозним тромбозом; описані випадки демонструють, що VITT також може призвести до інсульту на тлі артеріального тромбозу.

У хворих на ішемічний інсульт, особливо молодшого віку та тих, які протягом останнього місяця були щеплені від COVID-19 вакциною AstraZeneca, клініцисти повинні розглядати VITT як можливу причину розвитку захворювання. Адже при даному патологічному стані необхідне специфічне лікування. Автори статті зазначають, що молодих пацієнтів з ішемічним інсультом після отримання вакцини AstraZeneca необхідно терміново обстежити на наявність VITT, а саме визначити кількість тромбоцитів, рівень D-димеру, фібриногену та наявність антитіл до PF4. До лікування таких хворих слід залучати мультидисциплінарну команду, зокрема гематологів, неврологів, нейрохірургів, нейрорадіологів, із метою швидкого доступу до необхідних методів терапії. Вони включають введення внутрішньовенного імуноглобуліну, метилпреднізолону, проведення плазмаферезу та застосування негепаринових або прямих пероральних антикоагулянтів.

Професор зазначив, що ці звіти не додають даних до визначення співвідношення загального ризику/користі вакцини, оскільки вони описують лише три випадки. Хоча VITT є дуже серйозним патологічним станом, перевага вакцини все ще перевищує ризики. Приблизно у 40% пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, діагностують певний вид тромбозу, а орієнтовно 1,5% мають ішемічний інсульт. Своєю чергою, за останніми даними, отриманими у Великій Британії, кількість випадків VITT, що асоційована з вакциною AstraZeneca, становить від 1 на 50 тис. до 1 на 100 тис. щеплень.

За матеріалами www.medscape.com

Функціональні проби: звертаємося до підручника

Редакція медичної газети «Здоров'я України», тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» продовжує знайомити наших читачів із ґрунтовним і детальним підручником «Функціональна діагностика» за редакцією д. мед. н., професора О.Й. Жарінова, д. мед. н., професора Ю.А. Іваніва та к. мед. н., доцента В.О. Куця. Пропонуємо до вашої уваги розділ «Функціональні проби» II частини «Функціональні проби. Амбулаторне моніторування ЕКГ і артеріального тиску».

О.Й. Жарінов

Ю.А. Іванів

В.О. Куць

Проби з дозованим фізичним навантаженням

Навантажувальні проби (НП) – поширений і доступний метод діагностики та обстеження пацієнтів із серцево-судинною патологією. Ще 1929 р. Master і Oppenheimer розробили стандартизований протокол навантаження для оцінки функціонального стану пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Протягом наступних десятиліть вивчали механізми зміщення сегмента ST, впливу позиції електродів на зміни електрокардіограми (ЕКГ), розробляли нові протоколи навантаження, визначали діагностичне і прогностичне значення результатів НП при різних серцево-судинних захворюваннях.

Після впровадження коронарної ангіографії стало очевидно, що діагностика ішемії на основі виявлення депресії сегмента ST має певні обмеження, особливо в популяціях хворих із низькою поширеністю ІХС. Проте, незважаючи на бурхливий розвиток методів ангіографічної діагностики ІХС та неінвазивних методів візуалізації серця, НП залишаються одними з найбільш доступних варіантів скринінгового обстеження та діагностики ІХС, стратифікації ризику, оцінки функціонального стану пацієнтів і ефективності антиішемічної терапії.

Основи фізіології навантаження

Навантаження – фізіологічний стрес, здатний виявити порушення з боку серцево-судинної системи (ССС), яких немає у спокої. З огляду на це, навантаження можна застосовувати для оцінки функціонального стану системи кровообігу.

Як навантаження для ССС використовують три види скорочення м'язів:

- ізотонічне (динамічне, або рухоме);
- ізометричне (статичне);
- резистентне (комбінація ізометричного та ізотонічного).

Під ізотонічним навантаженням розуміють скорочення м'язів, наслідком якого є рух. У такому разі виникає об'ємне навантаження лівого шлунночка (ЛШ). Ізометричне навантаження – скорочення м'язів без руху (наприклад, стискання руки), яке зумовлює навантаження ЛШ тиском. Серцевий викид у цьому випадку зростає менше, ніж при ізотонічному навантаженні, через обмеження м'язового кровотоку. Резистентне навантаження поєднує риси ізометричного та ізотонічного (наприклад, заняття важкою атлетикою).

Під час ранніх фаз ізотонічного навантаження у вертикальному положенні спостерігається зростання серцевого викиду, яке реалізується насамперед через підвищення ударного об'єму внаслідок механізму Франка – Старлінга. У пізніших фазах навантаження основним механізмом зростання серцевого викиду є підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). У здорових осіб протягом кількох хвилин після початку навантаження досягається стабільний стан; після цього ЧСС, серцевий викид, рівень артеріального тиску (АТ) та вентиляція легень підтримуються на відносно незмінному рівні.

При тяжкому навантаженні потік симпатичної імпульсації досягає максимуму, а парасимпатична стимуляція різко знижується. Це призводить до системної вазоконстрикції, яка не охоплює судини м'язів, церебрального і коронарного басейнів. При продовженні навантаження збільшується об'єм кровотоку в скелетних м'язах, суттєво зростає споживання кисню, зменшується загальний периферичний опір, підвищуються рівні систолічного (САТ), середнього гемодинамічного і пульсового АТ. Рівень діастолічного АТ (ДАТ) може залишитися незміненим або незначно зменшитися (Амосов, Бендет, 1989).

Під час виразного навантаження у вертикальному положенні серцевий викид може збільшитися у 4-6 разів порівняно з вихідним. Особливістю легеневого судинного русла є відсутність значного підвищення тиску в легеневій артерії при істотному збільшенні серцевого викиду. Після припинення навантаження стан гемодинаміки повертається до вихідного протягом 6-10 хв. Відновлення показників гемодинаміки може сповільнюватися в детренованих осіб або при певних патологічних станах.

Споживання кисню при навантаженні

Під час виконання НП споживання кисню швидко зростає і стабілізується після другої хвилини кожного етапу навантаження, до досягнення дихального порогу. Максимальне споживання кисню (VO_2max) – найбільша кількість кисню, яку обстежуваний може спожити під час виконання динамічного навантаження із залученням великої частини м'язів. Цей показник розглядається як об'єктивний параметр стану ССС та толерантності до навантаження. Показник VO_2max відображає кількість кисню, який транспортується і використовується у клітинному метаболізмі. На показник VO_2max впливають вік, стать, фізична тренованість, спадковий фактор, стан ССС.

Споживання кисню під час навантаження зручно оцінювати в метаболічних еквівалентах (МЕТ) як відношення до потреби в кисні у стані спокою. Кількість МЕТ відповідає відношенню VO_2 (у мл/хв) до добутку маси тіла (в кг) на 3,5. Число 3,5 відповідає загальновизнаній величині споживання кисню у спокої, вираженій у мілілітрах кисню на кілограм маси тіла за хвилину. Один МЕТ приблизно відповідає 3,5 мл/хв/кг, або 1,2 калорії за хвилину. Виконане навантаження 5 МЕТ означає, що на висоті навантаження пацієнт споживав у п'ять разів більше кисню, ніж у спокої (Липовецький, 1985).

Після НП рівні споживання кисню, встановлені для кожної сходинки навантаження, можна перевести у вати:

$$ППН\ (Вт) = [VO_2max\ (МЕТ) \times маса\ тіла\ (кг) - 90] / 3{,}44,$$

де ППН – порогова потужність навантаження.

Найвищим є рівень VO_2max у віці від 15 до 30 років. Із часом він поступово знижується. У 60 років середній показник у чоловіків становить приблизно дві третини від такого у 20 років. Зменшення VO_2max у середньому відбувається зі швидкістю 8-10% за кожні 10 років. У жінок даний показник нижчий, ніж у чоловіків. Це зумовлено меншою масою м'язів, нижчим рівнем гемоглобіну, об'єму крові, що циркулює, та серцевого викиду.

VO_2max істотно залежить від звичайного рівня фізичної активності обстежуваного. Зокрема, після тритижневого перебування в умовах ліжкового режиму показник у здорових чоловіків зменшується на 25%. У молодих чоловіків із помірною фізичною активністю VO_2max становить приблизно 12 МЕТ, а у спортсменів, які виконують тривалі аеробні тренування (біг на довгі дистанції), він може зростати до 18-24 МЕТ (60-85 мл/кг/хв). Показник знижується при різних серцево-судинних хворобах.

VO_2max еквівалентний добутку максимальних серцевого викиду і артеріовенозної різниці за киснем. Оскільки серцевий викид дорівнює добутку ударного об'єму і ЧСС, а можливості зростання ударного об'єму обмежені, подальше зростання споживання кисню залежить виключно від підвищення ЧСС. Отже, показник VO_2max при максимальному фізичному зусиллі можна орієнтовно оцінити за максимальною ЧСС.

Споживання кисню міокардом

Споживання кисню міокардом передусім визначається внутрішньоміокардіальним напруженням стінки (відношення добутку тиску і об'єму ЛШ до товщини його стінки), скоротливістю міокарда і ЧСС (Фуркало та співавт., 1990). Важливим чинником є також фоновий рівень метаболізму міокарда. Для точного вимірювання споживання кисню міокардом необхідно оцінювати вміст кисню у вінцевих артеріях і венах. Споживання кисню міокардом під час навантаження можна розрахувати за показником добутку ЧСС і САТ (подвійного добутку).

Існує лінійна залежність між споживанням кисню міокардом і коронарним кровоплином. При максимальному навантаженні об'єм коронарного кровоплину збільшується у п'ять разів порівняно з вихідним. При обструктивному пошкодженні вінцевих артерій здатність до підтримання коронарного кровотоку в ураженій ділянці та забезпечення метаболічних потреб міокарда під час навантаження втрачається, що спричиняє ішемію міокарда. Ішемія зазвичай відтворюється при однакових показниках подвійного добутку, а не однакових рівнях зовнішнього навантаження.

Табл. 1. **Ймовірність стенозувального атеросклерозу вінцевих артерій (%) залежно від віку, статі та симптомів хвороби**

Вік, роки	Типова стенокардія		Атипова стенокардія		Неангінозний біль	
	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Примітка: Адаптовано за G. Montalescot et al., 2013.

Зміни ЧСС

Негайна відповідь ССС на навантаження полягає у підвищенні ЧСС унаслідок зниження парасимпатичного тонусу. При цьому збільшується симпатична імпульсація до серця і системних судин. Під час динамічного навантаження ЧСС зростає лінійно, залежно від рівня навантаження. При низьких рівнях навантаження з постійною потужністю ЧСС досягає стабільного рівня вже через кілька хвилин. На наступних сходинках навантаження період часу, необхідний для стабілізації ЧСС, прогресивно подовжується.

Відповідь ЧСС на навантаження залежить від кількох чинників. Очевидно, зниження максимальної ЧСС із віком залежить від стану вегетативної нервової системи. Іншими чинниками, що впливають на ЧСС, є положення тіла, тип динамічного навантаження, загальний стан здоров'я, об'єм крові, що циркулює, функціональний стан синусового вузла, вплив препаратів та навколишнього середовища (Амосов, Бендет, 1989).

При ізотонічному навантаженні ЧСС зростає більшою мірою, ніж при ізометричному або резистентному. Прискорене підвищення ЧСС під час стандартизованого навантаження спостерігається після тривалого перебування в ліжку і вказує на стан детренованості.

Зміни АТ

У разі зростання динамічного навантаження рівень САТ підвищується внаслідок збільшення серцевого викиду, тоді як рівень ДАТ залишається незміненим або дещо знижується. Після максимального навантаження у здорових осіб спостерігається поступове зниження систолічного АТ, який зазвичай досягає вихідного рівня протягом 6 хв і часто залишається нижчим від вихідного протягом кількох годин.

Інколи у здорових осіб при раптовому припиненні навантаження САТ різко знижується, що зумовлено зменшенням венозного повернення крові, серцевого викиду та недостатнім підвищенням системного судинного опору.

Показання і протипоказання до проведення НП

Навантажувальні проби на велоергометрі або тредмілі можна здійснювати з метою уточнення діагнозу в пацієнтів із проміжною імовірністю наявності ІХС за віком, статтю та характером больового синдрому (табл. 1). Крім того, НП показані особам зі встановленим діагнозом для оцінки ступеня ризику і прогнозу хвороби. Навантажувальні проби мають також важливе значення для визначення ефективності медикаментозної терапії та процедур реваскуляризації міокарда.

Вибір методів обстеження хворих залежить від вихідної імовірності стенозувального атеросклерозу вінцевих артерій:

- менш ніж 15% – продовження обстеження (зокрема, виконання коронарографії) може бути недоцільним;
- 15-65% – обстеження почати з навантажувальної проби;
- 66-85% – обстеження почати з навантажувальних тестів у поєднанні з візуалізацією серця;
- більш як 85% – показано коронарографію.

Виконання НП забезпечує важливу інформацію при обстеженні пацієнтів із вазоспастичною стенокардією. Менш переконливими є підстави для виконання НП в осіб із високою або низькою ймовірністю стенозувального атеросклерозу вінцевих артерій, а також із депресією сегмента ST менш як 1 мм, що приймають дигоксин, або з ознаками гіпертрофії ЛШ на ЕКГ. Проведення НП недоцільне для діагностики ІХС у хворих із повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ), ознаками синдрому Вольфа – Паркінсона – Уайта, штучним водієм ритму, депресією сегмента ST більш ніж 1 мм у спокої, ЛНПГ.

Залежно від завдань дослідження, розрізняють такі види НП:

1. Субмаксимальний або максимальний діагностичний тест.
2. Субмаксимальний або максимальний тест для визначення толерантності до фізичного навантаження.
3. Субмаксимальний тест із метою стратифікації ризику.
4. Субмаксимальний або максимальний тест, поєднаний із візуалізацією серця.

Абсолютні та відносні протипоказання до НП визначають залежно від особливостей клінічної ситуації (табл. 2). У випадках, коли наявні відносні протипоказання, слід обирати субмаксимальну НП, оскільки вона є безпечнішою і надає цінну діагностичну інформацію. При виконанні НП лікар повинен розуміти ступінь ризику та користі виконання дослідження, а пацієнт – бути обізнаним щодо методики проведення НП.

У рекомендаціях із діагностики та лікування стабільної ІХС Європейського товариства кардіологів (ESC) вказано, що чутливість НП для діагностики стенозувального атеросклерозу вінцевих артерій становить 45-50%, специфічність – 85-90% (Montalescot et al., 2013). Наголосимо, що при розрахунку показників інформативності НП не враховували пацієнтів із високою та низькою ймовірністю ІХС.

Методика виконання НП

Пробу з фізичним навантаженням слід виконувати в першій половині дня у добре провітрюваній кімнаті. Рекомендована температура приміщення для НП становить 22 °С, вологість – 50-60%. У лабораторії, крім комп'ютеризованої системи для проведення НП на велоергометрі або тредмілі, повинні бути вільно розміщені робочий стіл лікаря, кушетка, шафа з обладнанням та препаратами, необхідними для надання медичної допомоги та реанімації. До переліку обов'язкового оснащення входять дефібрилятор, сфігмоманометр, повітроводи, мішок Амбу, шприци, система для внутрішньовенного (в/в) введення медикаментів та препарати для надання невідкладної допомоги: нітрогліцерин у таблетках, адреналін, новокаїнамід, верамапіл, атропін, лідокаїн, аденозинтрифосфат, анальгін, фізіологічний розчин.

Лікар, який виконує НП, повинен вміти правильно інтерпретувати зміни гемодинаміки та ЕКГ обстежуваного, розрізняти типи нормальної та патологічної відповіді на навантаження, швидко й правильно діагностувати ускладнення та вчасно запобігати їх виникненню (Аронов, Лупанов, 2002). Персонал лабораторії має бути готовий до реанімаційних заходів. У лабораторії не можна перебувати стороннім особам, а також іншим працівникам медичного закладу. Під час НП заборонено користуватися мобільними та стаціонарними телефонами.

Для успішного й безпечного виконання НП потрібно здійснити низку підготовчих заходів. Обстежуваному слід утримуватися від приймання їжі та куріння щонайменше протягом 2-3 год перед дослідженням. З іншого боку, НП бажано виконувати не натще, а після легкого сніданку. Одяг і взуття пацієнта повинні бути зручними для виконання НП. Принаймні протягом 12 год перед пробою не варто виконувати значних фізичних навантажень. За потреби пацієнта спеціально інструктують щодо методики НП.

Перед виконанням НП із діагностичною метою пацієнт не повинен приймати β-адреноблокаторів (ББ), блокаторів кальцієвих каналів верапамілу та дилтіазему, а також нітратів тривалої дії щонайменше протягом 12 год, а якщо дозволяє клінічна ситуація – доби. Застосування вказаних ліків впливає на показники гемодинаміки під час НП і може обмежити інтерпретацію тесту.

У пацієнтів, які приймають препарати дигіталісу, результати проби можуть бути хибнопозитивними внаслідок характерної для насичення серцевими глікозидами депресії сегмента ST. Тому за кілька днів перед проведенням НП потрібно оцінити можливість відміни препаратів дигіталісу. Особам з артеріальною гіпертензією не слід відміняти антигіпертензивні засоби, зокрема, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II та діуретики, оскільки надмірний підйом АТ під час навантаження може призвести до передчасного припинення проби.

Слід остерігатися феномену відміни ББ, особливо після нещодавно перенесеного гострого коронарного синдрому. Тому дослідження з метою оцінки рівня ризику можна здійснювати на тлі терапії. У цьому випадку потрібно уточнити, які препарати приймає пацієнт, для того щоб виявити та оцінити зміни на ЕКГ, зумовлені електролітними порушеннями і гемодинамічними ефектами фармакологічних засобів.

Спеціаліст, який виконує НП, має з'ясувати анамнестичні особливості хвороби та здійснити коротке фізикальне обстеження з аускультацією серця і легень для виявлення можливих протипоказань, за потреби – уточнити доцільність дослідження із клініцистом, що лікує пацієнта. Коли наявна стенокардія, що прогресує, або декомпенсована серцева недостатність, виконання НП слід відкласти до стабілізації стану. Для уточнення можливості безпечного виконання НП спочатку здійснюють ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження. Кожний пацієнт, якому проводять НП, повинен бути інформований про мету проби, методику, очікувану користь та можливі ризики дослідження. У хворого потрібно отримати добровільну згоду на виконання НП (Лупанов, Нуралієв, 2012).

Безпосередньо перед НП необхідно підготувати шкіру пацієнта для накладання електродів. Із метою зменшення шумів і покращення якості сигналу ЕКГ слід акуратно зголити волосся, обробити шкіру абразивною губкою і 70-градусним спиртовим розчином. Для реєстрації ЕКГ при НП найкраще використовувати одноразові електроди, контакти яких покриті спеціальним електропровідним гелем, подібно до холтерівського моніторування ЕКГ.

Використання багаторазових металічних електродів, які фіксуються гумовими пасками до тіла пацієнта, можливе, але не бажане, з огляду на велику кількість артефактів при інтенсивних дихальних рухах на висоті навантаження. Для однієї процедури НП з реєстрацією ЕКГ у 12 відведеннях застосовують десять електродів. Утім слід зважати на можливість відлипання одноразових електродів від шкіри пацієнта при сильному потовиділенні. У такому разі електрод потрібно швидко замінити, не зупиняючи пробу, витерши шкіру обстежуваного в місці відлипання одноразовим паперовим рушником.

Кабелі, які з'єднують реєстратор і електроди, повинні бути легкими та гнучкими. Конструкція більшості комерційних кабелів дозволяє зменшити артефакти під час руху. Місця накладання електродів під час виконання НП дещо відрізняються від таких при реєстрації звичайної ЕКГ у 12 відведеннях. Електроди відведень правої та лівої рук краще розташовувати у ділянці відповідного плеча або підключичній ділянці, бажано над кісткою, а не м'язом. Електроди відведень нижніх кінцівок накладаються на тулубі, в зонах, які максимально наближені до нижніх кінцівок і містять якнайменшу кількість підшкірної жирової клітковини. Це дозволяє зменшити кількість артефактів при рухах.

Грудні відведення розташовуються у звичайних позиціях. Наголосимо, що із 12 відведень 90% усіх депресій сегмента ST виявляють у бічних відведеннях (від V_4 до V_6). Елевація сегмента ST (над ділянками без патологічного зубця Q), зумовлена трансмуральною ішемією міокарда, спостерігається рідко, причому з однаковою частотою – у відведеннях II, aVF і V_5.

Перед початком навантаження потрібно зареєструвати ЕКГ у 12 відведеннях у положенні лежачи, а пізніше – стоячи. Це дає можливість зафіксувати позиційні зміни на ЕКГ, які можуть виникати в пацієнтів при переході з горизонтального положення у вертикальне. Вимірювання АТ також потрібно здійснити у положенні сидячи, а потім стоячи. Це дозволяє виявити можливі порушення судинного тонусу і запобігти розвитку гіпотензії під час і після навантаження.

Важливе значення має проба з гіпервентиляцією – пацієнт глибоко дихає протягом 30-40 с, з одночасним моніторуванням ЕКГ. Ця проба дає можливість виключити хибнопозитивні зміни ЕКГ (депресія сегмента ST та/або інверсія зубця T) при глибокому і частому диханні на висоті навантаження.

Від початку першої сходинки навантаження пацієнт повинен крутити педалі велоергометра або йти плавним і широким кроком по рухомому полотну тредмілу. Положення тіла обстежуваного на доріжці тредмілу має бути близьким до вертикального. Для того щоб зменшити кількість артефактів, пацієнт не повинен напружувати м'язи рук та плечового поясу, не переносити вагу тіла на руки, спираючись на поручні доріжки, а також не робити зайвих рухів руками чи головою, не жестикулювати. На запитання лікаря слід відповідати чітко й коротко. Водночас потрібно просити пацієнта інформувати про будь-які зміни самопочуття під час НП. Найбільшу увагу звертають на відчуття болю чи дискомфорту в грудній клітці та задухи. Причиною припинення навантаження можуть бути також запаморочення, головний біль або біль у ногах при наростанні навантаження.

АТ найчастіше вимірюють звичайним сфігмоманометром, який повинен бути добре закріплений на руці пацієнта, не зміщуватися при виконанні навантаження і не створювати дискомфорту. АТ реєструють кожні 2-3 хв, тобто в кінці кожного етапу дослідження, не припиняючи навантаження. Починати вимірювання АТ варто за 45-50 с до закінчення кожної сходинки навантаження, оскільки інколи на висоті навантаження для точної оцінки рівня АТ доводиться здійснити кілька послідовних вимірювань. Під час вимірювання АТ обстежуваного просять зафіксувати руку, на якій здійснюють вимірювання, у максимально розігнутому положенні та не рухати нею у ліктьовому суглобі.

Зазначимо, що тредмілергометри оснащені магнітним замком, розміщеним на передній панелі приладу. При його розмиканні доріжка зупиняється. За допомогою шнурка довжиною 50-60 см до цього магнітного замка прикріплюється пояс, який одягають на пацієнта під час навантаження.

Табл. 2. **Абсолютні та відносні протипоказання до навантажувальних проб**

Групи протипоказань	Протипоказання
Абсолютні	Гострий ІМ Нестабільна стенокардія з високим ступенем ризику Неконтрольовані серцеві аритмії, які спричиняють симптоми або порушення гемодинаміки Тяжка артеріальна гіпертензія (АТ >200/110 мм рт. ст.) Гострі ендокардит/міокардит або перикардит Розшаровувальна аневризма аорти Симптомний аортальний стеноз Декомпенсована серцева недостатність Гостра емболія легеневої артерії або інфаркт легень Гострий несерцевий розлад, який може вплинути на фізичну працездатність або посилитися внаслідок навантаження (наприклад, інфекція, ниркова недостатність, тиреотоксикоз) Відсутність згоди пацієнта
Відносні *	Стеноз стовбура лівої вінцевої артерії або багатосудинне ураження Некритичний стеноз клапанів серця Електролітні порушення Тахі- або брадиаритмії без гемодинамічних порушень Фібриляція передсердь із виразною тахісистолією Гіпертрофічна кардіоміопатія Порушення функцій мозку, які визначають неможливість співпраці з хворим АВ-блокада II ступеня 2-го типу, повна АВ-блокада

*Примітка: * НП можлива, якщо користь виконання проби (тобто важливість отриманої інформації для ведення хворого) більша, ніж ризик.*

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 54

Під час проби обстежуваний не повинен зміститися надто далеко від передньої панелі тредміла, щоб не відбулося розмикання магнітного замка з раптовою зупинкою тредмілу.

При досягненні пацієнтом субмаксимальної чи максимальної ЧСС або виникненні інших причин, які потребують припинення проби, не бажано раптово зупиняти навантаження (Лупанов, Нуралієв, 2012). Перехід від піку навантаження до його повної зупинки має бути плавним. У випадку проби на тредмілі найкраще продовжити ходьбу по доріжці з поступовим зменшенням кута нахилу та швидкості доріжки. Таким чином вдається запобігти виникненню гіпотензії після припинення навантаження. Особливо важливо плавно припиняти навантаження у детренованих пацієнтів.

Робота велоергометрів базується на принципі зміни опору до педалювання, що забезпечує достовірний контроль рівня виконаного навантаження. Найвищі величини споживання кисню і ЧСС досягаються при швидкості педалювання 60-80 обертів за хвилину. Велоергометри калібрують у ватах (1 Вт приблизно дорівнює 1 Дж/с, або 6 кг*м/хв). Велоергометри дешевші, ніж тредміли, займають менше місця, а їх робота пов'язана з нижчим рівнем шуму. Під час ВЕМ-проби рухи верхньої частини тулуба обмежені, що полегшує вимірювання АТ і реєстрацію ЕКГ. Слід уникати ізометричного або резистентного навантаження на руки під час виконання ВЕМ-проби.

Певним обмеженням ВЕМ-проби є дискомфорт і втома сідничних м'язів. Втома нижніх кінцівок у недосвідченого обстежуваного може призвести до зупинки проби ще до досягнення максимального споживання кисню.

Тредміл – доріжка, яка рухається під дією електричного двигуна зі швидкістю до 20 км/год. Пацієнт на доріжці йде або біжить зі швидкістю, яка відповідає руху доріжки. Величина навантаження при проведенні тредмілергометрії регулюється шляхом зміни швидкості руху доріжки та кута її нахилу. Застосування НП на тредмілі більш фізіологічне, оскільки під час обстеження пацієнт рухається по рівній або незначно нахиленій площині. Тредміл містить бічні або передні поручні, які забезпечують стійкість положення людини. Слід звертати увагу пацієнтів на те, щоб вони не трималися міцно за ці поручні, оскільки таким чином підтримується тулуб і зменшується рівень навантаження. Після адаптації до пристрою обстежуваним радять легко триматися за поручні, виключно для підтримання рівноваги.

При виконанні навантаження на тредмілі велике значення має маса тіла людини. З її збільшенням рівень навантаження при однаковій швидкості руху і нахилі доріжки зростає. Водночас при використанні велоергометра маса тіла пацієнта не має такого значення. Власне цим частково пояснюється факт, що при максимальному навантаженні на велоергометрі обстежуваний споживає менше кисню, ніж при навантаженні на тредмілі.

При виконанні тредмілергометрії показники фізичної працездатності та реакції ЧСС на навантаження приблизно на 10% вищі, ніж під час велоергометрії. Крім того, на велоергометрі пацієнт змушений крутити педалі з певною частотою. За цих обставин частина обстежуваних передчасно припиняють НП через втому в детренованих м'язах ніг, не досягаючи максимального рівня споживання кисню. Деякі не мають навичок їзди на велосипеді й не у змозі педалювати ритмічно із заданою частотою.

Протоколи дослідження

Протоколи для клінічних НП передбачають початкове навантаження, поступове збільшення потужності без зупинки, з адекватним періодом часу на кожному рівні навантаження, а також відновлювальний період. Особливістю клінічної НП є обов'язковий початковий період «прогрівання» з низькою інтенсивністю навантаження.

При ВЕМ-пробі початковий рівень навантаження зазвичай становить 25 Вт (150 кг*м/хв), з інкрементами по 25 Вт кожні 3 хв до досягнення кінцевих точок НП. В обстежуваних молодого віку діагностичну ВЕМ-пробу можна почати з навантаження 50 Вт, зі сходинками по 50 Вт кожні 3 хв. Оптимальний протокол для будь-якої НП повинен передбачати 9-12 хв безперервного навантаження з постійною частотою педалювання і визначатися індивідуально.

При надто виснажливому протоколі з раннім припиненням проби повноцінно оцінити реакцію на навантаження неможливо. І навпаки, при дуже легкому протоколі тривалість дослідження збільшується. У цьому разі вдається оцінити лише фізичну витривалість, а не максимальне споживання кисню й аеробну спроможність.

Навантажувальні проби можна застосовувати також для оцінки ефективності антиішемічної терапії. Метод парних НП полягає у проведенні двох тестів із фізичним навантаженням протягом одного дня, до і після приймання різних доз препарату, із застосуванням ідентичних критеріїв припинення навантаження. Перше (контрольне) дослідження здійснюють не менш ніж через 2 год після їди, до використання лікарського засобу, друге – на тлі його ефекту. Обирають час очікуваного максимуму дії досліджуваної лікарської форми з огляду на дані про біодоступність препарату та його фармакокінетичні особливості. Критерієм ефективності антиангінального засобу за даними парних НП (зокрема, при виконанні ВЕМ-проби) є приріст тривалості навантаження 120 с і більше.

Залежно від мети НП, навантаження може бути субмаксимальним (коли досягнута ЧСС становить 85-90% від максимальної для цього віку і статі) та максимальним. Для підтвердження діагнозу ІХС, оцінки функціонального стану хворих та стратифікації ризику використовують НП із субмаксимальною ЧСС (табл. 3), яку розраховують за формулою:

Субмаксимальна ЧСС = (220 – вік (роки)) × 0,85(0,90)

Табл. 3. **Субмаксимальні рівні ЧСС при фізичному навантаженні**

Вік, роки	85-90% від максимальної ЧСС
20-29	175-180
30-39	170-175
40-49	165-170
50-59	160-165
60-69	155-160
70-79	150-155

Примітка: Адаптовано за E.X. Chung, 1979.

Табл. 4. **Протокол тредмілергометрії за R. Bruce**

Сходинка навантаження	Тривалість, хв	Швидкість, км/год	Кут нахилу, %	Метаболічна вартість
1	3	2,7	10	4,6
2	3	4,0	12	7,1
3	3	5,5	14	10,2
4	3	6,8	16	12,1
5	3	8,0	18	14,9
6	3	8,8	20	17,0
7	3	9,7	22	19,3

Табл. 5. **Дві сходинки «розігріву» в модифікованому протоколі R. Bruce**

Сходинка навантаження	Тривалість, хв	Швидкість, км/год	Кут нахилу, %	Метаболічна вартість
«Розігрів» 1	3	2,7	0	2,3
«Розігрів» 2	3	2,7	5	3,5

Табл. 6. **Протокол тредмілергометрії за K. Weber**

Сходинка навантаження	Тривалість, хв	Швидкість, км/год	Кут нахилу, %	Метаболічна вартість
1	2	1,6	0	1,8
2	2	2,4	0	2,1
3	2	3,2	3,5	3,5
4	2	3,2	7	4,5
5	2	3,2	10,5	5,4
6	2	4,8	7,5	6,4
7	2	4,8	10	7,4
8	2	4,8	12,5	8,5
9	2	4,8	15	9,5
10	2	5,5	14	10,2

Табл. 7. **Ускладнення навантажувальних проб**

Групи ускладнень	Ускладнення
Серцеві	Брадиаритмії Тахіаритмії Гострий коронарний синдром Серцева недостатність Гіпотензія, синкопе і шок Смерть
Несерцеві	Травми м'язово-скелетної системи Пошкодження м'яких тканин
Інші	Виразна втома, інколи протягом кількох днів Запаморочення Втрата свідомості Біль у тілі Загострення основної хвороби у пізні терміни після НП

Максимальну НП переважно здійснюють з метою ранньої діагностики ІХС у пацієнтів із факторами ризику та/або атиповим больовим синдромом, для виявлення стенокардії «великих напруг» у фізично тренованих осіб, уточнення рівня працездатності у спортсменів, військових, певних інших професійних груп. Максимальну ЧСС розраховують за формулою:

Максимальна ЧСС = 220 – вік (роки)

При цьому стандартне відхилення становить до 10-12/хв.

Максимальна ЧСС, розрахована за віком, – зручний орієнтовний параметр з огляду на міркування безпеки. Проте фонова медикаментозна терапія нерідко обмежує можливості досягнення максимальної ЧСС для оцінки адекватності коронарного резерву.

Під час виконання НП реєстрацію ЕКГ здійснюють наприкінці кожної сходинки навантаження, не припиняючи тест. Якщо запис нечіткий і його тяжко оцінити, можна призупинити пробу на кілька секунд і попросити пацієнта затримати дихання на видиху для стабілізації ізолінії ЕКГ. Вимірювання АТ бажано здійснювати перед закінченням кожної сходинки навантаження. Після проби обстежуваним, які витримали високе навантаження, необхідно продовжити педалювання з малою потужністю протягом 1-2 хв. Такий захід безпеки дозволяє запобігти виникненню колапсу, спричиненого генералізованою периферичною вазодилатацією і різким зменшенням венозного повернення крові.

Із часу впровадження тредмілергометрії до клінічної практики розроблено багато протоколів дослідження. Більшість із них мають ступінчату структуру: навантаження поступово збільшується через однакові проміжки часу. Найпоширенішим є протокол, запропонований американським ученим R. Bruce 1963 р., а також його модифікація із двома послідовними етапами «розігріву» (табл. 4, 5).

Протокол R. Bruce використовують для діагностики ІХС та оцінки прогнозу хвороби в достатньо тренованих і стабільних пацієнтів, без інших чинників, які обмежували б здатність виконувати навантаження. Модифікований протокол R. Bruce застосовують у детренованих пацієнтів, осіб похилого віку, а також у хворих, стабілізованих після стенокардії, що прогресувала. Клінічні та ЕКГ-ознаки, характерні для ІХС, швидше з'являються при виконанні тредмілергометрії за звичайним, а не модифікованим протоколом.

В осіб зі стенокардією незначних навантажень і пацієнтів із серцевою недостатністю для проведення НП на тредмілі застосовують протокол за K. Weber (табл. 6).

Вдало підібраним вважається протокол, при виконанні якого обстежуваний досягає субмаксимальної ЧСС протягом 6-12 хв. За період часу менш ніж 6 хв пацієнт може не встигнути адаптуватися до навантаження. Водночас за тривалості НП понад 12 хв надмірна втома може перешкодити досягненню цільового рівня ЧСС.

Безпека виконання НП

Хоча НП вважають безпечним методом дослідження, інколи трапляються випадки серйозних ускладнень (табл. 7). За даними великих скринінгових досліджень, на 10 тис. НП в осіб з ІХС реєструють до 10 випадків ІМ або смерті. Ступінь ризику вищий у пацієнтів, які раніше перенесли ІМ, а також тих, яких обстежують на наявність злоякісних шлуночкових аритмій.

Навантажувальні проби має виконувати лікар із відповідною підготовкою. Він відповідає за забезпечення лабораторії, де здійснюються НП, необхідним оснащенням, а також залучення підготовленого персоналу.

Вибір методів контролю залежить від клінічного стану пацієнта. Для цього проводять коротке опитування та фізикальне обстеження, а також аналіз вихідної ЕКГ у 12 відведеннях. Лікар виконує інтерпретацію отриманих під час НП даних, визначає обсяг подальшого обстеження або терапії (Аронов, Лупанов, 2002).

Зручними суб'єктивними кінцевими точками є рівні дискомфорту, пов'язаного зі стенокардією. У західних країнах рекомендують шкалу оцінки такого дискомфорту від 1 до 4 за G. Borg et al. (1981) (табл. 8).

Згідно з класифікацією В.І. Метелиці (1996), виразність больового синдрому під час НП оцінюють так:

- 0 – відсутність загрудинного болю;
- 1 – відчуття болю, але немає потреби у припиненні навантаження;
- 2 – загрудинний біль, який зазвичай потребує припинення навантаження або зменшення його інтенсивності;
- 3 – інтенсивний загрудинний біль, при якому необхідним є застосування нітрогліцерину.

Критерії припинення НП

Навантажувальні проби припиняють при досягненні субмаксимальної або максимальної ЧСС, розрахованої залежно від віку. Орієнтація на цільову ЧСС має обмеження в пацієнтів, які отримують ББ, при порушенні автоматизму синусового вузла або, навпаки, надмірному підвищенні ЧСС у відповідь на навантаження. Тому в цих випадках діагностичний навантажувальний тест повинен обмежуватися симптомами, а не бути орієнтованим на досягнення цільової ЧСС.

Інші критерії припинення НП:

- горизонтальна або косонизхідна депресія сегмента ST ≥1 мм;
- елевація сегмента ST ≥1 мм у відведеннях без зубців Q (крім V_1 і aVR);
- помірна або тяжка стенокардія;
- відчуття нестачі повітря, значна задишка;
- відсутність підвищення САТ або його зниження на 10 і більше мм рт. ст. при збільшенні потужності навантаження незалежно від наявності ознак ішемії міокарда;
- шлуночкова тахікардія, часта шлуночкова екстрасистолія, суправентрикулярна тахікардія, АВ-блокада II або III ступеня, брадикардія, вперше виявлена блокада ніжки пучка Гіса;
- підвищення АТ понад 230/115 мм рт. ст.;
- симптоми з боку центральної нервової системи (атаксія, запаморочення, передсинкопе);
- ознаки недостатньої периферичної перфузії (ціаноз, блідість, судоми в нижніх кінцівках, минуща кульгавість);
- значна слабкість, втома, прохання пацієнта припинити навантаження;
- технічні труднощі контролю ЕКГ або АТ.

Інколи ознаки патологічної відповіді на навантаження з'являються лише у відновлювальний період. Після припинення НП пацієнт переважно залишається у положенні сидячи. Контроль за його станом має тривати ще протягом 6-10 хв, поки рівні АТ, ЧСС, а також конфігурація сегмента ST не наблизяться до вихідного рівня. Приблизно у 85% випадків патологічна відповідь виявляється під час навантаження або протягом перших 5-6 хв періоду відновлення. Втім патологічні зміни ЕКГ іноді можуть з'являтися лише в період відновлення.

Механічна дисфункція та електрофізіологічні порушення в ішемізованій ділянці міокарда можуть зберігатися протягом кількох хвилин або навіть годин після навантаження. Деколи у відновлювальний період з'являється гіпотензія, що зумовлює необхідність контролю рівня АТ (Корнєєв, Давидова, 2010).

Інтерпретація результатів НП

Клінічні аспекти

Типові симптоми стенокардії, викликаної навантаженням, особливо коли вони поєднуються з депресією сегмента ST, характерні для хворих зі стенозувальним ураженням вінцевих артерій і свідчать про наявність ІХС. Під час проведення НП пацієнта просять ретельно описувати відчуття дискомфорту, щоб упевнитися в наявності типової стенокардії, а не болю у грудній клітці неішемічного походження. Перед виконанням НП необхідно уточнити характерні для цього хворого ознаки больового синдрому і надалі орієнтуватися на них. Атиповий больовий синдром без ознак ішемії міокарда на ЕКГ потребує припинення НП, але результат НП розцінюють як сумнівний щодо діагностики ІХС.

Важливим для клінічної оцінки є зовнішній вигляд пацієнта. На погіршення кровопостачання тканин унаслідок неадекватного серцевого викиду із вторинною вазоконстрикцією можуть вказувати блідість шкіри, холодний піт, а також периферичний ціаноз під час навантаження. При появі таких ознак навантаження потрібно припинити.

Аускультація серця негайно після припинення НП може надати інформацію про індуковану навантаженням дисфункцію ЛШ. Унаслідок дисфункції ЛШ може виникати ритм галопу. Поява шуму мітральної регургітації дозволяє припускати дисфункцію папілярних м'язів, зумовлену транзиторною ішемією міокарда. Важливо враховувати те, що тяжка стенокардія або небезпечні порушення серцевого ритму після навантаження можуть зменшитися після переходу пацієнта у положення сидячи, оскільки при зниженні напруження стінки ЛШ зменшується ішемія міокарда.

Толерантність до навантаження

Толерантність до навантаження (ТН), або фізична працездатність – інтегральний показник фізіологічних можливостей організму. Вона істотно відрізняється в осіб різного віку, статі, виду діяльності. Серед однорідного контингенту обстежуваних ТН залежить від ваги та зросту. Більші маса тіла та зріст асоційовані з вищою ТН, за умови що основною складовою маси тіла є м'язова маса, а не підшкірно-жирова клітковина. Крім вказаних чинників, на ТН впливають рівень фізичної підготовки, функціональний стан органів дихання, системи крові, кістково-м'язової системи тощо.

Оцінку ТН здійснюють не лише при кардіальній патології, але й у різних контингентів здорових людей: військових, спортсменів, осіб, які за видом діяльності виконують фізичні навантаження.

Табл. 8. **Шкала оцінки стенокардії під час навантажувальних проб**

Рівень	Описання
1	Початок стенокардії, незначно вираженої, але оціненої пацієнтом як звичайна стенокардія напруження, яка вже виникала раніше
2	Помірно тяжкий біль, який викликає певний дискомфорт, але ще переносний
3	Тяжкий ангінозний біль на рівні, коли пацієнт бажає припинити виконання НП
4	Нестерпний біль у грудній клітці; найтяжчий біль, який коли-небудь відчував пацієнт

Табл. 9. **Очікувана толерантність до фізичного навантаження (Вт) за результатами субмаксимального навантажувального тесту**

Вік, роки	Маса тіла, кг											
	50		60		70		80		90		100	
	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.
20-29	110	100	140	120	160	140	180	160	210	180	240	–
30-39	100	90	120	110	150	130	170	150	190	170	220	–
40-49	90	80	110	100	130	120	150	140	170	160	210	–
50-59	70	60	90	80	110	90	120	100	140	120	150	–

У пацієнтів із серцево-судинними хворобами ТН визначають для об'єктивної оцінки адекватності антиішемічної терапії, ефективності реабілітаційних заходів у післяінфарктному періоді, після реваскуляризаційних втручань, операцій із корекції набутих вад серця, з метою проведення експертизи працездатності.

Максимальна ТН у здорових осіб залежить від стану коронарного резерву, рівня тренування, а також навколишніх умов на час проведення НП. При оцінці ТН слід орієнтуватися на обсяг виконаної роботи у МЕТ (чи досягнутий рівень навантаження у ватах, або кг*м/хв), а не тривалість (кількість хвилин) навантаження. Для серійного порівняння ТН в окремих пацієнтів (зокрема «парних» НП для оцінки ефективності антиішемічної терапії) необхідно з'ясувати використаний у кожному випадку протокол НП, зважати на застосування медикаментозної терапії, час приймання препаратів, рівень системного АТ та заперечити інші стани, які можуть вплинути на рівень ТН. Лише після цього зміни ТН можна пов'язати із прогресуванням ІХС або погіршенням функції ЛШ.

Показники очікуваної ТН за потужністю, якої має бути досягнуто під час субмаксимальних навантажувальних тестів, наведено в таблиці Шефарда (1969). Розрахунок здійснено з урахуванням статі, віку, маси тіла обстежених і максимального споживання кисню (табл. 9).

Рівень ТН у хворих кардіологічного профілю можна розрахувати за формулою:

(Досягнутий рівень навантаження (Вт) / розрахункове субмаксимальне навантаження за Шефардом (Вт)) × 100%

Показник менше ніж 60% вказує на дуже низьку, 60-75% – низьку, 75-90% – середню, понад 90% – високу толерантність.

Нормальна ТН не заперечує наявності систолічної дисфункції ЛШ. Механізми підтримання ТН у цих пацієнтів – посилення екстракції кисню на периферії, збереження ударного об'єму і хронотропного резерву, адаптація до підвищення тиску заклинювання у легеневих артеріолах, дилатація шлуночків, підвищення рівня норадреналіну в спокої та під час навантаження. Чимало осіб зі зниженою фракцією викиду ЛШ у спокої здатні виконувати звичайні рівні навантаження без виникнення побічних ефектів, але втома у них може зберігатися протягом певного періоду після припинення НП.

Зміни стану гемодинаміки

Рівень АТ залежить від серцевого викиду і периферичного опору. Адекватним вважається приріст САТ під час субмаксимального навантаження не менш ніж на 70-75 мм рт. ст. При цьому рівень ДАТ залишається незміненим або знижується/збільшується не більш ніж на 10 мм рт. ст. Інколи спостерігають неадекватне підвищення (менш як на 20-30 мм рт. ст.) САТ або його зниження на висоті навантаження, яке є наслідком обструкції вихідного відділу аорти, тяжкої дисфункції ЛШ, ішемії міокарда, а також певних видів медикаментозної терапії (наприклад, ББ).

Індукована навантаженням гіпотензія в поєднанні з іншими ознаками ішемії є предиктором несприятливого прогнозу виживання хворих. Її позитивна прогностична цінність для діагностики стенозу стовбура лівої вінцевої артерії або трисудинного ураження становить 50%. Гіпотензія під час НП також може асоціюватися з виникненням тяжких серцевих ускладнень, таких як виразна ішемія міокарда і небезпечні порушення серцевого ритму. Гіпотензія іноді виникає в осіб без клінічно вираженої хвороби серця, унаслідок зневоднення, застосування антигіпертензивних засобів, а також пролонгованого виснажливого навантаження.

Інколи при навантаженнях низького і середнього рівня спостерігається надмірне підвищення САТ (понад 230 мм рт. ст.), а також підвищення ДАТ вище від вихідного рівня на 10-20 мм рт. ст. (в абсолютних цифрах – понад 95-105 мм рт. ст.). Такі реакції можуть спостерігатися в осіб з артеріальною гіпертензією і вважаються неадекватними. У деяких пацієнтів з ІХС під час фази відновлення мають місце високі рівні АТ, які перевищують такі на піку навантаження.

У нетренованих осіб молодого віку, а також у спортсменів, особливо з деякими функціональними порушеннями, або при «перетренованості» на висоті навантаження можна спостерігати підвищення САТ до 230-250 мм рт. ст. і значне зниження ДАТ (<40, інколи навіть до 0 мм рт. ст.) – «феномен безкінцевого тону». Такий варіант відповіді АТ на навантаження розцінюють як дистонічний.

Надто висока ЧСС при навантаженнях малої або середньої потужності, а також у відновлювальний період може бути зумовлена детренованістю, вегетативною дисфункцією, серцевою недостатністю, тривалим ліжковим режимом, анемією, метаболічними розладами або будь-яким станом, який призводить до зниження внутрішньосудинного об'єму чи периферичного опору судин. Такі зміни досить поширені після перенесеного ІМ або операції аортокоронарного шунтування.

Надто обмежений приріст ЧСС може спостерігатися у тренованих осіб, при збільшенні ударного об'єму чи застосуванні медикаментів, які сповільнюють ЧСС. Зокрема, поширене при багатьох захворюваннях приймання ББ обмежує інтерпретацію даних щодо відповіді ЧСС на навантаження. Інша причина неадекватних змін ЧСС під час навантаження – дисфункція синусового вузла. Адекватний приріст ЧСС під час виконання субмаксимальної НП становить 80-90 скорочень за хвилину. Хронотропну недостатність визначають як неможливість досягнення 70% від передбаченої для цього віку максимальної ЧСС.

Продовження читайте у наступному номері

Аналіз ефективності й безпеки застосування сулодексиду в пацієнтів із цукровим діабетом та пов'язаними з ним ускладненнями

Мікро- та макросудинні ускладнення на тлі цукрового діабету (ЦД) характеризуються дуже високою поширеністю у світовій популяції. Вони призводять до тяжкої інвалідизації хворих, яка чинить негативний вплив на якість життя (спричиняють сліпоту, обмеження ходьби, ниркову недостатність, що потребує діалізу) та збільшення смертності, переважно внаслідок серцево-судинних патологій. Нові протидіабетичні засоби дедалі більше демонструють ефективність у лікуванні ЦД та профілактиці пов'язаних із ним ускладнень, але незадоволені клінічні потреби при застосуванні цих препаратів все ж існують. Сулодексид – лікарський засіб, який може бути корисним для запобігання розвитку діабетичних подій, зокрема ниркових, очних та периферичних судинних ускладнень. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів доступних досліджень A.A. Bignamini et al., що були присвячені впливу сулодексиду в цій популяції хворих. Матеріал опубліковано у виданні Advances in Therapy (2021; 38: 1483-1513).

За оцінками, поширеність ЦД у всьому світі продовжує зростати (IDF, 2020). Незважаючи на застосовуване на сьогодні агресивне лікування гіперглікемії, осіб з інвалідизацією внаслідок ЦД стає дедалі більше. У хворих на ЦД може спостерігатися широкий спектр синдромів – від небезпечних для життя станів до тривалих тяжких порушень на тлі ЦД, що впливають на центральний та периферичний кровообіг, очну й периферичну нервову систему (DeFronzo et al., 2015). Мікро- та макросудинні ускладнення є найпоширенішими (GBD, 2017).

Суворий контроль глікемії та артеріального тиску, особливо за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), та посилене багатофакторне лікування вважаються першим кроком до зниження ризику ускладнень, зокрема інсульту, захворювань периферичних артерій (ЗПА), ретинопатії та нефропатії (Thiruvoipati et al., 2015; Zoungas et al., 2017). Арсенал ліків при ЦД значно розширився завдяки впровадженню агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1), інгібіторів дипептидилпептидази 4 (ДПП-4) і згодом інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2). Ці лікарські засоби переважно застосовують із метою поліпшення глікемічного контролю ЦД, але деякі з них, зокрема арГПП-1 та іНЗКТГ-2, можуть також впливати на цілі, не пов'язані з метаболізмом глюкози. Однак достеменно невідомо, який ефект вони мають на діабетичну ретинопатію, ЗПА та діабетичну стопу (Neal et al., 2017). Таким чином, необхідні препарати, ефективні для профілактики й лікування цих ускладнень, а також зменшення загальної інвалідизації хворих на ЦД.

Із часу виникнення гіпотези Стено про патогенез ускладнень ЦД ендотеліальний глікокалікс, що є високоорганізованою протективною структурою судинного русла, почав вважатися ключовим фактором у перебігу ЦД та його ускладнень (Dogne et al., 2018). Захисна дія сулодексиду на глікокалікс зробила його варіантом вибору для запобігання деградації ендотеліального глікокаліксу або його відновлення при ЦД (Masola et al., 2014; Carroll et al., 2019).

Сулодексид – це глікозаміноглікан, який складається із двох фракцій: гепариноподібної фракції, що швидко рухається (80%) і має спорідненість до антитромбіну III, та дерматансульфату (20%), що має спорідненість до кофактора гепарину II (Coccheri, Mannello, 2013). Було показано сприятливу дію сулодексиду на щурах з експерементально викликаним дабетом, який зменшував протеїнурію і чинив протекторний ефект щодо структури та функції ендотелію (Roshan-Milani et al., 2019; Kristova et al., 2008). Захисний та регенеруючий вплив сулодексиду на глікокалікс було продемонстровано також у дослідженнях за участю людей (Broekhuizen et al., 2010). Механізми дії сулодексиду включають протизапальний, антипротеолітичний та антиоксидантний ефекти, включаючи вплив на метаболічний та неметаболічний стрес (Ligi et al., 2018; De Felice et al., 2019).

Завдяки інгібуванню активності гепаранази сулодексид, найімовірніше, сприяє захисту ендотелію, запобігає прогресуванню зменшення еластичності судинних стінок, пригнічує синтез фактора росту ендотелію судин та чинить сприятливий вплив на рівень оксиду азоту в ендотелії (Giurdanella et al., 2017; Raffetto et al., 2019). Сулодексид не впливає на метаболізм глюкози і контроль глікемії; проте у великому дослідженні стосовно лікування інфаркту міокарда, яке проводилося до набуття чинності дійсних настанов із лікування інфаркту і включало 10% хворих на ЦД, на тлі застосування сулодексиду спостерігалося зниження ризику повторного інфаркту міокарда та серцево-судинної смертності (Condorelli et al., 1994).

Таким чином, сулодексид може бути ефективним варіантом вибору для профілактики й лікування діабетичних ускладнень та зменшення пов'язаної з ЦД інвалідизації.

Метою роботи A.A. Bignamini et al. (2021) був аналіз актуальної інформації щодо впливу сулодексиду в даній популяції хворих.

Матеріали й методи дослідження

Критерії пошуку досліджень та відбору пацієнтів

Пошук відповідних джерел, опублікованих до 31 грудня 2019 р., автори проводили у таких електронних базах даних: MEDLINE, EMBASE, Кокранівський центральний реєстр контрольованих досліджень та пошуковий портал Міжнародного реєстру клінічних випробувань Всесвітньої організації охорони здоров'я. Було проаналізовало всі порівняльні та непорівняльні дослідження, в яких оцінювали ефективність сулодексиду в пацієнтів із ЦД 1-го або 2-го типу щодо ускладнень на тлі хвороби, таких як:

- діабетична ретинопатія, макулярний набряк;
- судинні події (ішемія нижніх кінцівок із/без виразок, кульгавість);
- ураження нирок (мікро-, макроальбумінурія).

У цілому було відібрано 45 досліджень щодо впливу сулодексиду на профілактику та/або лікування ускладнень на тлі ЦД: чотири стосувалися ретинопатії (n=213), сім – ЗПА чи трофічних виразок (n=188) та 34 – діабетичної нефропатії (n=2378) (Higgins et al., 2019; Li et al., 2017; Belcaro et al., 2019). Із них 25 були рандомізованими контрольованими (РКД). Окрім того, науковці оцінювали несприятливі явища (НЯ), зокрема кількість хворих, які повідомили про НЯ, незалежно від того, чи були вони пов'язані з лікуванням.

Загалом було проаналізовано 2817 пацієнтів віком від 18 років із ЦД 1-го або 2-го типу та асоційованими з ним ускладненнями (із них 63% чоловіків, середній вік – 56,8 року, 85% страждали на ЦД 2-го типу). До РКД було залучено 2074 учасників (із них 66% чоловіків, середній вік – 58,8 року, 91% мали ЦД 2-го типу). Також до огляду було включене одне дослідження з використанням сулодексиду серед підлітків віком 13-17 років із діабетичною нефропатією (Peterkova et al., 1999). До уваги були взяті всі дослідження, де принаймні одна група хворих отримувала сулодексид у пероральній формі з/без вступного періоду із використанням внутрішньом'язових (в/м) / внутрішньовенних (в/в) ін'єкцій, за будь-якої дози та тривалості лікування.

Статистичний аналіз

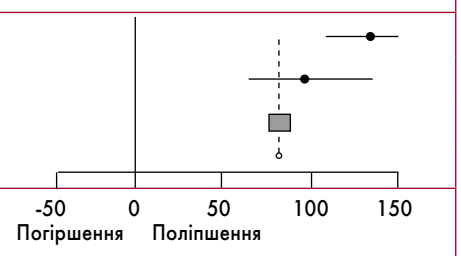
Ефекти лікування оцінювали за допомогою метапакета з R – мовою програмування для статистичної обробки даних (Balduzzi et al., 2019). Безперервні змінні вивчали шляхом метааналізу безперервних результатів, дихотомічні – бінарних результатів. Отримані дані розглядали з відповідними 95% довірчими інтервалами (ДІ). У випадках, коли вони були представлені як медіана з міжквартильним діапазоном, оцінювали середнє та стандартне відхилення (СВ) (Wan et al., 2014). Всі аналізи проводили з використанням моделі випадкових ефектів; у кожному оцінювали гетерогенність, адже її високий рівень передбачає обережне ставлення до результатів чи врахування додаткових факторів, що можуть чинити вплив на них.

Результати дослідження

Ефекти лікування оцінювали за чотирма основними напрямами, як-то ознаки діабетичної ретинопатії, ЗПА або трофічних виразок на тлі ЦД, діабетичної нефропатії та НЯ.

Дослідження	Значущість	Середнє значення за моделлю IV з фіксованим ефектом, 95% ДІ
Bregovsky, 1998	2,3%	130,9 (114,0; 147,8)
Coccheri, 2002	0,6%	93,2 (59,7; 126,7)
Moldovan, 2011	97,2%	82,4 (79,8; 85,0)
Загалом (95% ДІ)	**100%**	**83,6 (81,0; 86,1)**

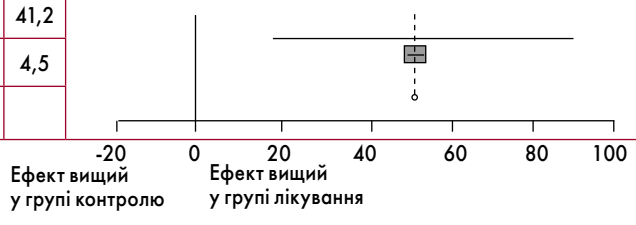
Середнє значення за моделлю IV з фіксованим ефектом, 95% ДІ



Гетерогенність: тау квадрат = 886,5724; хі квадрат = 31,18; df = 2 (p 0,01); I^2=94%

Рис. 1. Збільшення відстані ходьби без болю у хворих на ЦД та пов'язаним із ним ЗПА на тлі лікування сулодексидом: форест-діаграма загального середнього показника із застосуванням методу зворотної дисперсії

Дослідження	Група лікування			Група контролю			Середня різниця	СВ	95% ДІ	Значущість
	Загалом	Середнє	СВ	Загалом	Середнє	СВ				
Coccheri, 2002	36	83,2	98,5	34	31,2	41,2		52,0	917,0; 87,0)	0,7%
Moldovan, 2011	30	82,4	7,2	30	30,2	4,5		52,2	(49,2; 55,2)	99,3%
Модель фіксованих ефектів	**66**			**64**				**52,2**	**(49,2; 55,2)**	**100%**



Гетерогенність: I^2=0%; тау квадрат = 0; $хі_1$ квадрат = 0,00 (p=0,99)
Оцінка загального ефекту: z =33,80 (p 0,01)

Рис. 2. Збільшення відстані ходьби без болю у хворих на ЦД та пов'язаним із ним ЗПА у групах сулодексиду та контролю: форест-діаграма порівняння

Ознаки діабетичної ретинопатії. У відкритому дослідженні спостерігали за перебігом твердих ексудатів, крововиливами у сітківку та інтраретинальними мікросудинними порушеннями (IRMA) у невеликій когорті пацієнтів (n=30), що отримували терапію сулодексидом упродовж чотирьох місяців. Було виявлене значне зменшення розмірів та кількості твердих ексудатів, крововиливів у сітківку та IRMA (Rubbi et al., 2000). За даними іншої роботи із достатньо великою вибіркою хворих з ураженням очей, мало місце значне зменшення виразності твердих ексудатів у осіб із непроліферативною діабетичною ретинопатією від легкого до помірного ступеня тяжкості упродовж року лікування сулодексидом порівняно з контролем. Поліпшення відношення шансів (ВШ) у пролікованих хворих становило 2,79 раза порівняно з контролем (Song et al., 2015). На сьогодні немає жодних доказів негативного впливу сулодексиду на ризик внутрішньочних крововиливів після лазерної коагуляції.

Таким чином, існує достатньо доказів, що терапія сулодексидом протягом 4-12 місяців може зменшити виразність твердих ексудатів при непроліферативній діабетичній ретинопатії. Можливо, сулодексид також здатний знижувати ризик крововиливів у сітківку та IRMA у тих самих пацієнтів.

Ознаки периферичних судинних ускладнень. Вплив сулодексиду вивчали у двох порівняльних та шести непорівняльних дослідженнях в осіб із ЗПА (Utratova, 1993; Velussi, 1996; Bregovsky, 1998; Coccheri, 2002; Moldovan, 2011), трофічними виразками на тлі ЦД (Katorkin, 2015; Zacharova, 2017) та діабетичною стопою (Koblik et al., 2001). Кінцевими точками у відповідних дослідженнях щодо ЗПА були відстань ходьби без болю та максимальна відстань ходьби.

Загалом до метааналізу було включено дані 119 хворих; лікування проводили зі вступним періодом 2-3 тижні з використанням однієї в/м ін'єкції 600 LRU (одиниця активності вивільнення ліпопротеїнліпази) щодня з подальшим змінним періодом перорального лікування 250 або 500 LRU двічі на добу протягом загального часу спостереження від 3 тижнів до 6 місяців (у середньому 22 тижні). До контрольної групи увійшли 64 пацієнти, які отримували плацебо згідно з подвійним сліпим дизайном, і 12 тих, що перебували під наглядом відповідно до стандартних процедур. Результати оцінки ходьби без болю та максимальної відстані ходьби визначали як середню зміну показника від вихідного рівня (до та після лікування) (Higgins et al., 2019).

Відповідно до оцінки ефекту лікування, загальна відстань ходьби без болю збільшилася на 84 м (рис. 1). Цей показник був приблизно на 60% вищим за такий у групі контролю (52 м; рис. 2). Загальне подовження максимальної відстані ходьби становило 316 м (рис. 3), що приблизно в 2,4 раза більше за параметр у групі контролю (131 м; рис. 4).

Кінцевими точками у відповідних дослідженнях за участю осіб із трофічними виразками на тлі ЦД були кількість загоєних виразок та час до повної реепітелізації. У 69 пацієнтів були хронічні венозні виразки ніг та ЦД 2-го типу. Терапію проводили із вступним періодом три тижні з використанням однієї в/м ін'єкції 600 LRU щодня з наступним пероральним лікуванням 4-7 тижнів 250-500 LRU двічі на добу; загальний час спостереження становив 7,5 тижнів. До контрольної групи увійшли шість пацієнтів, які отримували плацебо згідно з подвійним сліпим дизайном, і 57 тих, що перебували під наглядом відповідно до стандартних процедур.

За результатами метааналізу, в осіб при лікуванні сулодексидом загоєння трофічних виразок, асоційованих із ЦД, спостерігалося в середньому на 27 днів раніше, ніж у групі контролю. Моніторинг ступеня загоєння виразки впродовж двох місяців лікування показав, що ВШ у хворих, які отримували сулодексид, у 1,8 раза перевищував показник у групі контролю.

Ознаки діабетичної нефропатії. У 34 дослідженнях сулодексиду в пацієнтів з ознаками діабетичної нефропатії досліджували вплив на альбумінурію. Дані отримували за допомогою таблиць чи графіків, а додаткову інформацію – з оригінальних звітів про результати клінічних досліджень (Coccheri et al., 2002; Gambaro et al., 2002; Lewis et al., 2011). Аналіз загального середнього ефекту лікування в усіх доступних дослідженнях показав значний вплив сулодексиду щодо зменшення екскреції альбуміну з сечею: стандартизована величина ефекту становила -1,07. Повторний аналіз із включенням лише порівняльних досліджень не продемонстрував суттєвої різниці при показнику -1,28.

Ефект лікування за типом ЦД. Вплив сулодексиду був статистично значущим як у підгрупах ЦД 1-го типу, так і 2-го типу, а також за результатами загального аналізу. Ефект був дещо більшим у пацієнтів із ЦД 1-го, ніж 2-го типу (-1,81 та -0,99 відповідно).

Ефект терапії за способом застосування препарату. У відібраних дослідженнях використовували різні способи застосування сулодексиду, як-то лише парентеральне, парентеральне с наступним пероральним та лише пероральне, різні дози (від 600 LRU щодня парентерально до 4000 LRU щодня перорально) та різну тривалість лікування (від 3 тижнів до 24 місяців). Метааналіз результатів, стратифікованих за способом введення, підтвердив значний ефект препарату при парентеральному введенні (-1,77), парентеральному з подальшим пероральним (-0,89) та пероральному (-1,25) без відмінностей між підгрупами. Також не було підтверджено суттєвого впливу на лікування співвідношення доза/ефект. Усі три дозування сулодексиду асоціювалися зі значним ефектом: -1,40; -1,30 та -0,91 для 500/600; 1000/1200 та 2000/4000 LRU на добу відповідно. Окрім того, було виявлено загальну тенденцію до більшого ефекту при тривалішій терапії, але вона не була статистично значущою (Packham et al., 2012).

На додаток, у декількох дослідженнях спостереження за 434 пацієнтами близько трьох місяців після закінчення лікування сулодексидом показало, що екскреція альбуміну з сечею значно зросла, а в деяких випадках повернулася до рівнів до початку дослідження (Skrna et al., 1998). Загалом аналіз робіт щодо впливу сулодексиду на діабетичну нефропатію за екскрецією альбуміну з сечею продемонстрував, що препарат значно зменшував альбумінурію порівняно з контролем.

НЯ, пов'язані з лікуванням. Загалом частота НЯ може бути оцінена у 5% за великої гетерогенності. Неоднорідність даних здебільшого була зумовлена відмінностями між РКД. У порівняльних дослідженнях докази щодо різниці частоти НЯ між сулодексидом та контролем були відсутні (відносний ризик – 0,907).

Обговорення

A.A. Bignamini et al. (2021) проаналізували наявні докази щодо ефективності та безпеки сулодексиду при ускладненнях на тлі ЦД: ретинопатії, ЗПА та діабетичній нефропатії (мікро-/макроальбумінурія). Було показано, що терапія сулодексидом протягом 4-12 місяців може зменшувати інтраретинальні мікросудинні аномалії, стан твердих ексудатів та крововиливи при непроліферативній діабетичній ретинопатії. Також спостерігалася регресія асоційованого з нею набряку макули.

Переконливі докази якісних досліджень продемонстрували, що сулодексид збільшував відстань ходьби без болю на 84 м і максимальну відстань ходьби на 316 м у пацієнтів із ЦД, периферичною ангіопатією та хромотою. В осіб із ЦД та виразками ніг препарат прискорював загоєння на 27 днів. Сприятливий ефект сулодексиду на ЗПА особливо цікавий, оскільки раніше не було проведено жодного інтервенційного дослідження з використанням традиційних та нових протидіабетичних препаратів. На додачу, було виявлено, що сулодексид зменшував швидкість виведення альбуміну з сечею (за стандартизованого ефекту -1,07) порівняно з контролем (-1,28).

Загалом ефект лікування сулодексидом був значно більшим, ніж у групі контролю щодо ЦД 1-го та 2-го типу, мікро- й макроальбумінурії, з/без супутньої терапії (іАПФ або БРА), незалежно від дози та способу застосування. Наявні певні дані, що вплив препарату, найімовірніше, є більшим при тривалішій терапії (Achour et al., 2005; Jian et al., 2010). Доказів щодо впливу співвідношення доза/ефект не було отримано, але доступні деякі свідчення про те, що дозування 1000 LRU/добу, можливо, є менш ефективними (Gambaro et al., 2002). Також наявні дані, що в середньому через три місяці після закінчення лікування рівень альбумінурії підвищився, а в деяких випадках повернувся до вихідного рівня.

Було виявлено, що лікування сулодексидом, імовірно, приведе до істотного зниження ризику термінальної стадії захворювання нирок (Heerspink et al., 2019; Inker et al., 2019).

Висновки

Згідно з результатами досліджень, сулодексид є ефективним засобом для лікування периферичних судинних ускладнень у хворих на ЦД, оскільки поліпшував здатність ходити і прискорював загоєння виразок нижніх кінцівок. Препарат продемонстрував користь у пацієнтів із ЦД 1-го і 2-го типу та різним ступенем нефропатії, адже зменшував екскрецію альбуміну з сечею. Також сулодексид покращував симптоми в осіб із діабетичною ретинопатією. При цьому на тлі лікування даним препаратом не підвищувався ризик несприятливих явищ порівняно з контролем. Таким чином, сулодексид чинить терапевтичний ефект у пацієнтів із ЦД, що забезпечує дієве лікування та/або профілактику діабетичних ускладнень у клінічній практиці.

Дослідження	Значущість	Середнє значення за моделлю IV з фіксованим ефектом, 95% ДІ
Utratova, 1993	13,2%	756,0 (563,9; 948,1)
Velussi, 1-й період, 1996	17,5%	400,0 (390,4; 409,6)
Velussi, 2-й період, 1996	17,5%	405,0 (399,3; 410,7)
Bregovsky, 1998	17,5%	155,4 (137,9; 172,9)
Coccheri, 2002	16,8%	138,1 (67,5; 208,7)
Moldovan, 2011	17,5%	145,4 (142,3; 148,5)
Загалом (95% ДІ)	**100%**	**316,4 (176,9; 455,8)**
Гетерогенність: тау квадрат = 28854,7375; хі квадрат = 7695,77; df =5 (p=0); I^2=100%		

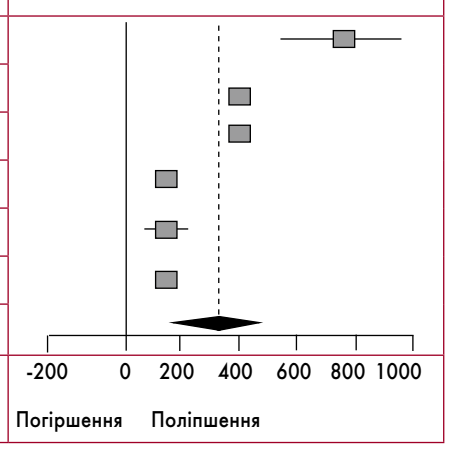


Рис. 3. Збільшення максимальної відстані ходьби у хворих на ЦД та пов'язаним із ним ЗПА на тлі лікування сулодексидом: форест-діаграма загального середнього показника із застосуванням методу зворотної дисперсії

Дослідження	Група лікування			Група контролю			Середня різниця	СВ	95% ДІ	Значущість
	Загалом	Середнє	СВ	Загалом	Середнє	СВ				
Velussi, 1996	24	405,5	18,0	12	-10,0	18,7		415,5	(402,7; 428,3)	9,2%
Coccheri, 2002	36	138,1	213,0	34	49,6	66,7		88,5	15,4; 161,6)	0,3%
Moldovan, 2011	30	145,4	8,8	30	43,2	7,2		102,2	(98,1; 106,3)	90,6%
Модель фіксованих ефектів	**90**			**76**				**130,8**	**(127,0; 134,7)**	**100%**
Гетерогенність: I^2=100%; тау квадрат = 47593,5596; $хі_1$ квадрат = 2091,95 (p=0) Оцінка загального ефекту: z =66,23 (p=0)										

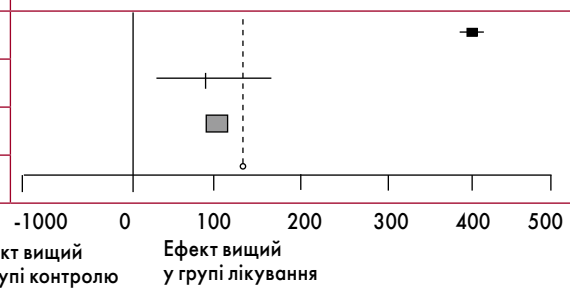


Рис. 4. Збільшення максимальної відстані ходьби у хворих на ЦД та пов'язаним із ним ЗПА у групах сулодексиду та контролю: форест-діаграма порівняння

Підготувала ***Олена Коробка***

Профілактика, діагностика та лікування осіб із хворобою Лайма

Хвороба Лайма, або кліщовий бореліоз – це природно-осередкове захворювання, що передається кліщами. Воно характеризується ураженням шкіри, суглобів, нервової, серцево-судинної систем та часто має хронічний, рецидивний перебіг. У 2020 р. Американське товариство з інфекційних хвороб (IDSA), Американська академія неврології (AAN) та Американська колегія ревматологів (ACR) спільно розробили клінічні практичні рекомендації з профілактики, діагностики та лікування хвороби Лайма. Пропонуємо до вашої уваги короткий виклад основних положень даного документа.

Які заходи безпеки слід застосовувати для запобігання укусам кліщів та розвитку кліщових інфекцій?

Насамперед особи, які мають ризик інфікування, повинні вживати заходів індивідуального захисту для зменшення імовірності укусу кліщів, зараження кліщовою інфекцією та поширення кліщових патогенів (рекомендація на основі належної практики). Для запобігання укусам кліщів рекомендовано застосовувати репеленти, як-от N,N-діетил-мета-толуамід, пікаридин, етил-3-(М-бутилацетамідо)-пропіонат, олія лимонного евкаліпта, п-ментан-3,8-діол, 2-ундеканон або перметрин (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Видаляти кліщів рекомендовано негайно механічним способом шляхом використання чистого пінцета з гострими кінцями (або подібного пристрою), захопивши тіло кліща якомога ближче до шкіри (*рекомендація на основі належної практики*). Не потрібно припалювати кліща (сірником / іншим нагрівальним засобом) або застосовувати отруйні речовини чи нафтопродукти, щоб він від'єднався від шкіри (*рекомендація на основі належної практики*).

Які діагностичні процедури необхідно використовувати після укусу кліща?

Видаленого кліща рекомендовано подати до лабораторії для визначення роду (*рекомендація на основі належної практики*). Проте не рекомендовано тестувати кліща роду іксодових (*Ixodes spp.*) щодо інфекції, викликаної бактеріями *Borrelia burgdorferi*, адже, незалежно від наявності або відсутності *B. burgdorferi* у кліща цього роду, вилученого в людини, немає можливості достовірно передбачити ймовірність клінічної інфекції (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). Стосовно діагностичного обстеження безсимптомних пацієнтів після укусу кліща роду іксодових, таких осіб не рекомендовано тестувати на предмет можливого впливу *B. Burgdorferi* (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Кому слід проводити профілактику антибіотиками для запобігання розвитку хвороби Лайма після укусу кліща?

Профілактичну антибіотикотерапію рекомендовано призначати дорослим та дітям лише протягом 72 годин після видалення кліща з укусом високого, але не сумнівного або низького ризику (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). Якщо укус кліща неможливо віднести зі значущою достовірністю до групи високого ризику, доцільно почекати певний час. Укус кліща вважається небезпечним лише у тому разі, якщо відповідає таким трьом критеріям:

- ідентифіковано кліща-переносника *Ixodes spp.*;
- укус стався у високоендемічній зоні;
- кліщ лишався на шкірі протягом більш ніж 36 годин.

Який найліпший режим приймання антибіотиків для хіміопрофілактики хвороби Лайма після укусу кліща з високим ризиком?

Після укусу кліща роду *Ixodes spp.* у всіх вікових групах рекомендоване застосування одноразової дози доксициклину протягом 72 годин після видалення кліща під наглядом (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). Доксициклін призначають у вигляді одноразової пероральної дози: 200 мг для дорослих та 4,4 мг/кг (до максимальної – 200 мг) для дітей.

Якою є оптимальна стратегія діагностичного контролю за мігрувальною еритемою?

В осіб після потенційного контакту із кліщами в ендемічній зоні щодо хвороби Лайма, які мають одне або декілька уражень шкіри з виникненням мігрувальної еритеми, рекомендовано провести клінічну діагностику, а не лабораторне дослідження (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). У пацієнтів з одним або кількома ураженнями шкіри, що вказують на наявність мігрувальної еритеми, але є для неї нетиповими, слід виконати тестування на антитіла на зразках сироватки крові, взятих у гострій фазі (з подальшим її аналізом у фазі видужання, якщо початковий результат негативний).

Цей метод має переваги на відміну від доступних на даний час прямих способів виявлення, як-то полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) або посів зразків крові чи шкіри. Якщо потрібно, зразок сироватки фази видужання слід брати принаймні через 2-3 тижні після забору зразка гострої фази (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

Які оптимальні схеми антибіотикотерапії для осіб із мігрувальною еритемою?

У пацієнтів із мігрувальною еритемою рекомендовано застосовувати пероральну антибіотикотерапію доксицикліном, амоксициліном або цефуроксимом аксетилом. Для осіб, які не можуть приймати одночасно доксициклін та β-лактамні антибіотики, переваги має препарат другої лінії азитроміцин (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Як довго слід лікувати пацієнта з мігрувальною еритемою?

Хворих на мігрувальну еритему рекомендовано лікувати 10-денним курсом доксицикліну або 14-денним – амоксициліну чи цефуроксиму аксетилу, але не тривалішими терапевтичними курсами (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). Якщо пацієнт приймає азитроміцин, період лікування становить від 5 до 10 днів; у США курс терапії триває сім днів, оскільки цей термін вивчався у найбільшому клінічному дослідженні B.J. Luft et al. (1996), проведеному в цій країні.

Чи слід лікувати антибіотиками пацієнтів із висипом, викликаним укусом південного кліща (STARI)?

У пацієнтів, у яких після укусу кліща-одинака роду іксодових, виду *Amblyomma americanum* розвивається ураження шкіри STARI, що схоже на мігрувальну еритему, неможливо дати рекомендації за чи проти застосування антибіотиків. У певних географічних регіонах як STARI, так і хвороба Лайма є ендемічними (Feder et al., 2011). Тож якщо не буде ідентифіковано кліща, що став причиною STARI, відрізнити поодиноку мігрувальну еритему, викликану кліщовим бореліозом, від STARI буває клінічно неможливо (Wormser et al., 2005). У випадках, коли STARI неможливо відрізнити від асоційованої з хворобою Лайма мігрувальної еритеми в ендемічних для обох станів регіонах, показано антибіотикотерапію, спрямовану на бореліоз. (*Рекомендацій немає через брак доказів*)

Яка стратегія діагностичного тестування має переваги при невробореліозі Лайма?

При оцінюванні пацієнтів із приводу можливого невробореліозу Лайма з ураженням периферичної або центральної нервових систем рекомендовано провести аналіз на антитіла у сироватці крові, а не ПЛР чи посів зразків ліквору (спинномозкової рідини [СМР]) / сироватки (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). Якщо дослідження СМР виконують в осіб із підозрою на невробореліоз Лайма з пошкодженням центральної нервової системи (*сильна рекомендація, докази помірної якості*):

- рекомендовано одночасно отримати зразки ліквору та сироватки крові для визначення в них специфічних антитіл;
- не рекомендоване серологічне дослідження ліквору без вимірювання специфічних антитіл у СМР/сироватці;
- не рекомендовано використовувати метод рутинної ПЛР або брати посів зразків СМР/сироватки.

За наявності яких неврологічних проявів слід обстежувати пацієнтів із хворобою Лайма?

У пацієнтів з одним або декількома такими гострими розладами, як менінгіт, болісний радикулоневрит, множинна мононевропатія, гострі невропатії черепних нервів (зокрема VII, VIII, рідше III, V, VI тощо) або у хворих із підтвердженим запаленням спинного мозку (або рідше – головного), який особливо асоційований із болючим радикулітом, що уражає суміжні сегменти спинного мозку, та епідеміологічно можливим контактом із кліщами, інфікованими *B. burgdorferi*, рекомендовано провести обстеження із приводу хвороби Лайма (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). У пацієнтів із типовим бічним аміотрофічним, рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом, хворобою Паркінсона, деменцією, когнітивною дисфункцією або вперше виниклими судомними нападами не рекомендовано проводити рутинне обстеження щодо хвороби Лайма (*сильна рекомендація, докази низької якості*).

В осіб із неврологічними синдромами, що є відмітними від зазначених вище, у разі відсутності в анамнезі інших клінічних чи епідеміологічних даних на підтвердження діагнозу кліщового бореліозу, не слід проводити скринінг на хворобу Лайма (*сильна рекомендація, докази низької якості*). У хворих із неспецифічними аномаліями білої речовини при проведенні магнітно-резонансної томографії мозку за відсутності в анамнезі інших клінічних чи епідеміологічних доказів, що підтверджували б діагноз хвороби Лайма, недоцільно виконувати обстеження із приводу кліщового бореліозу (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

Чи слід обстежувати дорослих пацієнтів із психічними захворюваннями щодо наявності хвороби Лайма?

В осіб із психічними розладами не рекомендовано проводити рутинний скринінг із приводу кліщового бореліозу (*сильна рекомендація, докази низької якості*).

Чи потрібно обстежувати дітей із порушеннями розвитку, поведінки чи психічними розладами щодо наявності хвороби Лайма?

У дітей із порушеннями розвитку, поведінки чи психічними розладами недоцільно проводити рутинний скринінг із приводу кліщового бореліозу (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

Які оптимальні схеми антибіотикотерапії за розвитку гострих неврологічних проявів хвороби Лайма без ураження паренхіми головного та спинного мозку?

У пацієнтів із менінгітом, асоційованим із хворобою Лайма, невропатією черепних нервів, радикулоневропатією або іншими проявами ураження периферичної нервової системи, рекомендовано застосовувати внутрішньовенно (в/в) цефтріаксон, цефотаксим, пеніцилін G або пероральний доксициклін.

Рішення щодо вибору антибіотика, зокрема способу використання, варто приймати здебільшого на основі індивідуальних факторів, таких як профіль побічних ефектів, легкість приймання, переносимість пероральних ліків, занепокоєння щодо дотримання режиму терапії, не пов'язаного з ефективністю. Під час терапевтичного процесу спосіб лікування може бути змінений із в/в на пероральний. Бажана тривалість приймання антибіотика становить від 14 до 21 днів (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Чи слід лікувати пацієнтів з ураженням паренхіми головного або спинного мозку, пов'язаним із хворобою Лайма, за допомогою пероральних або в/в антибіотиків?

У даній когорті хворих рекомендовано застосовувати антибіотики в/в, а не перорально (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Чи потрібно хворим на кліщовий бореліоз із паралічем лицьового нерва призначати кортикостероїди на додаток до антимікробної терапії?

У пацієнтів із паралічем лицьового нерва, що пов'язаний із хворобою Лайма, не рекомендовано застосовувати кортикостероїди разом з антибіотиками. В осіб віком від 16 років, які страждають на гострий параліч лицьового нерва, але без інших об'єктивних клінічних чи серологічних даних на підтвердження хвороби Лайма, лікування кортикостероїдами слід проводити протягом 72 годин відповідно до сучасних рекомендацій щодо терапії паралічу лицьового нерва. (*Рекомендацій немає через брак доказів*)

Чи необхідно у всіх пацієнтів із кліщовим бореліозом на ранній стадії проводити електрокардіограму (ЕКГ) для скринінгу на Лайм-кардит?

ЕКГ рекомендовано виконувати лише у хворих з ознаками або симптомами, що відповідають Лайм-кардиту. Симптоми та ознаки ураження серця при хворобі Лайма включають задишку, набряки, надмірне серцебиття, запаморочення, біль за грудиною та синкопе (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

Які групи хворих на Лайм-кардит потребують госпіталізації?

Пацієнтів із тяжкими серцевими ускладненнями хвороби Лайма, зокрема значним подовженням інтервалу PR (>300 млс), іншими аритміями або клінічними проявами міоперикардиту рекомендовано госпіталізувати з постійним контролем ЕКГ. Клінічні прояви Лайм-кардиту включають зниження толерантності до фізичних навантажень, підвищене серцебиття, переднепритомний стан, синкопе, перикардитний біль, ознаки випоту в перикарді, підвищений рівень біомаркерів (як-от тропоніну), набряки та задишку (*сильна рекомендація, докази дуже низької якості*).

Який метод кардіостимуляції слід використовувати, якщо це необхідно при лікуванні Лайм-кардиту?

У пацієнтів із симптоматичною брадикардією внаслідок Лайм-кардиту, що не піддається медикаментозній терапії, рекомендовано застосувати тимчасову кардіостимуляцію замість імплантації постійного кардіостимулятора (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Які схеми приймання антибіотиків мають переваги для лікування Лайм-кардиту?

В амбулаторних хворих на Лайм-кардит доцільно використовувати пероральні антибіотики замість в/в (*слабка рекомендація, докази дуже низької якості*). У госпіталізованих пацієнтів із Лайм-кардитом на початку лікування застосування цефтріаксону в/в має переваги над пероральною формою, поки не з'являться ознаки клінічного поліпшення, а потім слід перейти на пероральний антибіотик для завершення терапії (*слабка рекомендація, докази дуже низької якості*). Особам із Лайм-кардитом призначають загальну антибіотикотерапію строком на 14-21 день протягом тривалішого терапевтичного періоду (*слабка рекомендація, докази дуже низької якості*). Для пероральної антибіотикотерапії у даній популяції хворих препаратами вибору є доксициклін, амоксицилін, цефуроксиму аксетил та азитроміцин.

Чи слід проводити скринінг на хворобу Лайма у пацієнтів, що обстежуються із приводу гострого міокардиту/перикардиту чи хронічної кардіоміопатії невідомої етіології?

В осіб із гострим міокардитом/перикардитом невідомої причини у відповідних епідеміологічних умовах слід провести тестування на хворобу Лайма (*сильна рекомендація, докази низької якості*). Пацієнтам із хронічною кардіоміопатією невідомої етіології не рекомендовано проводити рутинний скринінг на кліщовий бореліоз (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

Яка оптимальна стратегія діагностичного тестування із приводу Лайм-артриту?

При оцінці пацієнтів щодо потенційного Лайм-артриту необхідно провести аналіз на виявлення у сироватці крові антитіл за допомогою ПЛР або посіву зразків крові чи синовіальної рідини / тканини (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). У серопозитивних хворих, в яких є підозра стосовно наявності Лайм-артриту, але для прийняття рішення щодо лікування потрібна більш чітка інформація, рекомендовано застосувати ПЛР із залученням синовіальної рідини / тканини, а не культивування цих зразків для виявлення *Borrelia* (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Який найліпший режим приймання антибіотиків для початкового лікування Лайм-артриту?

Для пацієнтів із Лайм-артритом рекомендовано використовувати пероральну антибіотикотерапію протягом 28 днів (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Які терапевтичні підходи слід застосовувати в пацієнтів, у котрих не вдалося повністю вилікувати Лайм-артрит?

У хворих на Лайм-артрит із частковою відповіддю (помірний залишковий набряк суглобів) після першого курсу пероральної антибіотикотерапії не рекомендовано проводити другий курс даного лікування, а ліпше продовжувати нагляд за пацієнтами. Слід розглянути можливість виключення інших причин набряку суглобів, окрім Лайм-артриту, дотримання режиму терапії, тривалість артриту до початкового лікування, ступінь проліферативних змін синовіальної оболонки. Другий курс перорального приймання антибіотиків строком до одного місяця може бути розумною альтернативою для пацієнтів, у яких проліферативні зміни синовіальної оболонки є помірними порівняно з набряком суглобів, а також для тих, хто вважає за краще повторити курс лікування, перш ніж розглядати застосування в/в препаратів. (*Рекомендацій немає через брак доказів*)

У пацієнтів із Лайм-артритом за відсутності або дуже низької відповіді (набряк суглоба від помірного до виразного з мінімальним зменшенням випоту в суглоб) після початкового курсу пероральної антибіотикотерапії переваги має 2-4-тижневий курс цефтріаксону в/в над другим курсом приймання пероральних антибіотиків (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

Яким чином слід лікувати Лайм-артрит після проведення антибіотикотерапії?

Пацієнтам, які не пройшли один курс пероральних приймання антибіотиків та один курс антибіотиків в/в, слід звернутися до ревматолога або іншого кваліфікованого фахівця для розгляду питання про використання протиревматичних хворобомодифікувальних засобів, біологічних препаратів, внутрішньосуглобових стероїдів або артроскопічної синовектомії. Передбачається, що антибіотикотерапія тривалістю довше ніж вісім тижнів не матиме додаткової користі у хворих на персистувальний артрит, якщо лікування включало один курс антибіотиків в/в (*слабка рекомендація, докази дуже низької якості*).

Чи потрібно пацієнтам із хворобою Лайма, що мають стійкі симптоми після стандартного лікування, призначати додаткові антибіотики?

Пацієнтам із хворобою Лайма, що мають стійкі або повторювані неспецифічні симптоми, такі як слабкість, біль чи когнітивні порушення, отримали рекомендовану терапію, але в них відсутні об'єктивні докази повторного інфікування або невдалого лікування, не рекомендовано застосовувати додаткову антибіотикотерапію. Докази стійкої інфекції або невдалого лікування включають об'єктивні ознаки активності захворювання, як-от артрит, менінгіт або невропатія (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Який оптимальний режим антибіотикотерапії у пацієнтів із бореліальною лімфоцитомою?

В осіб із бореліальною лімфоцитомою рекомендовано використовувати пероральну антибіотикотерапію протягом 14 днів (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

Якою є найліпша схема антибіотикотерапії для лікування хронічного атрофічного акродерматиту?

У даній когорті хворих доцільно застосовувати пероральну антибіотикотерапію протягом 21-28 днів на відміну від коротшого періоду лікування (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

За яких обставин слід обстежити пацієнта із хворобою Лайма із приводу наявності супутнього анаплазмозу чи бабезіозу?

В осіб із хворобою Лайма, які мають високу температуру або характерні відхилення лабораторних показників від норми, клініцисти повинні оцінити наявність потенційної супутньої інфекції, викликаної *Anaplasma phagocytophilum* та/або *Babesia microti*, у географічних регіонах, де ці інфекції є ендемічними. Коморбідну інфекцію можна запідозрити у пацієнтів, які мають стійке значне підвищення температури більш ніж один день, перебуваючи на лікуванні антибіотиками із приводу хвороби Лайма. Якщо температура не знижується незважаючи на застосування доксицикліну, важливо врахувати інфекцію *B. microti*.

Характерні відхилення лабораторних показників від норми, що виявляють як при анаплазмозі, так і бабезіозі, включають тромбоцитопенію, лейкопенію, нейтропенію та/або анемію. Ознаки гемолізу, серед яких підвищений рівень непрямого білірубіну, лактатдегідрогенази та анемія, особливо свідчать про наявність бабезіозу. (*Рекомендація на основі належної практики*)

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.aan.com

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС

3 міс.

- Зниження кількості нападів стенокардії в 2 рази
- Зниження частоти прийому нітратів на 77%
- На Тридуктані залишаються 8 з 10 пацієнтів

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазидина пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. УМЧ 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019.

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20х3) у блістерах у пачці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетоацил-КоА-тіолазу (3-КАТ), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астенія. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар Вацлава Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino.ua

acino