



## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія



№ 5 (66)  
листопад 2019 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37639



Доктор медичних наук,  
професор

**Олексій Ханюков**

Лікування і профілактика  
фібриляції передсердь:  
європейські рекомендації  
та вітчизняний досвід

Читайте на сторінці 3



Доктор медичних наук

**Сергій Кожухов**

Колегіальні рішення  
у стратегіях профілактики  
й лікування серцево-  
судинних ускладнень  
внаслідок протипухлинної  
терапії: погляд кардіологів  
та онкогематологів

Читайте на сторінці 8



Доктор медичних наук,  
професор

**Віра Целуйко**

Коморбідний пацієнт  
у кардіології:  
відповіді на актуальні  
запитання

Читайте на сторінці 15



Доктор медичних наук,  
професор

**Михайло Лутай**

Антитромботична терапія  
при ІХС: фокус на пацієнтів  
із високим ризиком та місце  
антикоагулянтів у постійній  
профілактиці ускладнень

Читайте на сторінці 20



Доктор медичних наук,  
професор

**Олександр Пархоменко**

Тромбоемболія  
легеневої артерії:  
вирок для пацієнта  
чи виклик для сучасної  
медицини?

Читайте на сторінці 37

# АТТЕНТО®

Олмесартан+Амлодипін

## КРАЩА фіксована комбінація<sup>1,2:</sup>

Ефективне зниження АТ<sup>3,4</sup>

Кардіоваскулярний протективний ефект<sup>5</sup>

(регрес об'єму атеросклеротичної бляшки та судинної гіпертрофії)



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10.  
2. Bryan Williams et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018) 00, 1–98.  
3. Redon J, Fabrizio MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.  
4. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30(4):587-604.  
5. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1513-7.

### Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10

**Склад.** АТТЕНТО® 20/5: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 20 мг та амлодипіну бесилату 6,944 мг (що еквівалентно амлодипіну 5 мг); АТТЕНТО® 40/10: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну бесилату 13,888 мг (що еквівалентно амлодипіну 10 мг).

**Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. Препарат АТТЕНТО® показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартаном медоксомілом або амлодипіном не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску.

#### Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин.
- Вагітність та планування вагітності.
- Тяжка печінкова недостатність і обструкція жовчних шляхів.
- Спільне застосування АТТЕНТО® і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Через наявність у складі препарату амлодипіну АТТЕНТО® також протипоказаний пацієнтам у яких:

- тяжка артеріальна гіпотензія;
  - шок (включаючи кардіогенний шок);
  - порушення відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад при стенозі аорти тяжкого ступеня);
  - гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.
- Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату АТТЕНТО®, були периферичні набряки (11,3%), головний біль (5,3%) та запаморочення (4,5%) та інші.

Виробники. ДАЧІ САНКІО ЮРОУП ГмбХ, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ та інші. Представництво: Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ.  
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.  
Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівців охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату № 1655 від 22.07.2019 РП № UA/13780/01/01; № UA/13780/01/02.

UA\_ATT\_04-2019\_V1\_press. Затверджено до друку 29.10.2019 р.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# ОБЕРІТЬ ВІДПОВІДНУ ТІАРУ

  
ДАРНИЦЯ



## Подвійна сила нормалізації АТ\* та органопротекція

Тіара Дуо у дозуванні:<sup>1</sup>

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



## Потрійна сила нормалізації АТ та потрійний захист органів-мішеней<sup>2-6</sup>

Тіара Тріо® у дозуванні:<sup>1</sup>

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

**Тіара Дуо** — Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03 від 04.09.2017.

**Склад:** 1 таблетка містить валсартану 80 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів та інших. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: часто головний біль, втома та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Тіара Тріо®** — Р.П. № UA/15069/01/01 від 06.04.2016, № UA/15070/01/01 від 06.04.2016.

**Склад:** 1 таблетка 5 мг/12,5 мг/160 мг містить амлодипіну бесілат у перерахуванні на амлодипін 5 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг 1 таблетка 10 мг/12,5 мг/160 мг містить амлодипіну бесілат у перерахуванні на амлодипін 10 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією з амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дігідропірідину або до будь-якої допоміжної речовини. **Побічні реакції.** Можливі реакції з боку системи крові та лімфатичної системи. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препаратів Тіара Тріо®, Тіара Дуо. 2. Селюк М.М., Козачок М.М. «Комбінована терапія артеріальної гіпертензії – запорука успішного лікування» Український медичний вісник №9, 2016. 3. Свіщенко Є.П. «Фіксована комбінація Тіара Тріо®: раціональний вибір у лікуванні пацієнта з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис №3 2016. 4. Березін О. Є. «Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис, №4 2016. 5. Колесник Т.В. «Комбінована терапія в лікуванні артеріальної гіпертензії» журнал Здоров'я України №10, 2016. 6. Black H.R., Bailey J., Zappe D., Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. Drugs.2002;62(13):1983-2005

\*АТ – артеріальний тиск.

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження виключно на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики



# ЮПЕРІО дозволяє пацієнтам бути вдома, жити довше та почуватися краще<sup>1,2</sup>

ЮПЕРІО — перший представник інноваційного класу БАРН<sup>3</sup>, який змінив підходи до лікування ХСНзФВ завдяки:

- 20% зниженню ризику СС смерті або першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом<sup>5</sup>
- 21% зниженню ризику першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом<sup>5</sup>
- 20% зниженню ризику СС смерті vs еналаприлом<sup>5</sup>

## Коротка інструкція для медичного застосування препарату ЮПЕРІО

**Важлива примітка:** перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

**Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою містять сакубітріл і валсартан (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрілу і валсартану):

1 таблетка 50 мг містить: 24,3 мг сакубітрілу і 25,7 мг валсартану;

1 таблетка 100 мг містить: 48,6 мг сакубітрілу і 51,4 мг валсартану;

1 таблетка 200 мг містить: 97,2 мг сакубітрілу і 102,8 мг валсартану.

### Показання.

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

### Протипоказання:

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, одночасне застосування з інгібіторами АПФ. Юперіо можна приймати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ минуло не менше 36 годин. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ або БРА, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Порушення функції

печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестаза. Другий і третій триместр вагітності.

**Дозування:** початкова доза Юперіо — по 1 таблетці 100 мг 2 рази на добу. Дозу потрібно збільшити вдвічі через 2–4 тижні прийому таким чином, щоб доза становила одну таблетку 200 мг два рази на добу за умови доброї переносимості пацієнтом.

**Особливі групи пацієнтів:** для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок рекомендується початкова доза 50 мг два рази на добу (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Пацієнти з помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) або з показниками АСТ/АЛТ, в два рази вищими верхньої межі норми Юперіо рекомендований у початковій дозі 50 мг 2 рази на добу. Пацієнтам літнього віку дозування визначають з урахуванням функції нирок.

**Вагітність і годування груддю:** застосування протипоказане у другому і третьому триместрі вагітності, не рекомендований до застосування під час першого триместру вагітності та під час годування груддю.

**Небажані явища:** дуже часто ( 1/10) гіперкаліємія, порушення функції нирок. Часто ( 1/100 до <1/10) анемія, гіпокаліємія, гіпоглікемія, запаморочення, головний біль, непритомність (синкопе), вертиго, ортостатична гіпотензія, кашель, діарея, нудота, гастрит ниркова недостатність, стомлюваність, астения. Нечасто ( 1/1 000 – < 1/100) гіперчутливість, постуральне запаморочення, свербіж, висип, ангіоневротичний набряк\*.

**Наказ Міністерства охорони здоров'я України** 11.05.2018 № 908.

**Ресстраційне посвідчення** № UA/16691/01/01; UA/16691/01/02; UA/16691/01/03.

БАРН — блокатори ангіотензинових рецепторів першого типу і неприлізину; ХСНзФВ — хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ХСН — хронічна серцева недостатність; СС — серцево-судинних; vs — в порівнянні.

**Література:** 1. McMurray JJV et al. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-1847. 2. Maggioni AP et al, Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-817. 3. Vardeny O, et al. JACC Heart Fail. 2014;2(6):663-670. 4. McMurray JJV et al. NEJM. 2014; 371(11):993-1004.

Дана інформація призначена для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Дана інформація може бути передана особисто зареєстрованим/ідентифікованим спеціалістам сфери охорони здоров'я шляхом розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також шляхом розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Розповсюдження даної інформації будь-якими іншими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, забороняється.

 **NOVARTIS**

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні.  
Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г);  
Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

 **Юперіо**  
сакубітріл/валсартан

**ЧИМ РАНІШЕ, ТИМ КРАЩЕ**

**З М І С Т**

**КАРДІОЛОГІЯ**

**Лікування і профілактика фібриляції передсердь: європейські рекомендації та вітчизняний досвід** ..... 3

**Практичний підхід до застосування низькодозової ацетилсаліцилової кислоти у профілактиці кардіоваскулярних ускладнень** ..... 12

**Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дорослих: оновлені рекомендації NICE** ..... 16

**Антитромботична терапія при ІХС: фокус на пацієнтів із високим ризиком та місце антикоагулянтів у постійній профілактиці ускладнень** ..... 20

**М.І. Лутай** ..... 20

**Ефективність антигіпертензивних препаратів та їхніх комбінацій щодо зниження артеріального тиску** ..... 21

**Антитромботична терапія пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь після перенесеного гострого коронарного синдрому та/або черезшкірного коронарного втручання** ..... 29

**Хронічний коронарний синдром: ключові положення рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2019 року** ..... 30

**Порушення внутрішньошлуночкової провідності: звертаємося до підручника** ..... 32

**О.Й. Жарінов, Ю.А. Іванов, В.О. Куць** ..... 32

**Персоніфіковане лікування хронічної серцевої недостатності** ..... 35

**Тромбоемболія легеневої артерії: вирок для пацієнта чи виклик для сучасної медицини?** ..... 37

**О.М. Пархоменко** ..... 37

**Комплексна терапія пацієнтів із кардіологічною патологією** ..... 39

**Начальная тактика ведения пациентов с подозрением на тромбоэмболию ветвей легочной артерии: рекомендации Британского торакального общества 2018 года** ..... 41



**Довіра, заснована на доказах та досвіді\*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь<sup>1-3</sup>**

Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфаріном<sup>1</sup>

Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок<sup>4,4</sup>

Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів<sup>1,3</sup>

Режим дозування	Максимальна добова доза
1-21 день	15 мг двічі на добу
22 день і далі	20 мг один раз на добу

**КСАРЕЛЛО®** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану. Будь ласка, зверніть увагу! Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбоемболії легеневої артерії (ТБЛ) у дорослих. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Живородіння або стан, що супроводжується значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать навмін на даний час або нещодавно діагностовані вивазні шлуночко-кишкові тракту, зменшені пульси в високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або шийного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, шийному мозку або очях, нещодавно внутрішньоочеревний кроволиви, варикозне розширення вен стравоходу (вживанні чи підозрювані), артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні за розміром внутрішньосудинні або внутрішньорезервувальні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими ішемічними антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепаринем, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.д.), похідними гепарину (фондапаринус і т.д.), персональними антикоагулянтами (варфарин, апіксан, дабігатран і т.д.), окрім спеціальних систем пароліду на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракціонований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральної вен або артерії. Заборовання печінки, що асоціюється з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-Пью). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю. **Побічні реакції:** ефіксировані на тлі прийому: часті: гіпертензія від ≥1/100 до ≤1/10 – анемія (включачи відповіди лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очний кроволиви (включачи кроволиви у кон'юнктиву), артеріальна гіпертензія, гематома, носова кровотеча, коронарні кровотечі з місць шлуночко-кишкові кровотечі (включачи ректальну кровотечу), біль у шлуночко-кишковому тракті та животи, диспепсія, нудота, запор, діарея, блювотина, свербіж (включачи нечасті випадки генералізованого свербіжу), висипання, екзіма, шкірний та підшкірний кроволиви, біль у м'язах, ургентніальні кровотечі (включачи гематурию і геморрагію), порушення функції нирок (включачи підвищення рівня креатиніну в крові), підвищений рівень сечовини в крові, гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включачи апатичність та астено), підвищення рівня трансаміназ, посттромботичний синдром (включачи диспепсію, анемію та кровотечу і зни), синці, свербіж з ранки. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування:** Застереження: Упродовж періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відображає практиці застосування антикоагулянтів. Ризик розвитку кровотеч. Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають Ксарелло®, слід перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотечі. Рекомендується з обережністю застосовувати препарат при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотечі. У випадку серйозної кровотечі застосування Ксарелло® слід припинити. **Дозування:** Профілактика інсульту та системної емболії. Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелло® 20 мг 1 раз на добу (це доза також є максимальною рекомендованою дозою). Лікування препаратом Ксарелло® слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотечі. У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелло® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку. **ТОВ «БАЙЕР»:** 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01, www.bayer.ua

**Пропонуємо до уваги читачів видання**

**«Клінічні випадки та сценарії у невідкладній кардіології»**  
під редакцією члена-кореспондента НАМН України, д. мед. н., професора **О.М. Пархоменка.**


Цей посібник присвячений клінічному оцінюванню щоденної активності фахівців у галузі охорони здоров'я та її результатів. Найпереконливіші для лікарів відомості щодо діагностики, ведення хворих і наслідків терапії зазвичай базуються на власному досвіді або досвіді колег. Саме тому перше видання 2017 р., до якого увійшли клінічні випадки в невідкладній кардіології, основані на результатах роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України м. Києва, привернуло неабиякий інтерес клініцистів.

У 2018 р. Асоціація з невідкладної кардіології під час щорічної конференції організувала розбір з інтерактивним голосуванням цікавих випадків, підготовлених фахівцями різних клінік України. Також були проведені дискусії у форматі «воркшоп» із діагностики та лікування найпоширеніших невідкладних серцево-судинних станів – гострого коронарного синдрому, венозної тромбоемболії, порушень серцевого ритму. Упродовж воркшопів лікарі обговорювали різні клінічні сценарії розвитку подій і спільно зставляли відповіді з діючими міжнародними клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із невідкладними станами. Позитивні відгуки про проведену конференцію надихнули на видання представлених у її межах матеріалів.

Клінічні випадки 2017 і 2018 рр. та нові доповіді, що лунали на науково-практичній конференції цього року «Актуальні питання невідкладної кардіології», лягли в основу нового посібника, метою якого є ширше ознайомлення з ними українських лікарів і посилення мотивації дотримуватися сучасних стандартів лікування.

Це видання буде цікавим не лише для лікарів інтенсивної терапії, кардіологів, анестезіологів, терапевтів, фахівців сімейної медицини, але й для тих, чия спеціальність або сфера інтересів стикається з невідкладними серцево-судинними станами.

**Повна версія посібника доступна на сайті**  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



# Фабразим®

(1 мг/кг/кожні 2 тижні)

## 10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результат десятирічної ферментозамісної терапії з використанням агалсидази бета у пацієнтів із хворобою Фабрі<sup>1</sup>:

ЛІКУЙТЕ ХВОРОБУ  
ФАБРІ У ДОЗУВАННІ

1 мг/кг

кожні  
2 тижні

- ▶ 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: маніт (E 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-haGAL) 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, нудота, блювання, головний біль та парестезія. У 67 % пацієнтів виникла хоча б одна небажана реакція, пов'язана із інфузією. У період постмаркетингового спостереження були повідомлення про виникнення анафілактичних 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 № 1770 від 01.10.2018.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах 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.  
GZEA.FABR.18.02.0091(1)  
29 March 2019

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 № 939 від 05.12.2014.  
Даний матеріал підготовлено на основі матеріалу SAGLB.FABR.17.01.0057а. Всі права на зміст матеріалу (включно з правами на фотозображення) захищені та належать Genzyme Corporation.

## З М І С Т

## КАРДІОЛОГІЯ

Оновлені рекомендації ESC/EAS щодо менеджменту осіб із дисліпідемією .....	43
Комплексна терапія серцево-судинних захворювань: останні тенденції та оптимальні стратегії .....	47
Клінічна ефективність серцево-судинного поліпілу: результати дослідження SORS в умовах повсякденної практики .....	49
Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон: вплив на серцево-судинну патологію та профіль безпеки .....	51

## РЕВМАТОЛОГІЯ

Можливості фармакологічного лікування остеоартриту: фокус на симптоматичні препарати сповільненої дії (SYSADOA) та індивідуальні особливості пацієнта .....	18
Практические акценты диагностики и лечения ревматической полимиалгии В.Н. Коваленко, И.Ю. Головач, О.П. Борткевич .....	25

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Колегіальні рішення у стратегіях профілактики й лікування серцево-судинних ускладнень внаслідок протипухлинної терапії: погляд кардіологів та онкогематологів .....	8
Коморбідний пацієнт у кардіології: відповіді на актуальні запитання В.Й. Целуйко .....	15
Пацієнти з фібриляцією передсердь та коморбідними станами: на що звертати увагу? О.С. Сичов, О.А. Коваль .....	24
Алкоголь та артеріальна гіпертензія Г.В. Мостбауер .....	52

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Орфанні захворювання: мультидисциплінарний погляд на державно-приватне партнерство .....	22
------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я про рецептурний лікарський засіб

# Небілет<sup>®</sup> ПЛЮС

Небівололу гідрохлориду 5 мг / Гідрохлоротіазиду 12,5 мг



## Додатковий ефект зменшення офісного та амбулаторного САТ і ДАТ<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Malacco E; High Blood Press Cardiovasc Prev 2008; 15(2):75-84

**СКОРЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ<sup>®</sup> ПЛЮС 5/12,5**

**Склад діючих речовин:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить небівололу 5 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг.

**Показання:** Лікування артеріальної гіпертензії.

**Противопоказання:** Підвищена чутливість до діючих речовин або інших компонентів препарату; печінкова недостатність або порушення функції печінки; анурія, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); гостра серцева недостатність, кардіогенний шок; синдром слабкості синусового вузла; атріовентрикулярна блокада другого та третього ступеня; брадикардія, артеріальна гіпотензія; бронхоспазм та бронхіальна астма; нелікована феохромоцитома та інші.

**Виробник:** Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина; Менаріні-Фон Хейден ГмБХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Небілет<sup>®</sup> Плюс 5/12,5 № UA/15245/01/01, наказ МОЗ України від 24.06.2016 № 624.

**Спосіб застосування та дози:** Дозування становить одну таблетку (5 мг/12,5 мг) на добу.

**Побічні реакції:** Небіволол: часті (≥1/100 до <1/10) головний біль, запаморочення, парестезія, задишка, запор, нудота, діарея, підвищена втомлюваність, набряки. Побічні реакції, що зустрічаються нечасто (1/1000 до <1/100) та дуже рідко (≤ 1/10000) наведені в інструкції. Гідрохлоротіазид: лейкопенія, нейтропенія, анафілактична реакція, дегідратація, подагра, цукровий діабет, метаболічний алкалоз, гіперурікемія, порушення балансу електролітів та інші.

**BERLIN-CHEMIE MENARINI**  
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»:  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18

UA\_Nep\_01\_2019\_V1\_Visual  
Підписано до друку 22.03.2019

# Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®</sup>

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

повна версія всіх номерів  
Медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні номери



# Колегіальні рішення у стратегіях профілактики й лікування серцево-судинних ускладнень внаслідок протипухлинної терапії: погляд кардіологів та онкогематологів

**У межах XX Національного конгресу кардіологів України, який проходив 25-27 вересня в Києві, відбулася сесія з кардіоонкології, в якій взяли участь фахівці експертного центру кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України та онкогематологи з Національного інституту раку МОЗ України. Мета цієї сесії – надати широкому загалу лікарів дані сучасних досягнень та поділитися знаннями з питань кардіоонкогематології, що дасть змогу застосовувати їх у щоденній клінічній практиці.**

Унаслідок поліпшення діагностики й терапії раку смертність від даної хвороби помітно знизилася. Однак виживання залежить не тільки від ефективних заходів, але й від профілактики, діагностики й лікування ускладнень, пов'язаних з онкологічними захворюваннями. Серцево-судинна (СС) токсичність є проблемою при застосуванні окремих класів протипухлинних препаратів, однак наукові докази лікування СС-ускладнень в онкологічних хворих обмежені, оскільки їх систематично виключають із клінічних випробувань, а доступні рекомендації ґрунтуються на консенсусі експертів. Окрім того, наявність гематологічних ускладнень протипухлинної терапії часто потребує залучення гематологів. Мультидисциплінарні команди є обов'язковими для зниження захворюваності та летальності як від кардіотоксичних ускладнень, так і від самого раку. Недооцінювання моніторингу СС-токсичності, вчасного призначення кардіопротективної терапії з метою профілактики й лікування може суттєво погіршувати якість життя та збільшувати довгострокову смертність людей, що перенесли рак.



Із лекцією «Кардіоонкогематологія як розділ кардіоонкології: сучасний стан та перспективи» виступив організатор секції **Сергій Миколайович Кожухов, д. мед. н., керівник експертного центру кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ)**. Відправною точкою для стрімкого розвитку кардіоонкології став 2016 р., коли Євро-

пейське товариство кардіологів (ESC) представило консенсус щодо ведення пацієнтів із кардіотоксичністю на тлі протипухлинної терапії.

Кардіоонкологія – нова субспеціальність, основою якої є принцип мультидисциплінарного підходу, який об'єднує зусилля кардіологів, онкологів, гематологів, хіміотерапевтів, онкологів-хірургів для досягнення спільної мети – покращання якості та тривалості життя онкологічних пацієнтів. Кардіоонколог – це лікар, який виявляє, лікує та попереджає СС-ускладнення у хворих на рак. Завдання кардіоонколога полягає в усуненні СС-захворювань (ССЗ) як бар'єру для проведення протипухлинної терапії в повному обсязі. За частотою звернення до кардіоонколога особи з гемобластозами займають друге місце після таких із раком грудної залози. Це переважно пацієнти з лімфомами, множинною мієломою, лейкозами, амілоїдозом. Найчастіше ускладнення у таких хворих: дисфункція міокарда та серцева недостатність (СН), ішемічна хвороба серця (ІХС) – гострий коронарний синдром (ГКС), інфаркт міокарда (ІМ), аритмії, артеріальна гіпертензія (АГ), тромбози, ураження клапанів та перикарду (переважно внаслідок променевої терапії).

На думку Сергія Миколайовича, одним із ключових завдань кардіоонкології є стратифікація СС-ризiku онкологічних хворих. Пацієнтів, які отримували чи отримуватимуть протипухлинні засоби з потенційною кардіотоксичною дією, слід розглядати як таких, що мають високу ймовірність СС-ускладнень незалежно від результатів за шкалою систематичної оцінки коронарного ризику (SCORE). Дуже важливий початковий аналіз факторів, що мають бути враховані до проведення протипухлинної терапії, як-то:

- історія хвороби, анамнез життя та фізикальне обстеження для виключення захворювань СС-системи (ССС);
- електрокардіографія (ЕКГ) для виключення аритмій, ознак ішемії міокарда або порушень інтервалу QTс;
- структурна та функціональна оцінка серця за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ) та біомаркерів;
- рекомендації щодо здорового способу життя;
- стратифікація СС-ризiku та оптимізація лікування ІХС, хронічної СН, АГ тощо.

У процесі проведення протипухлинного лікування, як-от поліхіміотерапія (ПХТ), променева терапія (ПТ), необхідний моніторинг стану ССС за допомогою інструментальних методів – ЕКГ, ЕхоКГ, спекл-трекінг ЕхоКГ та лабораторних методів (натрійуретичні гормони, тропоніни). Слід враховувати, що терміни моніторингу залежать від виду застосованої терапії, висхідного кардіоваскулярного чи онкологічного ризику, а також індикативних показників досліджуваних параметрів (фракція викиду [ФВ], лабораторні дані).

Варто зауважити, що ПТ, особливо в комбінації з хіміотерапією (ХТ), яка містить антрацикліни, суттєво збільшує частоту ускладнень, зокрема СН, яка може також посилюватися за рахунок негативного впливу ПТ на клапанний апарат серця та коронарні судини. Важливо зазначити, що, крім регулярного обстеження під час лікування, необхідне тривале спостереження за асимптомними пацієнтами, а саме проведення клінічної оцінки та контролю СС-факторів ризику (ФР), щорічного огляду та ЕКГ. Для хворих із високим ризиком – ЕхоКГ через 5 років, потім кожні 5 років + тест на ішемію кожні 5-10 років; для інших пацієнтів – ЕхоКГ через 10 років.

Тромбоемболічні ускладнення у хворих на рак також є досить частим ускладненням, і якщо внутрішньоартеріальні тромбоутворення зустрічаються в ~1%, то венозні тромбози та емболії діагностуються у 20% госпіталізованих пацієнтів. Якщо говорити про тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), то це друга причина летальних наслідків власне після самого онкологічного захворювання, тому антикоагулянтна терапія (АКТ) займає ключове місце у таких хворих.

Тромбоцитопенія – часте ускладнення протипухлинної терапії, зокрема в осіб із гемобластозами. В таких випадках зменшують дозу та/або змінюють режим ПХТ. Зокрема, були обговорені питання ведення онкологічних хворих із тромбоцитопенією за гострої венозної тромбоемболії (ВТЕ), при якій АКТ низькомолекулярним гепарином (НМГ) є наступною: тромбоцити  $\geq 50 < 100 \times 10^9 / \text{л}$  – НМГ у терапевтичних дозах; тромбоцити  $\geq 30 < 50 \times 10^9 / \text{л}$  – зменшення дози НМГ на 50%; тромбоцити  $< 30 \times 10^9 / \text{л}$  – кава-фільтр + НМГ у профілактичній дозі + трансфузія тромбоконцентрату.

За словами лектора, ще одне гематологічне ускладнення – анемія внаслідок втрати здорових еритроцитів через ПХТ, ПТ, кровотечі чи пошкодження кісткового мозку. Ризик ускладнень залежить від ступеня анемії: легка – гемоглобін між 10 г/дл і нижньою межею норми; помірною – 8-10 г/дл, тяжка – 6,5-8 г/дл, загрозлива для життя – 6,5 г/дл. Встановлено, що наявність анемії в онкологічних хворих прямо корелює з ризиком кровотеч, зокрема фатальних. Мультидисциплінарний підхід, взаємодія кардіолога і онкогематолога є запорукою успішного ведення таких пацієнтів.

Загалом, якщо говорити про профілактику й лікування кардіотоксичних ускладнень в онкологічних хворих, то з погляду доказової медицини найширше розглядали лікування СН (пілотні та невеликі рандомізовані дослідження). У даному контексті використовують термін «кардіопротекторні засоби». Це  $\beta$ -адреноблокатори (БАБ) карведилол, бісопролол, небіволол, які запобігають погіршенню функції лівого шлуночка (ЛШ) та зменшують частоту СН під час терапії антрациклінами (схема доксорубіцин + циклофосфамід) та/або трастузумабом; інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) еналаприл, периндоприл, раміприл, що попереджають зниження ФВ ЛШ. Комбінована терапія (БАБ + іАПФ) полягає у зменшенні дисфункції ЛШ та СН, а також смертності. Крім того, виправдані є використання статинів, які можуть знижувати пошкодження кардіоміоцитів та попереджати СН на тлі застосування антрациклінів. Існує невелика доказова база для інгібіторів альдостерону для профілактики СН, але необхідні великі

рандомізовані клінічні дослідження для підтвердження позитивного впливу на виживання онкологічних хворих.

Насамкінець Сергій Миколайович представив рекомендації щодо СС-моніторингу хворих на рак. Було зазначено, що мультидисциплінарний підхід є важливим для попередження СС-ускладнень при проведенні протипухлинного лікування, а саме:

1. Стратифікація СС-ризiku та оптимізація лікування ССЗ перед початком протипухлинної терапії.
  2. Рекомендації щодо здорового способу життя та оптимального контролю ФР.
  3. Планування моніторингу СС-ускладнень протипухлинної терапії залежно від ризику кардіотоксичності.
  4. Застосування кардіопротекторних препаратів у пацієнтів із високим / дуже високим СС-ризиком або тих, хто під час моніторингу протипухлинної терапії має стійке підвищення рівня біомаркерів або зниження глобального поздовжнього стрейну.
  5. Раннє лікування дисфункції ЛШ (незалежно від наявності симптомів) та інших СС-ускладнень відповідно до звичайних рекомендацій клінічної практики.
- Для оптимізації ведення пацієнтів із проявами кардіотоксичності, а також уникнення переривання протипухлинної терапії необхідним є обговорення стратегій у команді кардіологів, онкологів і гематологів та прийняття індивідуалізованих рішень з огляду на співвідношення ризику/користі від терапії.



**Керівник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку МОЗ України (м. Київ), д. мед. н., професор Ірина Анатоліївна Крячок** виступила з доповіддю «Особливості курації пацієнтів з поєднанням проявів кардіальної та гематологічної токсичності при проведенні лікування злоякісних новоутворень». За словами спікера, кіль-

кість хворих на рак у світі зростає з кожним роком та складає 32,6 млн, подібна тенденція спостерігається в Україні. Так, станом на 2017 р. зареєстровано понад 137 тис. нових випадків, на обліку знаходиться більш ніж 950 тис. хворих.

Похилий вік – ФР розвитку онкологічних захворювань, до 60% нововиявлених злоякісних пухлин діагностуються після 65 років. Згідно з Національним канцер-реєстром, велика кількість хворих від 70 років не отримують спеціального лікування, зокрема через коморбідність. Після 60 років 46% хворих мають супутні тяжкі патології. Впровадження у клінічну практику сучасних підходів високодозової терапії сприяло значним досягненням у лікуванні онкогематологічних захворювань. Проте підвищення інтенсивності ХТ обмежене токсичністю цитостатичних препаратів, особливо із несприятливим впливом на ССС.

Ірина Анатоліївна висвітлила основні проблеми, що виникають при веденні хворих: як передбачити та запобігти розвитку кардіотоксичності у процесі терапії та як лікувати пацієнтів із ССЗ. Також лекторка акцентувала увагу на ФР кардіотоксичності, особливо на її виникненні при ПТ з огляду на ФР сумарну дозу опромінення, час розвитку та клінічні прояви пізніх променеви уражень ССС. Це питання є дуже важливим, оскільки ІХС, а саме ІМ – головна причина смерті серед пацієнтів, вилікуваних від лімфоми Ходжкіна, через 10 років після завершення хіміопротипухлинної терапії.

Окрім того, професор представила сучасні рекомендації та алгоритми терапії таких гематологічних ускладнень ПХТ, як анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія. Було розглянуто складні питання лікування ІМ на тлі гематологічних ускладнень, тактику курації осіб з АГ, індукованою ХТ, а також рекомендації з ведення хворих при зниженні ФВ ЛШ на тлі терапії антрациклінами. Доповідачка акцентувала, що при лікуванні пацієнтів даної категорії слід використовувати мультидисциплінарний підхід із залученням різних спеціалістів: онколога, гематолога, радіолога, кардіолога, ендокринолога тощо.

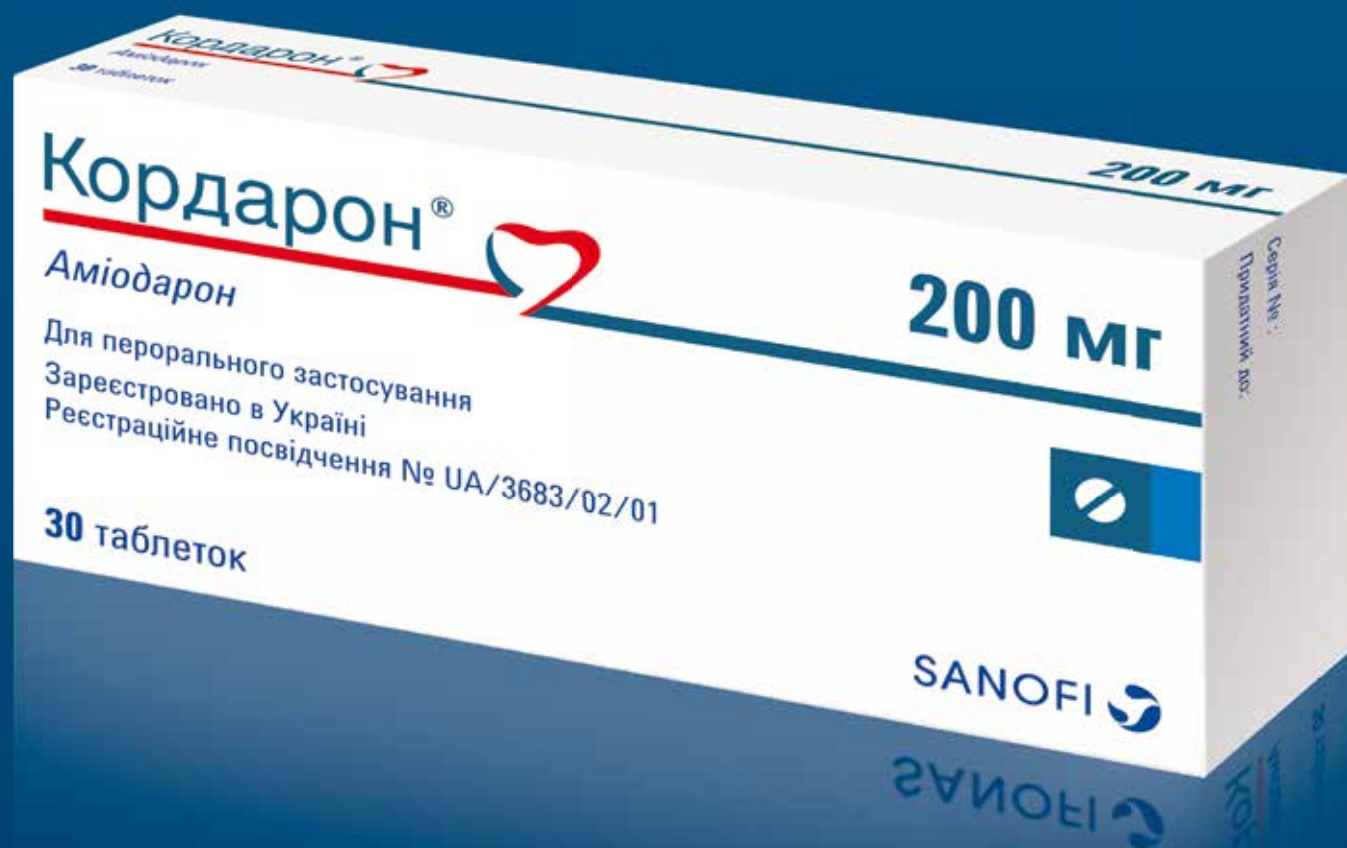




# Кордарон®

аміодарон

## ЗАДАЄ РИТМ



### ПОКАЗАННЯ:

- Профілактика рецидивів:
  - шлункової 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;
  - суправентрикулярної 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 пересердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Інформація\* про препарат 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 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, циталоопрам, есциталоопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в; теллапревір; кобцистат. 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, диспепсія), 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.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Категорія відпуску. За рецептом.

\*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг. Наказ МОЗ України №1925 від 30.08.2019.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах 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 «Санofi-Авентіс Україна», Київ, вул. Жилянська, 48-50а  
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01  
www.sanofi.ua

SANOFI 

**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 МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- 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 МОЗ України
- 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 МОЗ України
- 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»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- 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. Пасечнікова**, 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 «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України», професор кафедри травматології та ортопедії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ 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. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- 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  
 ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

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

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

**Адреса для листів:**  
 вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035  
 E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

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.

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

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

Газета віддрукована в ТОВ «СТУДІЯ 69», 04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, 11.

Підписано до друку: листопад 2019 р.  
 Замовлення № 0000177. Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

**ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 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 2019 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

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

Передплатний індекс – 37639  
 Періодичність виходу – 6 разів на рік  
 Вартість передплати – 570,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28  
 e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» Код ЄДРПОУ 38419785 П/р [UA 253510050000026007628853200] Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005	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 (2020 р.)	_____ р.
Касир	Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.				
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» Код ЄДРПОУ 38419785 П/р [UA 253510050000026007628853200] Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005	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 (2020 р.)	_____ р.
Касир	Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.				



## Комплексна стратегія профілактики КВЗ

## Зміна способу життя

- Підвищення фізичної активності, зокрема аеробні, силові й базові вправи
- Здорове харчування
- Припинення куріння, уникнення пасивного куріння
- Зменшення стресу
- Достатньо тривалий і якісний сон
- Зменшення вживання алкоголю

## Лікарські засоби, ведення хронічних захворювань

- Антигіпертензивні препарати для оптимізації артеріального тиску
- АСК у низькій дозі
- Гіполіпідемічні препарати (статири)
- Допомога у припиненні куріння, нікотинзамісна терапія

## Лікування психічних порушень (тривоги, депресії) для полегшення зміни способу життя

На кроці 3 визначають персональні пріоритети пацієнта (що для нього є важливішим – попередити інфаркт міокарда чи інсульт або уникнути побічних ефектів).

Наявні дані свідчать, що інфаркт міокарда й інсульт, розвитку яких запобігає приймання АСК, розглядаються пацієнтами як важливіші небезпечні події, ніж гастроінтестинальні кровотечі. Приміром, у дослідженні M. Najafzadeh et al. (2019) було встановлено, що в осіб із загальної популяції (без КВЗ) страх нефатального

інфаркту міокарда утричі більший, а КВ-смерті – у 5 разів більший, ніж малої нефатальної кровотечі.

При обговоренні з пацієнтом його готовності приймати АСК щодня і тривало (протягом років) варто зважати на витрати. З одного боку, АСК є доступним препаратом, з іншого – витрати, пов'язані з наслідками КВ-подій (лікування, реабілітація, непрацездатність), є значними.

Нещодавнє дослідження, проведене у США, показало, що оптимальне застосування АСК у первинній профілактиці може економити майже 300 млн доларів щороку на кожен 1 млн населення (Carlton et al., 2018).

## Який препарат АСК призначити?

Багато дослідників вважають застосування препаратів АСК у кишковорозчинній оболонці важливою причиною клінічної резистентності до АСК, яка проявляється розвитком КВ-подій.

Ще 2006 р. D. Cox et al. у дослідженні за участю здорових добровольців продемонстрували, що АСК у кишковорозчинній оболонці є менш дієвою, ніж звичайна АСК. Нижча біодоступність препаратів АСК у кишковорозчинній оболонці і гірша абсорбція із середовища тонкої кишки (де рівень рН вищий порівняно зі шлунком) можуть призводити до недостатнього інгібування тромбоцитів. У дослідженні T. Grosser et al. (2013) інгібування циклооксигенази (ЦОГ), за допомогою якого реалізується антитромбоцитарна дія препарату, через 8 год після приймання було достатнім в усіх пацієнтів, які застосовували АСК у звичайній формі. Натомість у групі приймання АСК

у кишковорозчинній оболонці достатнього ефекту щодо інгібування ЦОГ було досягнуто лише у 83% випадків.

Отже, з метою отримання оптимального антитромбоцитарного ефекту та, відповідно, максимального зниження ризику КВЗ при призначенні АСК для первинної профілактики слід надавати перевагу препаратам без кишковорозчинної оболонки, що забезпечує початок всмоктування діючої речовини в шлунку.

## Ризики внаслідок відміни АСК у первинній профілактиці

Незважаючи на доведені корисні ефекти АСК, багато пацієнтів припиняють приймання препарату самостійно (зокрема, через незрозуміння важливості тривалої профілактики) або з відома лікаря (наприклад, перед інвазивними процедурами). Проте у численних дослідженнях продемонстровано, що припинення первинної профілактики АСК асоціюється з підвищеним ризиком КВ-подій.

Приміром, J. Sundstrom et al. (2017) проаналізували дані 600 тис. пацієнтів віком понад 40 років без КВЗ і встановили, що безпідставне припинення приймання АСК (за відсутності хірургічних втручань і кровотеч) супроводжується підвищенням ризику КВ-подій майже на третину. У дослідженні ARRIVE (2018) статистично значиме зниження частоти інфаркту міокарда спостерігалось тільки у хворих із високим комплаєнсом, які прийняли не менш ніж 60% призначених доз.

Пацієнтові важливо пояснити, що КВ-ризик підвищується вже у найближчий період після припинення приймання АСК. Це може пояснюватись так званім

## Довідка «ЗУ»

Міжнародні та національні кардіологічні товариства рекомендують застосовувати АСК у дозі від 75 мг як для профілактики тромбозів і КВЗ (наприклад, гострого коронарного синдрому) в осіб із факторами КВ-ризиків (вік, стать, АГ, ЦД, гіперхолестеринемія, ожиріння, сімейний анамнез КВЗ), так і з метою зниження частоти тромботичних ускладнень у пацієнтів із гострою та хронічною формою ІХС, захворюваннями периферичних артерій, а також порушеннями мозкового кровообігу в анамнезі.

Для досягнення максимального антитромбоцитарного ефекту при призначенні АСК у низьких дозах слід віддавати перевагу препарату без кишковорозчинної оболонки, що забезпечує початок всмоктування діючої речовини у шлунку.

Призначаючи довгострокову терапію для профілактики серцево-судинних катастроф, лікар повинен бути впевнений у якості препаратів.

В Україні представлені препарати АСК європейського виробництва (Німеччина) компанії Takeda – **Кардіомагніл** (таблетки, вкриті плівковою оболонкою; одна таблетка містить 75 мг АСК) та **Кардіомагніл Форте** (таблетки, вкриті плівковою оболонкою; одна таблетка містить 150 мг АСК).

ефектом рикошету – збільшенням рівня тромбоксану, ймовірно, внаслідок протромботичних ефектів резидуальних дуже низьких концентрацій АСК.

Підготував **Андрій Буряк**

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»  
UA/MAGNH/0819/0031



## Анкета читателя

Здоров'я України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,  
03035, г. Киев, ул. Генерала Шاپовала, 2.

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

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улиця ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом .....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

## 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? .....

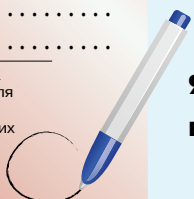
Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»? .....

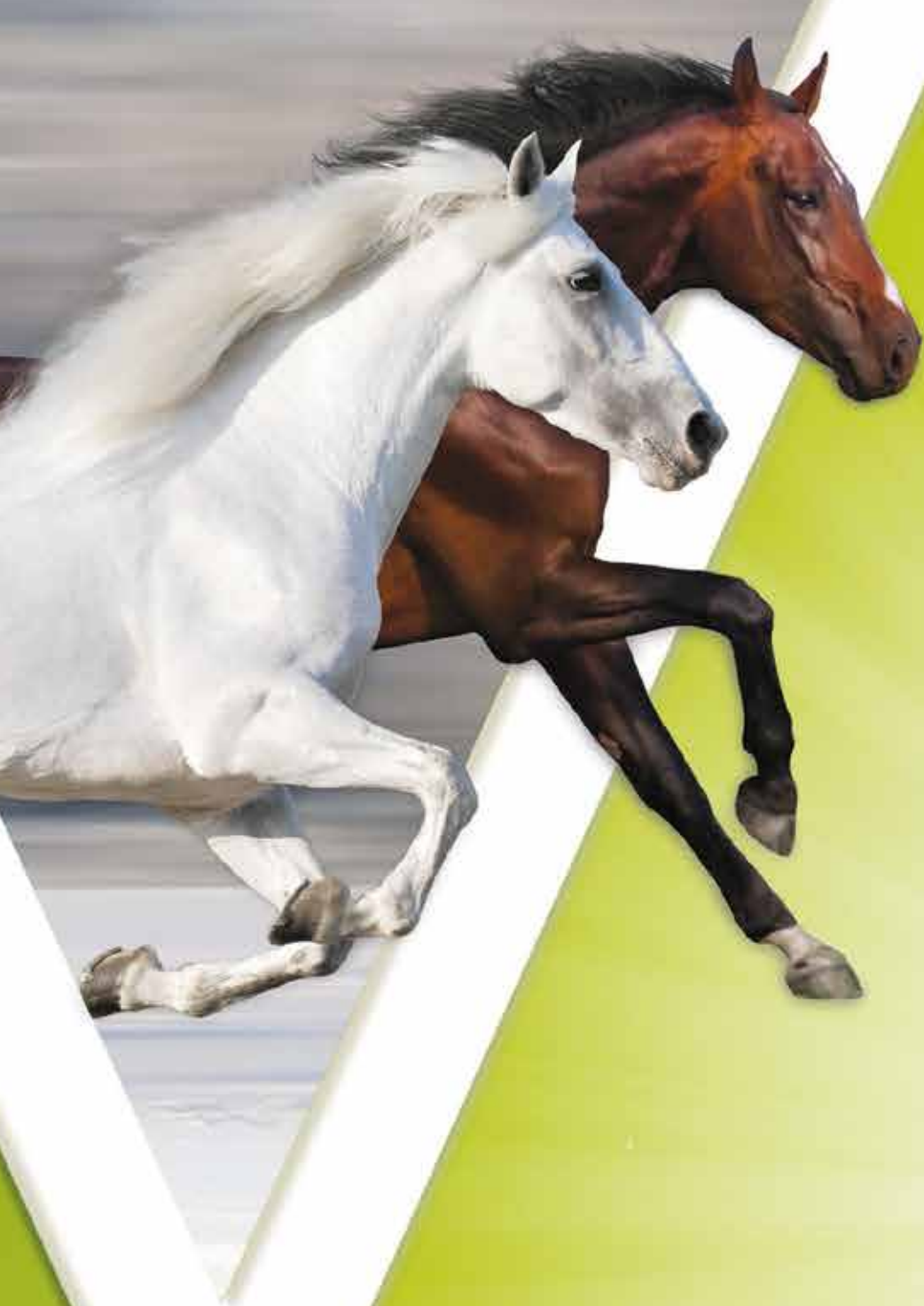
На какую тему? .....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? .....

\* 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 \_\_\_\_\_





## ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

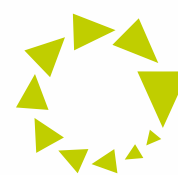
для снижения  
и контроля АД  
в течение  
суток<sup>1</sup>

## АЗИЛСАРТАН

превосходит  
другие сартаны  
в антигипертензивном  
эффекте<sup>2,3</sup>

## ХЛОРТАЛИДОН

доказанно  
улучшает прогноз  
у пациентов  
с АГ<sup>4</sup>



# ЭдарбиКлор®

азилсартан медоксомил + хлорталидон

## МОЩНЫЙ СОЮЗ СОВРЕМЕННОГО САРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА



**Краткая инструкция для медицинского применения лекарственного средства ЭДАРБИКЛОР® (EDARBYCLOR®).** Состав: действующие вещества: azilsartan medoxomil, chlorthalidone. 1 таблетка содержит азилсартана медоксомила калия 42,68 мг (эквивалентно 40 мг азилсартана медоксомила) и хлорталидона 12,5 мг; 1 таблетка содержит азилсартана медоксомила калия 42,68 мг (эквивалентно 40 мг азилсартана медоксомила) и хлорталидона 25 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Антагонисты ангиотензина II и диуретики. Код АТХ C09D A09. **Фармакологические свойства.** Механизм действия. Действующие вещества препарата ЭдарбиКлор® влияют на два отдельных механизма, которые задействованы в регулировании кровяного давления. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики действуют прежде всего на дистальную часть канальцев почек (начальный отдел извилистого канальца), подавляя реабсорбцию ионов NaCl (противодействуя котранспортеру Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>) и способствуют реабсорбции Ca<sup>++</sup> (с помощью неизвестного механизма). Повышенное выведение Na<sup>+</sup> и воды в кортикальной собирательной трубчатке и/или увеличение скорости потока вызывает повышение секреции и выведение K<sup>+</sup> и H<sup>+</sup>. **Азилсартан медоксомил.** Ангиотензин II образуется из ангиотензина I в результате реакции, которая катализируется ангиотензин-преобразовательными ферментами (АПФ, киназа II). Ангиотензин II является основным прессорным агентом ренин-ангиотензиновой системы, который влияет на сужение сосудов, стимуляцию синтеза и высвобождение альдостерона, сердечную стимуляцию и почечную реабсорбцию натрия. Азилсартан медоксомил – это пероральный препарат, который во время абсорбции быстро превращается под влиянием эстераз в активное вещество азилсартан. Азилсартан блокирует вазоконстрикторное и альдостерон-секреторное действие ангиотензина II благодаря селективному блокированию связывания ангиотензина II с рецептором AT1 во многих тканях, таких как гладкая мускулатура сосудов и надпочечники. Таким образом, его действие не зависит от путей синтеза ангиотензина II. **Хлорталидон.** Хлорталидон вызывает диурез с повышенной экскрецией натрия и хлора. Место действия хлорталидона – дистальная часть канальцев почек (начальный отдел извилистого канальца) через угнетение реабсорбции ионов NaCl (противодействуя котранспортеру Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>) и содействует реабсорбции Ca<sup>++</sup> (с помощью неизвестного механизма). Повышенное выведение Na<sup>+</sup> и воды в кортикальной собирательной трубчатке и/или увеличение скорости потока вызывает повышение секреции и выведение K<sup>+</sup> и H<sup>+</sup>. Диуретическое действие хлорталидона приводит к снижению объема экстрацеллюлярной жидкости, объема плазмы, сердечного выброса, общего обменного натрия, скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока. Несмотря на то, что механизм действия хлорталидона и связанных с ним лекарственных средств не является полностью исследованным, считают, что гипонатриемия и гиповолемия являются основой его антигипертензивного действия. **Показания.** Лечение артериальной гипертензии с целью снижения кровяного давления: - у пациентов, у которых артериальное давление адекватно не контролируется монотерапией; - как начальная терапия для пациентов, которые нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анурия; резистентная к терапии гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия; тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин); холестаза, обструкция желчевыводящих путей; беременность и кормление грудью; не применять вместе с алискирен-содержащими средствами пациентам с сахарным диабетом; детский возраст; противопоказано женщинам, которые планируют беременность. **Побочные реакции.** Азилсартан медоксомил. Побочные реакции, вероятно связанные с лечением, были обнаружены в контролируемых клинических исследованиях с частотой ≥ 0,3 % и выше, чем в плацебо-группе, приведены ниже. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота. **Общие расстройства:** астения, утомляемость. Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: спазм мышц. Со стороны нервной системы: головокружение, постуральное головокружение. Со стороны дыхательной системы: кашель. **Метаболические и алиментарные расстройства:** гипонатриемия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия. **Хлорталидон.** В клинических исследованиях по изучению хлорталидона наблюдались такие нежелательные реакции: сыпь, головная боль, головокружение, желудочно-кишечное расстройство и повышение уровней мочевой кислоты и холестерина. **Постмаркетинговый период.** Наблюдались такие нежелательные реакции: тошнота, обмороки, потеря сознания, сыпь, зуд, ангионевротический отек. Поскольку данные о этих реакциях касаются группы пациентов неопределенного объема, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Такеда Ирландия / Takeda Ireland Ltd, Ирландия.

1. Collier D.J. et al. J Clin Hypertens. 2018;20:1473–1484. 2. White WB, et al. Journal of Hypertension 2016, 34:788–797.  
3. Takagi H. et al. Hypertension Research (2014) 37, 432–437. 4. Barrios V., Escobar C. Integrated Blood Pressure Control 2014:7 35–47.

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел. (044) 390-09-09.

ООО «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua









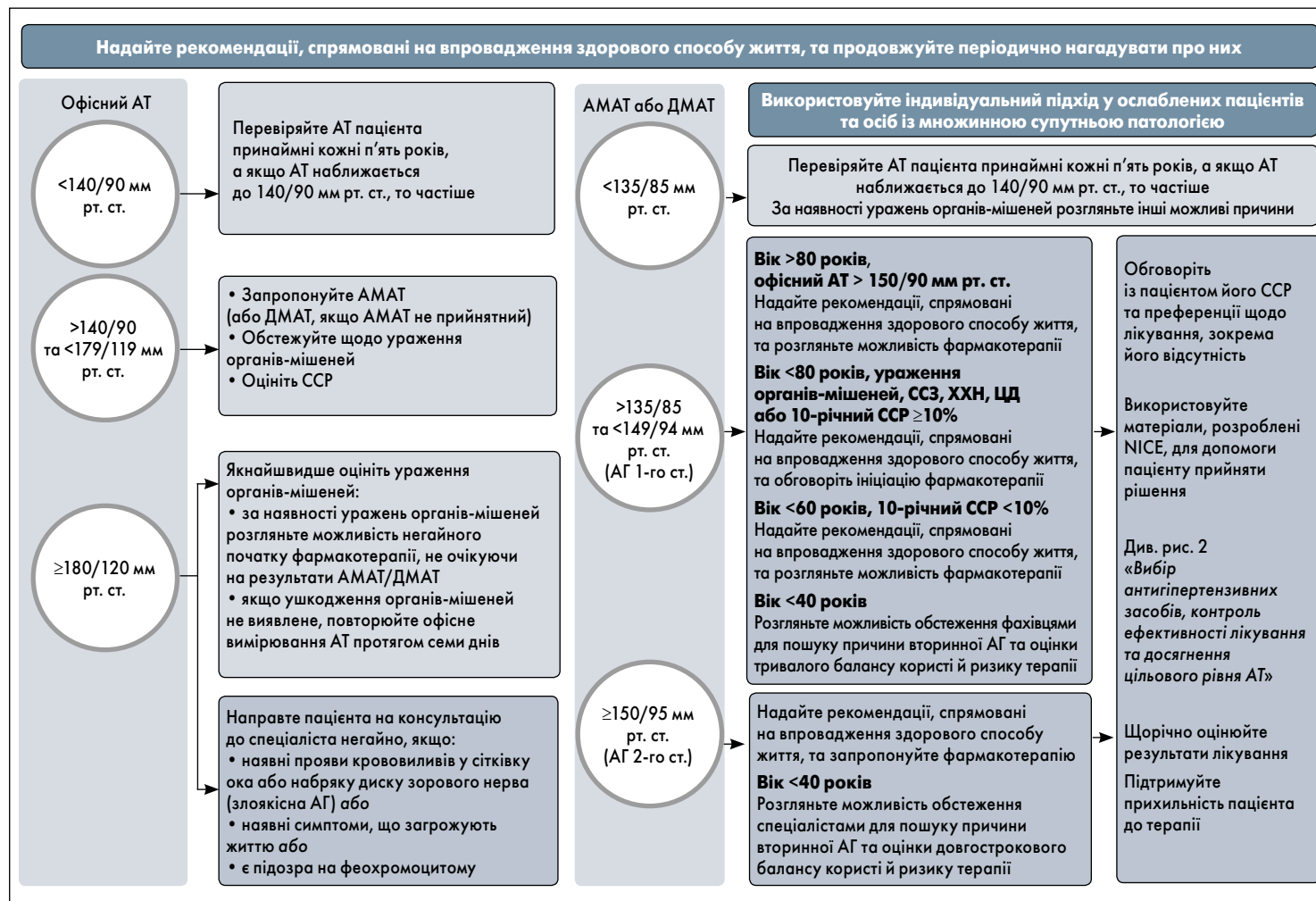


Рис. 1. Графічне резюме рекомендацій із діагностики та лікування АГ у дорослих (NICE, 2019)

### Вибір препаратів для лікування АГ (в осіб з/без ЦД 2-го типу)

Рекомендовано призначати хворим непацентовані лікарські засоби, якщо це можливо та мінімізує витрати. Варто пропонувати особам з ізольованою систолічною гіпертензією (систолический АТ  $\geq 160$  мм рт. ст.) таке саме лікування, як пацієнтам із підвищеними систолічним та діастолічним АТ.

У жінок репродуктивного віку зі встановленою АГ доцільно розглянути застосування антигіпертензивних препаратів згідно з даною настановою. Ведення жінок, які планують вагітність, вагітних або матерів, що годують грудьми, з АГ здійснюють відповідно до настанови NICE з АГ у вагітних.

При виборі антигіпертензивного засобу для чорношкірих пацієнтів африканського або афрокарібського походження треба надавати перевагу блокаторам рецепторів ангіотензину II (БРА) перед інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ).

### I крок лікування пацієнтів з АГ

іАПФ або БРА розглядають як стартову антигіпертензивну терапію у дорослих пацієнтів:

- із ЦД 2-го типу незалежно від віку та рідного походження;
- або

- віком  $<55$  років, за виключенням чорношкірих пацієнтів африканського або афрокарібського походження.

Якщо пацієнт погано переносить іАПФ, наприклад, через кашель, слід запропонувати використання БРА. Не варто комбінувати іАПФ і БРА при лікуванні пацієнтів з АГ.

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) як стартова антигіпертензивна терапія рекомендовані дорослим хворим:

- віком  $\geq 55$  років без ЦД 2-го типу; або
- чорношкірим пацієнтам африканського або афрокарібського походження, які не хворіють на ЦД 2-го типу.

Якщо хворий погано переносить БКК, наприклад, через набряки, необхідно запропонувати тіазидоподібні діуретики. За наявності ознак серцевої недостатності (СН) доцільним є приймання тіазидоподібних діуретиків та дотримання настанов NICE з лікування СН.

При старті терапії або заміні діуретика у пацієнта з АГ рекомендовано надавати перевагу тіазидоподібним діуретикам, як-то індапамід, перед традиційними тіазидними, такими як бендрофлуметазид або гідрохлоротіазид.

Пацієнтам з АГ, які вже отримують бендрофлуметазид або гідрохлоротіазид та мають стабільний, добре контрольований АТ, доцільно радити продовжувати таке лікування.

### II крок лікування пацієнтів з АГ

Перш ніж розглянути доцільність наступного кроку терапії АГ, слід обговорити з пацієнтом, чи приймав він лікарські засоби згідно з призначенням, та підтримати його прихильність до лікування.

У разі якщо АГ не піддається контролю стартовою терапією іАПФ або БРА, рекомендовано додати до наявного лікування препарат одного з таких класів, як БКК чи тіазидоподібні діуретики. Якщо ж АГ не вдається контролювати стартовою терапією БКК, доцільно запропонувати додати до лікування препарат одного з наступних класів: іАПФ або БРА, або тіазидоподібні діуретики.

Якщо у чорношкірих пацієнтів африканського або афрокарібського походження, які не хворіють на ЦД 2-го типу, АГ не піддається контролю стартовою терапією, рекомендовано розглянути додавання до лікування другого препарату, надаючи перевагу БРА перед іАПФ.

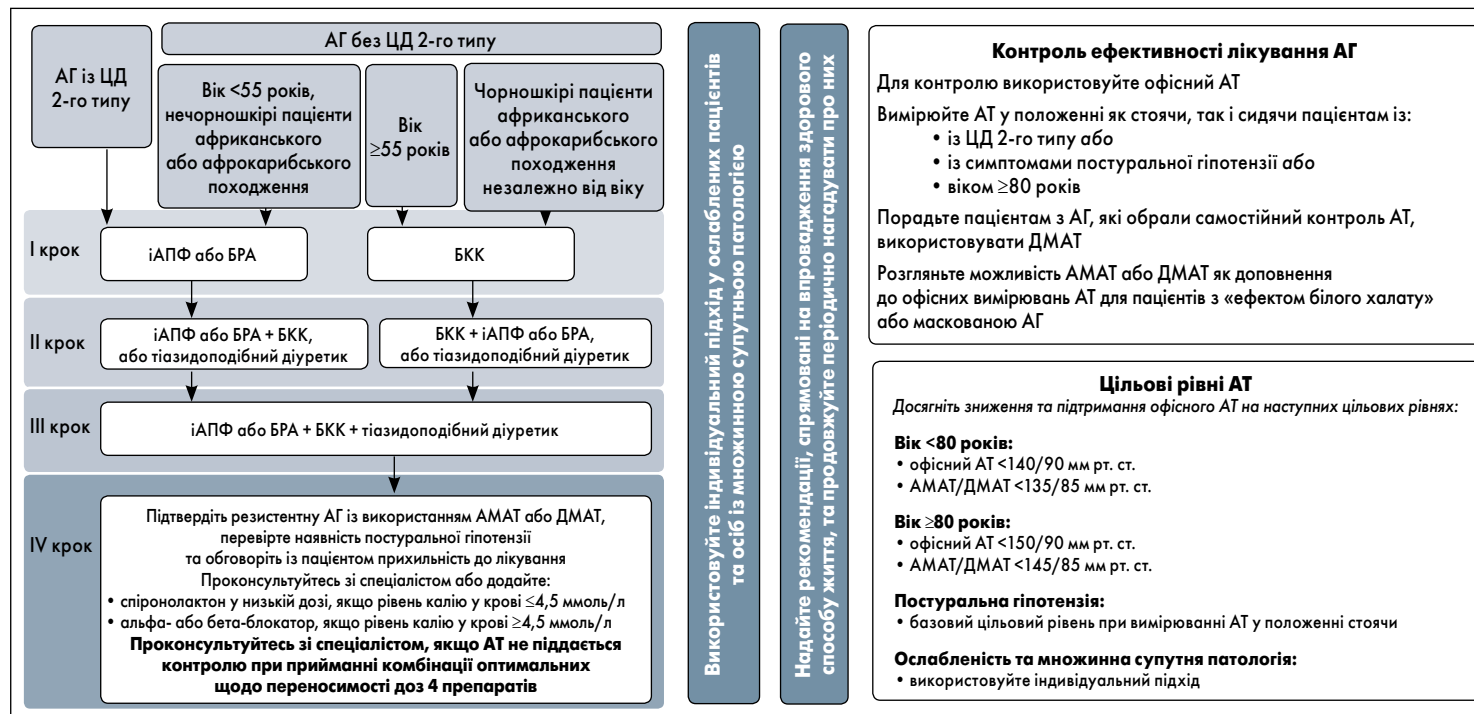


Рис. 2. Вибір антигіпертензивних засобів, контроль ефективності лікування та досягнення цільового рівня АТ (NICE, 2019)

### III крок лікування пацієнтів з АГ

Перш ніж розглянути доцільність наступного кроку лікування АГ, необхідно:

- переглянути медикаментозні призначення та переконатися, що пацієнт отримує лікарські засоби в оптимальних щодо переносимості дозах;

та

- обговорити із хворим його прихильність до лікування.

У разі якщо АГ не піддається контролю на II кроці терапії, слід запропонувати комбінацію: іАПФ або БРА та БКК і тіазидоподібного діуретика.

### IV крок лікування пацієнтів з АГ

Якщо АГ не піддається контролю за приймання оптимальних щодо переносимості доз іАПФ або БРА + БКК і тіазидоподібний діуретик, вважають, що у хворого резистентна АГ.

Перш ніж розглянути можливість наступної терапії у пацієнтів із резистентною АГ, рекомендовано:

- підтвердити високий рівень офісного АТ за допомогою АМАТ або ДМАТ;
- оцінити постуральну гіпотензію;
- обговорити із хворим його прихильність до лікування.

Для пацієнтів із підтвердженою резистентною АГ варто розглянути можливість додавання четвертого антигіпертензивного засобу або направити на консультацію до спеціаліста. В осіб із резистентною АГ та рівнем калію у крові  $\leq 4,5$  ммоль/л слід рекомендувати наступну діуретичну терапію низькими дозами спіронолактону. З обережністю призначають препарат пацієнтам зі зниженою ШКФ через підвищений ризик гіперкаліємії. При продовженні застосування діуретиків на IV кроці лікування резистентної АГ необхідно контролювати в пацієнта рівень натрію/калію у крові та ниркову функцію протягом місяця від початку терапії та пізніше повторювати аналізи у разі потреби.

Дорослим особам з резистентною АГ при рівні калію у крові  $\geq 4,5$  ммоль/л слід розглянути можливість призначення на IV кроці лікування  $\alpha$ - або  $\beta$ -блокаторів. Якщо АТ не піддається контролю у пацієнтів із резистентною АГ при прийманні комбінації оптимальних щодо переносимості доз чотирьох препаратів, варто проконсультуватися з фахівцем.

### Пацієнти, які потребують термінового обстеження спеціаліста

У пацієнтів із тяжкою АГ (офісний рівень АТ  $\geq 180/120$  мм рт. ст.), але без симптомів, які потребують негайного направлення до фахівця, необхідно невідкладно продовжувати обстеження для виявлення ураження органів-мішеней. Якщо його встановлено, слід розпочати антигіпертензивну фармакотерапію, не очікуючи результатів АМАТ або ДМАТ. Якщо ж ураження органів-мішеней не виявлено, рекомендовано повторювати офісне вимірювання АТ протягом наступних семи днів.

Доцільно направити пацієнта на консультацію до спеціаліста негайно, якщо його офісний рівень АТ  $\geq 180/120$  мм рт. ст., а також:

- наявні прояви крововиливів у сітківку ока або набряку диску зорового нерва (злаякісна АГ);

або

- наявні симптоми, що загрожують життю, як-то сплутаність свідомості, що виникла вперше, біль у грудях, прояви СН або гострого ураження нирок.

Потрібно направити пацієнта на консультацію до фахівця того самого дня, якщо є підозра на феохромоцитому (наприклад, лабільна або постуральна гіпотензія, головний біль, відчуття серцебиття, блідість, біль у животі, посилене потовиділення).

Графічне резюме рекомендацій NICE (2019) із діагностики та лікування АГ у дорослих представлено на рисунку 1. Стратегія вибору антигіпертензивних засобів, контролю ефективності терапії та цільового рівня АТ наведено на рисунку 2.

Підготувала Тетяна Ткаченко

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

# Можливості фармакологічного лікування остеоартриту: фокус на симптоматичні препарати сповільненої дії (SYSADOA) та індивідуальні особливості пацієнта

У вересні 2019 року в Мілані (Італія) на базі реабілітаційного центру Фонду Don C. Gnocchi за підтримки компанії «Байер» було проведено дводенну міжнародну навчальну програму для лікарів-ревматологів. До вашої уваги представлено огляд заходу, в якому взяли участь представники провідних міжнародних наукових і освітніх медичних організацій, визнані експерти в галузі ревматології, травматології та ортопедії з Білорусі, Італії, Росії, України, Франції.

Перший день роботи було присвячено обговоренню алгоритму дій лікаря при лікуванні хворих на остеоартрит (ОА) з огляду на індивідуальні особливості пацієнта, зокрема коморбідність. Із програмними доповідями виступили: Д. Гандоліні, професор, керівник відділу ревматології та кісткового метаболізму клініки Don C. Gnocchi (Мілан, Італія); О.М. Ліла, д. мед. н., професор, директор ФДБНУ НДІ ревматології імені В.О. Насонової (Москва, Росія); Л.І. Алексєєва, д. мед. н., професор, завідувач відділу метаболічних захворювань суглобів, лабораторії остеоартриту ФДБНУ НДІ ревматології імені В.О. Насонової (Москва, Росія); Ф. Ранно, професор, керівник відділення реабілітації Інституту ревматології (Париж, Франція); Д.Г. Рекалов, д. мед. н., професор, завідувач Центру ревматології та імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні; Н.А. Мартусевич, к. мед. н., доцент кафедри кардіології та внутрішніх хвороб Білоруського державного медичного університету.

Під час обговорення найбільшу увагу було придано до особливостей менеджменту осіб з ОА в умовах коморбідності. Загальновідомо, що ОА є одним із найрозповсюджених, неухильно прогресуючих захворювань кістково-м'язової системи, яке потребує комплексного підходу до лікування. Поширеність ОА зростає з віком та асоційована з ожирінням. Крім того, хворі на ОА часто мають супутні патології, що зумовлюють підвищений ризик небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи (ССС) та нирок, які своєю чергою впливають на вибір методів терапії ОА.

Сучасна модель доказової медицини базується на принципах клінічних рішень і рекомендацій, створених на основі наявних баз даних щодо ОА. Керівні принципи розробляються з огляду на баланс між користю та шкодою від застосовуваного методу лікування.

Численні наявні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів з ОА колінних, кульшових та кистьових суглобів, розроблені Американською асоціацією ревматологів (ACR), Європейською антиревматичною лігою (EULAR), Міжнародним товариством із вивчення остеоартриту (OARSI), Європейським товариством із клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту й захворювань кістково-м'язової системи (ESCEO), містять дані щодо ефективності різноманітних методів лікування, профілю безпеки та небажаних явищ, але мають різні рівні доказовості. У 2019 р. були оприлюднені дані щодо оновлення попередніх настанов на базі доказової системи класифікації та оцінки якості рекомендацій (GRADE) та нових систематичних оглядів і метааналізів: ESCEO [1], OARSI [2].

Було проаналізовано останні рекомендації з терапії хворих на ОА. У настановах ESCEO ще раз підкреслено необхідність комплексного немедикаментозного та медикаментозного лікування ОА. Симптоматичні препарати сповільненої дії в терапії остеоартриту (SYSADOA) – клас лікарських засобів, що позитивно впливають на симптоми ОА, стосовно яких накопичено докази хворобомодифікувальної дії при тривалому застосуванні. Метааналізи плацебо-контрольованих досліджень SYSADOA довели, що глюкозамін (ГА), хондроїтину сульфат (ХС), діацерейн, сполуки авокадо/сої чинять позитивну дію від незначної до помірної при ОА. ESCEO рекомендує застосовувати ці препарати, але тільки вироблені з фармацевтично якісних

субстанцій, як базисне лікування ОА. Зокрема, використання кристалічного ГА сульфату в кількох дослідженнях при ОА тривалістю від шести місяців до трьох років довели його перевагу перед плацебо щодо впливу на біль (розмір ефекту – 0,27; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,12-0,43) і функцію суглобів (розмір ефекту – 0,33, 95% ДІ 0,17-0,48), що співпало з результатами при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) короткими курсами.

ХС також має здатність сповільнювати прогресування ОА. Крім того, ця сполука чинить доволі виражений ефект на біль, хоча думки різних дослідників щодо цього не завжди співпадають. Нещодавно оприлюднені результати дослідження показали ефективність ХС щодо сповільнення структурних змін у хрящовій тканині та продемонстрували його клінічно значущу симптоматичну дію [3].

Незважаючи на суперечливість деяких рекомендацій щодо лікування ОА, SYSADOA широко використовуються у багатьох країнах у вигляді як рецептурних, так і безрецептурних лікарських засобів. Профіль безпеки препаратів цієї групи при ОА, за даними систематичного огляду і метааналізів, зівставний із таким у плацебо [4].

Останні клінічні дані свідчать про більшу ефективність комбінації цих препаратів, що пов'язують з їхньою адитивною дією. Синергічний ефект ХС і ГА підтверджено у численних дослідженнях, що проводили *in vivo* та *in vitro* [5-7]. Механізм дії ХС дещо відрізняється від такою ГА. Встановлено, що ХС досягає суглоба й розподіляється у хрящі та субхондральних шарах, проте, оскільки молекула ХС має відносно великі розміри, то не проникає до клітин, а його протизапальна дія забезпечується за допомогою рецепторів мембрани і хондроцитів. Зокрема, зв'язуючись із CD44-рецептором, ХС може модулювати такі транскрипційні фактори, як NF- $\kappa$ B, блокуючи тим самим прозапальні сигнальні шляхи зі зниженням рівня регуляції таргетних генів ADAMTS, MMPs, IL-1 $\beta$  та iNOS.

Глюкозамін проникає до клітин за допомогою механізму транспорту глюкози та фосфорилується у глюкозамінфосфат, який послідовно проходить гексозаміновий біосинтетичний шлях, утворюючи N-ацетилглюкозамін, що являє собою, з одного боку, субстрат для синтезу протеогліканів, гліколіпідів і глікопротеїнів, а з іншого – субстрат для ацилювання протеїну. Є припущення, що ефект ГА зумовлений його здатністю до ацилювання протеїнів, насамперед кінази (JNK, p38 та IKK $\alpha$ ). Ця протеїнова модифікація конкурує з фосфорилуванням за утилізацію деяких амінокислотних ділянок, і, як наслідок, ГА зменшує транслокацію NF- $\kappa$ B та скасовує транскрипцію протеолітичних і прозапальних таргетних генів.

Сьогодні на фармацевтичному ринку наявні лікарські засоби з різними солями ГА (глюкозаміну сульфат, зокрема кристалічний, і глюкозаміну гідрохлорид). Сучасні дані підтверджують, що між різними солями ГА немає жодних відмінностей щодо як фармакокінетики, так і фармакодинаміки [8-10]. ГА всмоктується в кишечнику при розпаді сульфату або гідрохлориду [10]. Терапевтичними дозами є  $\geq 1500$  мг/добу глюкозаміну і  $\geq 800$  мг/добу хондроїтину [11].

Клінічні дані підтверджують високу ефективність комбінованих препаратів ГА та ХС. Дослідники D.O. Clegg et al. довели, що комбінація ГА й ХС за анальгетичною дією переважала плацебо та монопрепарати ГА і ХС у хворих на ОА з помірним і виразним болем [6].

У дослідженні M.C. Hochberg et al. сумісне застосування молекул продемонструвало однакову з цецекоксидом ефективність після шести місяців терапії хворих на ОА колінних суглобів при сприятливому профілю безпеки [7]. На думку авторів, фіксована комбінація ГА і ХС є ефективним методом лікування для пацієнтів з ОА і супутньою патологією ССС та ШКТ.

Доказом впливу комбінації ХС і ГА на прогресування ОА стало дослідження J. Martel-Pelletier et al. [12]. Автори показали, що за даними магнітно-резонансної томографії у пацієнтів, які приймали разом ХС і ГА, через 24 місяці відзначалася менша втрата об'єму хряща порівняно із тими, хто не отримував ХС і ГА. Автори дійшли висновку, що застосування комбінації ХС і ГА сприяє сповільненню прогресування ОА.

Аналогічні результати з оцінкою звуження суглобової щільності за електронними рентгенограмами мали місце в подвійному сліпому порівняльному дослідженні M. Fransen (2015), у межах якого 605 пацієнтів із гонартрозом рандомізували у групи комбінованої (ГА + ХС), монотерапії (ГА або ХС) або плацебо. Застосування комбінованого препарату сприяло статистично достовірному порівняно із плацебо сповільненню прогресування звуження суглобової щільності (середня різниця – 0,10 мм; 95% ДІ 0,002-0,20 мм), тоді як дані щодо прогресії захворювання при монотерапії ХС або ГА не відрізнялися від таких у групі плацебо [13].

У листопаді 2015 р. було оприлюднено результати метааналізу C. Zeng et al., що узагальнював дані 54 клінічних досліджень за участю 16 427 пацієнтів. Автори порівнювали ефективність п'яти варіантів лікування, як-то:

- плацебо;
- цецекоксид;
- ХС;
- ГА;
- комбінація ХС + ГА.

Незважаючи на те що за всіх варіантів лікування препаратами SYSADOA (монотерапія ХС або ГА, комбінація ХС + ГА) спостерігали достовірну структурно-модифікувальну дію, поліпшення показників функціонального стану суглобів порівняно з початковим рівнем було зафіксоване лише у пацієнтів при сумісному використанні ХС + ГА [14].

Одним із найбільш вивчених препаратів SYSADOA є препарат **Терафлекс® компанії «Байер»**. Це комбінація 500 мг ГА (у вигляді глюкозаміну гідрохлориду) та 400 мг ХС в одній капсулі. Протизапальну, анальгетичну та структурно-модифікувальну дію лікарського засобу було описано у низці робіт, присвячених аналізу клінічного досвіду його застосування у повсякденній практиці. Крім того, на базі Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України (м. Київ) 2006-2007 рр. було проведено відкрите рандомізоване порівняльне дослідження ефективності, безпеки і тривалості післядії приймання препарату Терафлекс® хворими на ОА колінних суглобів за двома схемами. Загалом було залучено 100 пацієнтів, що знаходилися під амбулаторним наглядом в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу. Хворі отримували терапію препаратом Терафлекс® упродовж півроку із перервою три місяці (I група) або дев'ять місяців постійно (II група). У процесі дослідження кожному пацієнтові проводили клініко-інструментальне та нейроортопедичне обстеження, рентгенографію колінних суглобів, анкетування (опитувальник WOMAC, анкети Лікерта та ефективності лікування).

Згідно з отриманими результатами, не було встановлено достовірних відмінностей в ефективності безперервного або переривчастого (три місяці призначення з наступною тримісячною перервою) режимів приймання препарату Терафлекс® упродовж 12 місяців спостереження. Як безперервна, так і переривчаста стратегія призначення лікарського засобу сприяли зменшенню інтенсивності больового синдрому (відповідно до застосованих анкетувань) і поліпшенню функціонального стану суглобів (за шкалою WOMAC та даними 15-метрового тесту).

Препарат Терафлекс® при безперервному (дев'ять місяців) і курсовому (два курси по три місяці з тримісячною перервою) прийманні добре переносяться пацієнтами старших вікових груп із гонартрозом та не призводив до виникнення серйозних побічних реакцій. Тривалість його післядії у пацієнтів із гонартрозом достовірно не відрізнялася при різних режимах призначення: безперервному або переривчастому [15].

Одночасно дослідження з аналогічним дизайном проводили у ФДБНУ НДІ ревматології імені В.О. Насонової. Загалом було залучено 100 амбулаторних пацієнтів з ОА колінних суглобів, які приймали Терафлекс®. Основна група (n=50) отримувала препарат постійно протягом дев'яти місяців, група порівняння (n=50) – переривчасто: упродовж півроку із тримісячною перервою через три місяці. Тривалість спостереження становила 12 місяців (у I групі – дев'ять, II – шість, оцінка післядії препарату в обох групах тривала три місяці). Аналіз результатів показав наявність знеболювального ефекту в обох групах вже через один місяць терапії. До третього місяця спостерігалось достовірне зменшення не тільки показників болю, але й скутості, функціонального стану суглобів, сумарного індексу WOMAC і швидкості ходьби в обох групах. До кінця лікування відзначене поліпшення за всіма дослідженими показниками у хворих як при постійному, так і при інтермітуючому прийманні препарату Терафлекс®. При ультразвуковому дослідженні покращення ознак (зменшення синовиальної оболонки, площі супрапателлярного завороту, розмірів підколінної кістки і ступеня виразності періартикулярних змін) було виявлене у 40 (83%) хворих основної групи й 39 (81,2%) – контрольної, без статистично достовірних розбіжностей між ними. Згідно з отриманими результатами автори дійшли висновку, що інтермітуюча терапія препаратом Терафлекс® (три місяці – лікування, три місяці – перерва) має зівставну ефективність із його постійним використанням за впливом на больовий синдром, функцію суглобів і тривалість післядії. Лікарський засіб має хорошу переносимість [16].

Нині під егідою ФДБНУ НДІ ревматології імені В.О. Насонової триває проспективне багатоцентрове неінтервенційне дослідження з метою отримання інформації щодо хворих на ОА колінного або кульшового суглобів, які приймають препарат Терафлекс®. Загалом включено 1100 пацієнтів із 43 медичних центрів, тривалість спостереження становить 64 тижні. Таким чином, це буде найбільше дослідження ефектів комбінованої терапії ГА + ХС в осіб з ОА колінного та кульшового суглобів у реальній клінічній практиці.

У жовтні 2019 р. оприлюднені результати, отримані за даними проміжного аналізу, через 4-6 місяців від початку лікування. Вони свідчать про зниження інтенсивності болю й інших симптомів ОА, а також поліпшення функціональної активності та якості життя пацієнтів з ОА колінного та кульшового суглобів під час приймання препарату Терафлекс®. За усіма підшкалами опитувальників KOOS та HOOS для оцінки наслідків травми й остеоартриту коліна/стегна

зарєєстровано позитивну динаміку (збільшення середнього балу) відносно початкового рівня. Позитивна динаміка спостерігалася також і для кожного з питань цих оцінювальних інструментів: зростала частка пацієнтів із менш частими й менш інтенсивними проявами симптомів та ускладнень, спричинених ОА колінного або кульшового суглобів [17].

З огляду на дані про здатність SYSADOA підсилювати знеболювальну дію НПЗП, значний інтерес для клініциста являють можливість та доцільність комбінації SYSADOA із НПЗП – як у терапевтичній схемі, так і у складі одного лікарського засобу [18, 19]. В цьому контексті заслуговують на увагу оприлюднені 2011 р. результати багаточетрового дослідження з вивчення ефективності комбінованого препарату **Терафлекс Адванс®** компанії «Байер» [20]. Одна капсула препарату містить 250 мг ГА сульфату, 200 мг ХС та 100 мг ібупрофену. Дослідження проводили в 11 центрах (міста Дніпро, Дрогобич, Запоріжжя, Київ, Кривий Ріг, Львів, Миколаїв, Одеса, Тернопіль, Харків, Чернігів); у ньому брали участь 198 хворих з ОА колінних суглобів II-III стадій за класифікацією Келлгрена – Лоуренса та виразним іритативно-больовим синдромом. Усі пацієнти скаржилися на біль у колінних суглобах (на момент включення у дослідження рівень болю становив  $\geq 40$  мм за візуально-аналоговою шкалою) та обмеження повсякденної активності. Препарат приймали по дві капсули тричі на день протягом 20 днів, наступні 30 днів становили період спостереження.

Достовірне зменшення інтенсивності больового синдрому в колінних суглобах, вранішньої скрутості, а також поліпшення функціональної активності у пацієнтів, що приймали Терафлекс Адванс®, супроводжувалося підвищенням якості життя за даними анкети Euro-QoL-5D вже на 10-й день лікування. Покращання якості життя було ще значнішим наприкінці терапії та протягом усього періоду спостереження. Порівнюючи ці показники у пацієнтів із гонартрозом, що отримували Терафлекс Адванс®, після закінчення курсу лікування (20-й день) та впродовж наступного періоду спостереження, варто звернути увагу на їхнє подальше зниження. Динаміка була достовірною на 30, 40 та 50-й дні; наприкінці періоду спостереження (50-й день) проаналізовані значення були меншими порівняно з відповідними після завершення лікування (20-й день).

Таким чином, отримані результати підтверджують здатність SYSADOA підсилювати знеболювальний та протизапальний ефект НПЗП.

Експерти також обговорювали питання тактики застосування НПЗП при ОА. Усі дійшли спільного висновку, що локальні НПЗП загалом доцільно рекомендувати до призначення пероральних НПЗП. Вони чинять зіставний помірний безпечний ефект, але мають кращий профіль безпеки завдяки низькій системній абсорбції. Локальні НПЗП є безпечними, особливо стосовно ШКТ.

За наявності персистуючого больового синдрому в разі ОА призначають пероральні НПЗП. Проте їхнє застосування при лікуванні болю може супроводжуватися розвитком небажаних явищ, передусім із боку ШКТ, ССС і нирок.

Застосування селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2 значно знижує ризик шлунково-кишкових ускладнень, проте неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 мають сприятливіший серцево-судинний профіль безпеки [21, 22]. За наявності супутніх кардіо-васкулярних захворювань пацієнтам необхідно рекомендувати використання неселективних НПЗП (наприклад, напроксену).

У процесі жвавої дискусії було узгоджено низку рекомендацій, з якими погодилися всі учасники:

1. Лікування хворих на ОА в реальній клінічній практиці має базуватися на індивідуальній оцінці пацієнта з огляду на його потреби або суб'єктивну інтерпретацію доказів ефективності терапії лікарем.

2. Лікування хворих на ОА, що ґрунтується на принципах доказової медицини, передбачає комплексний підхід і необхідність призначення як першого базисного засобу SYSADOA, зокрема комбінованих препаратів ХС + ГА в терапевтичних дозах уже на ранніх стадіях захворювання.

3. При виборі НПЗП для лікування ОА необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнта і наявність коморбідних станів, наприклад із боку ССС.

4. З огляду на високу соціальну значущість ревматичних захворювань, необхідно планувати освітню діяльність у межах міжнародних і національних освітніх програм та поширювати склад учасників із залученням терапевтів, сімейних лікарів, хірургів поліклінік, фізіотерапевтів, фахівців із медичної реабілітації та відновлювальної медицини.

9 вересня 2019 р. відбувся клінічний етап навчальної програми. Учасники отримали можливість відвідати муніципальний реабілітаційний центр Don C. Gnocchi та в режимі реального часу ознайомитися з роботою всіх його підрозділів, а також поставити фахівцям центру запитання, що мають практичний інтерес.

Цей реабілітаційний центр, який нещодавно відсвяткував свій 70-річний ювілей, має понад 50 філій на території Італії. Він спеціалізується на розробці та впровадженні у медичну практику

комплексних лікувальних, реабілітаційних і освітніх програм для пацієнтів найширшого профілю. У структурі центру є відділення для стаціонарної реабілітації хворих кардіоревматологічного, ортопедичного, пульмонологічного профілів, нейропсихіатрії та реабілітації, розсіяного склерозу, дитячої реабілітації тощо. Клініко-лабораторну і функціональну діагностику забезпечують лабораторна служба, служби рентгенодіагностики і візуалізації, аналізу рухової функції.

Окрім реабілітації в стаціонарних умовах, заклад докладає чималих зусиль у напрямку реабілітації амбулаторних пацієнтів. Так, амбулаторна ланка представлена службою кардіоревматологічної, неврологічної, ортопедичної та пульмонологічної реабілітації, відділенням лікувальної фізкультури і спортивної медицини.

На особливу увагу заслуговує нещодавно запроваджена служба реабілітації на дому, яка дозволяє лікарям та методистам встановлювати зв'язок із пацієнтами, опитувати і навчати їх, а також проводити профільні заняття

з лікувальної фізкультури в режимі відеоконференції. У кожного пацієнта, що бере участь у цій програмі, до домашнього комп'ютера підключено компактний спеціалізований модуль із вбудованими освітніми і навчальними програмами. Варто зауважити, що це заощаджує час, сили й витрати хворого на дорогу, дозволяючи раціональніше використовувати приміщення клініки.

Рівень надання медичної допомоги, індивідуалізованого підходу до лікування та реабілітації (інструктор працює з кожним пацієнтом окремо), повсякденна турбота про тих, хто її особливо потребує, викликає ширшу повагу до всієї команди реабілітаційного центру і слугує яскравим підтвердженням продуктивного симбіозу медичної науки та повсякденної лікарської практики. До цього можна і слід прагнути в кожній країні.

Список літератури знаходиться в редакції

Підготувала **Наталія Нечипорук**



# ТЕРАФЛЕКС®

## ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ

**ПОСИЛЕНА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ\***

**2-й КРОК  
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ  
І ПРОФІЛАКТИКА  
ЗАГОСТРЕНЬ  
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

**1-й КРОК  
ВПРОДОВЖ  
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

**theraflex.com.ua**

\*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондритину, входить ібупрофен.  
Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.  
РП Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00  
L.LA.MKT.CH.10.2018.0317.

# Антитромботична терапія при ІХС: фокус на пацієнтів із високим ризиком та місце антикоагулянтів у постійній профілактиці ускладнень

**Проблема коморбідності в кардіології стала однією з основних тем, обговорених на ХХ Національному конгресі кардіологів, що відбувся у Києві 25-27 вересня 2019 р. На секційному засіданні «Нові тенденції в лікуванні серцево-судинних захворювань. Доказова медицина та рекомендації» сучасні аспекти антитромботичної терапії пацієнтів високого ризику з ішемічною хворобою серця (ІХС) висвітлив завідувач відділення атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Михайло Іларіонович Лутай.**

Лектор зазначив, що в оновлених настановах Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) відтепер замість терміну «стабільне захворювання коронарних артерій» (stable CAD) використовується поняття «хронічні коронарні синдроми» (ХКС, chronic coronary syndromes, CCS) (Knuuti et al., 2019). Таким чином європейські експерти підкреслюють постійно прогресуючий характер атеросклеротичного ураження. Хоча хвороба може мати видимий тривалий стабільний перебіг, у будь-який час через розрив або ерозію атеросклеротичної бляшки існує ризик судинної катастрофи для пацієнта. Отже, захворювання є хронічним, динамічним і дуже серйозним, навіть в очевидно клінічно «мовчазні» періоди.

Також запропоновано виділяти шість клінічних сценаріїв, тоді як визначення нозологічних форм за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) залишаються незмінними. Зокрема, в оновлених настановах виділені наступні категорії хворих:

- пацієнти з підозрою на хронічний коронарний синдром (ХКС) і «стабільними» ангінальними симптомами та/або задишкою (за МКХ-11 – неуточнені ІХС [BA6Z] та стабільна стенокардія [BA40.1]);
- особи з новим епізодом серцевої недостатності (СН) або дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) і підозрою на хворобу коронарних артерій (ХКА) (за МКХ-11 – ішемічна кардіоміопатія [BA51] та інші уточнені [BA8Y] і неуточнені ХКА [BA8Z]);
- безсимптомні та симптомні пацієнти зі стабільними симптомами впродовж менш ніж один рік після ГКС або з нещодавною реваскуляризацією (за МКХ-11 – інша стенокардія, уточнена [BA40.1Y] і неуточнена [BA40.Z]);
- безсимптомні та симптомні хворі >1 року після первинної діагностики або реваскуляризації (за МКХ-11 – старий інфаркт міокарда [BA50] та хронічна ІХС, неуточнена [BA5Z]);
- особи зі стенокардією та підозрою на вазоспастичний мікросудинний захворювання (за МКХ-11 – коронарна вазоспастична хвороба [BA85] та мікросудинна ХКА [BA86] відповідно);
- безсимптомні пацієнти, в яких виявлено ХКА при скринінгу (за МКХ-11 – коронарний атеросклероз, неуточнений [BA80.Z]).

При цьому слід звернути увагу, що серед вищенаведених шести визначень є три формулювання «з підозрою», що означає невстановлений діагноз. Отже, перед фахівцями постали питання щодо термінології, над якими потрібно розмірковувати.

Вочевидь, проблема коморбідності є вельми актуальною в контексті ведення пацієнтів з ІХС. Спутні захворювання, як-то цукровий діабет (ЦД), що трапляється у 28% хворих, порушення функції нирок – у 41%, ХСН – у 51%, захворювання периферичних артерій (ЗПА) – у 10-15%, потенціюють імовірність серцево-судинних (СС) ускладнень в осіб високого ризику, зокрема за перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), на додаток до наявного базового високого ризику (Ozcan et al., 2018). При цьому вірогідність атеротромботичних подій у пацієнтів з ІХС та коморбідностями існує навіть незважаючи на оптимізовану антитромбоцитарну терапію та становить близько 4-5% на рік (Bhatt et al., 2006; Hiatt et al., 2017).

Доповідач зробив короткий огляд клінічних випробувань антитромбоцитарних препаратів, ефективності яких аналізували у пацієнтів з ІХС. Зокрема, він зупинився на багатоцентровому дослідженні CAPRIE, де вивчали клінічну ефективність клопидогрелю у вигляді монотерапії у хворих на хронічну ІХС (Creager, 1998). Загалом було включено 19 185 осіб із клінічними проявами атеросклерозу, як-от ІМ, ішемічний інсульт, ураження периферичних артерій. Пацієнти отримували 75 мг/добу клопидогрелю або 325 мг/добу ацетилсалicyлової кислоти (АСК) протягом 1-3 років. Клопидогрель приводив до невеликого, але достовірного зниження

частоти нових ішемічних ускладнень (ІМ, ішемічного інсульту, смерті з СС-причин). Проте, незважаючи на отримані результати, через вартість клопидогрелю терапією першої лінії у рекомендаціях залишається АСК, а клопидогрель розглядається у разі непереносимості АСК (ESC, 2019).

У проспективному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні CHARISMA, що було проведене на базі 768 центрів у 32 країнах, вивчали ефективність та безпеку терапії клопидогрелем (75 мг/добу) + АСК (75-162 мг/добу) порівняно з використанням АСК + плацебо для запобігання СС-подій. За даними субаналізу в пацієнтів високого ризику, комбінація клопидогрелю та АСК виявилася ефективнішою (Bhatt et al., 2006). Лектор зауважив, що хворим, яким було проведено стентування, призначають подвійну антитромботичну терапію АСК та клопидогрелем, яку, за умови її нормальної переносимості, можна застосовувати протягом 2-3 років (ESC, 2019).

Окрім того, було розглянуто результати дослідження PEGASUS-TIMI 54. Згідно з його результатами, додавання тікагрелору до стандартної терапії АСК у пацієнтів із перенесеним приблизно два роки тому ІМ приводило до зниження на 15% розвитку повторного ІМ, інсульту чи СС-смерті (первинна кінцева точка) порівняно з тими, що отримували АСК (період спостереження становив у середньому 33 місяці) (Bonaca et al., 2017).

Проте найбільший інтерес у межах висвітлюваної теми представляють результати дослідження COMPASS. Воно було присвячене вивченню вазопротекторної дози ривароксабану в популяції хворих на ІХС із різними супутніми патологіями: 69% пацієнтів мали перенесений інфаркт, 62% – ураження декількох коронарних судин, 37% – ЦД, 23% – СН, 22% – порушення функції нирок, 20% – ЗПА (Connolly et al., 2018). Загалом було залучено 27 395 пацієнтів з ІХС/ЗПА на базі 602 дослідницьких центрів у 33 країнах світу (Україна також брала участь). Середній період спостереження становив 23 місяці на момент дострокового завершення дослідження через очевидну значну перевагу в ефективності комбінації вазопротекторної дози ривароксабану 2,5 мг два рази на добу із АСК по 100 мг/добу над монотерапією АСК.

Ривароксабан у комбінації з АСК достовірно знижував частоту розвитку СС-подій (на 26%) у пацієнтів з ІХС. Окрім того, спостерігалось достовірне зниження ризику смерті від будь-якої причини на 23%.

Перевага в ефективності використання зазначеної комбінації була однорідною в усіх підгрупах осіб з ІХС. Слід відзначити й те, що всі пацієнти у дослідженні отримували сучасну ліпідознижувальну та гіпотензивну терапію. Отже, досягнуті зниження ризиків несприятливих подій при застосуванні ривароксабану з АСК додаються до користі контролю інших факторів прогресування атеросклерозу. Зазначене лікування показане насамперед пацієнтам з ІХС найвищого ризику (із ЦД, СН, ХХН, ЗПА). Вони отримують найбільшу користь від сумісної терапії ривароксабаном та АСК впродовж ≥12 місяців, оскільки ризику серйозних СС-подій продовжують зменшуватися, тоді як ймовірність розвитку кровотеч залишається низькою (Eikelboom et al., 2017; Branch et al., 2018).

Ці результати знайшли відображення у нових настановах ESC, де наголошується, що у пацієнтів із високим ризиком ішемічних подій та без значної вірогідності кровотечі для тривалої профілактики слід розглядати додавання другого антитромботичного препарату до АСК (клас Іа, рівень доказовості А). Також таку терапевтичну тактику можна розглядати у хворих, що мають принаймні помірно підвищений ризик ішемічних подій (клас Ів, рівень доказовості А).

Пацієнт високого ішемічного ризику – це той, що має дифузне багатосудинне ураження коронарних артерій та хоча б один із наступних факторів ризику: ЦД, що потребує



М.І. Лутай

медикаментозної терапії; рецидив ІМ; ЗПА; ХХН із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) 15-59 мл/хв/м<sup>2</sup>. У пацієнта помірного ризику наявний принаймні один із наступних факторів: багатосудинне/дифузне ураження коронарних артерій; ЦД, що потребує фармакологічного лікування; ЗПА; СН; ХХН із рШКФ 15-59 мл/хв/м<sup>2</sup> (клас Ів, рівень доказовості А) (Knuuti et al., 2019).

Рекомендації для коморбідних пацієнтів з ІХС підтверджують також оновлені європейські настанови ESC щодо лікування та профілактики СС-захворювань у пацієнтів із ЦД, розроблені у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) (ESC/EASD, 2019). Зокрема, в осіб із хронічним або гострим коронарним синдромом без високого ризику кровотеч для тривалої вторинної профілактики до АСК слід додавати другий антитромботичний препарат (клас Іа, рівень доказовості А). При цьому високий ризик кровотечі визначають як наявність внутрішньочерепного крововиливу або ішемічного інсульту (до одного місяця), нещодавньої шлунково-кишкової кровотечі чи анемії через можливу втрату крові внаслідок такої кровотечі, інших шлунково-кишкових захворювань, пов'язаних із підвищеним ризиком кровотечі, печінкової недостатності, геморагічного діатезу або коагулопатії, а також за старечого віку або ниркової недостатності, що потребує діалізу.

Окремо в нових настановах підкреслюється користь застосування комбінації ривароксабану в дозі 2,5 мг двічі на добу та АСК по 100 мг/добу в пацієнтів із ЦД та симптомним захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок. У них також слід розглянути застосування зазначеної комбінації, якщо немає високого ризику кровотечі (клас Іа, рівень доказовості В) (Cosentino et al., 2019).

Також Михайло Іларіонович зупинився на результатах консенсусу експертів щодо вдосконалення антитромботичної терапії у пацієнтів із хронічною ІХС та/або атеросклерозом периферичних артерій і високим залишковим ризиком ішемічних подій. Так, комбінацію 2,5 мг двічі на добу ривароксабану та 100 мг/добу АСК доцільно призначати для зменшення ймовірності атеротромботичних подій та загальної летальності всім категоріям пацієнтів із хронічною ІХС високого ризику (Коваленко В.М., Лутай М.І. та співавт., 2019). Також зазначено лікування варто розглянути у хворих із помірним СС-ризиком.

Таким чином, комбінація ривароксабану та АСК – єдиний підхід у лікуванні ІХС та/або ЗПА із застосуванням антикоагулянту та антитромбоцитарного засобу з доведеним значним зниженням ризику смерті від будь-якої причини. Її використання сприяє зменшенню вірогідності СС-подій (на 26%) та загальної летальності (на 23%) порівняно з монотерапією АСК у популяції пацієнтів з ІХС (Connolly et al., 2018; Knuuti et al., 2019). Це суттєва зміна підходу до терапії ІХС, що посіла важливе місце в оновлених настановах ESC. Впровадження такої комбінованої терапії в щоденну практику дозволить не лише попередити більше СС-подій, але й зберегти багато життів пацієнтів з ІХС.

Підготувала **Олександра Демецька**

# Ефективність антигіпертензивних препаратів та їхніх комбінацій щодо зниження артеріального тиску

**Вибір антигіпертензивних засобів має ґрунтуватися на їхній здатності знижувати артеріальний тиск (АТ). Проте порівняння ефективності основних препаратів даної групи та поширених комбінацій стосовно зниження АТ у межах досліджень було проблематичним через гетерогенність популяції щодо віку, статі, етнічної приналежності, вихідного АТ, доз препаратів тощо (Materson et al., 2007; Campo et al., 2000; Gupta et al., 2010; Agarwal, Weir, 2013; Brewster et al., 2004; Weber et al., 2013). З метою отримання додаткових даних М.А. Paz et al. вивчили результати систематичного огляду та метааналізу рандомізованих клінічних досліджень АТОМ (Medicine, 2016; 95: 30 (e4071)). На думку авторів, нові відомості допоможуть оптимізувати вибір антигіпертензивного засобу залежно від вихідного перевищення цільового АТ у пацієнтів.**

Здатність визначити значну різницю в ефективності антигіпертензивних препаратів у проведених раніше метааналізах виявилася сумнівною (Baguet et al., 2005, 2007; Peverill, 2005). Вони були обмежені конкретними лікарськими засобами та включали відповідні комбінації, тому узагальнити отримані результати досить важко. Варто зауважити, що в рекомендаціях з лікування артеріальної гіпертензії (АГ) класи ліків зазначені без вказівок на окремі препарати.

Через відмінності в антигіпертензивному потенціалі різних медикаментів одного класу їхній вибір потенційно впливає на можливість досягнення контролю АТ. Тому дуже важливо враховувати антигіпертензивний ефект препаратів, а також характеристики, пов'язані з ліпшою чи гіршою відповіддю на лікування.

Мета дослідження АТОМ полягала у визначенні здатності поширених антигіпертензивних засобів знижувати АТ з огляду на відповідні клінічні зміни. Додатковою метою був пошук клінічних/фенотипічних характеристик, пов'язаних зі ступенем зниження АТ при терапії препаратами певних класів.

## Матеріали й методи дослідження

Систематичний пошук клінічних випробувань, в яких проводили оцінку ефективності антигіпертензивних препаратів, здійснювали в базах даних MEDLINE (публікації після липня 2012 р.) та Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень. Критеріями включення були: подвійне сліпе рандомізоване клінічне випробування за участю  $\geq 50$  пацієнтів або  $\geq 25$  хворих для досліджень, дизайн яких передбачав перехресне порівняння випадків; продовження спостереження  $\geq 8$  тижнів; доступ до даних, необхідних для проведення метааналізу. Критерії виключення: участь лише специфічних популяцій пацієнтів (із цукровим діабетом, резистентною АГ, хронічною хворобою нирок); відсутність релевантної інформації про показники зниження АТ або дози препаратів; загальна летальність, серцево-судинна (СС) захворюваність і смертність, а також еволюція субклінічних судинних хвороб як основні клінічні результати.

Для кожного дослідження та груп лікування були зібрані такі дані, як кількість пацієнтів, вік, стать, етнічна група, систолічний (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ) на початку (середнє значення  $\pm$  середнє квадратичне відхилення S) та наприкінці спостереження, перед титруванням дози або застосуванням комбінацій, частота серцевих скорочень (ЧСС) при включенні та при завершенні випробування, доза препаратів у кожній фазі, індекс маси тіла (ІМТ), загальна тривалість спостереження (тижні), наявність або відсутність цукрового діабету (%). Також дослідники брали до уваги положення Метааналізу обсерваційних досліджень в епідеміології (MOOSE) і стандарти Найкращих повідомлень про результати досліджень для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA) (Stroup et al., 2000; Moher et al., 2009).

## Результати дослідження

У метааналіз були включені 208 досліджень за участю 94 305 пацієнтів. Ефект плацебо складав  $-4,1$  мм рт. ст. (95% довірчий інтервал [ДІ] від  $-3,5$  до  $-4,6$ ) для САТ у 94 групах лікування, для яких ця інформація була доступна, та  $-3,5$  мм рт. ст. (95% ДІ від  $-2,6$  до  $-4,4$ ) для ДАТ у 96 групах терапії.

## Монотерапія

Хоча величина зниження АТ для різних класів антигіпертензивних засобів загалом подібна, аналіз окремих медикаментів продемонстрував значущі відмінності. Більшість препаратів у монотерапії при використанні в середніх дозах знижували САТ на  $10-15$  мм рт. ст., тоді як лізиноприл та верапаміл  $\leq 10$  мм рт. ст. ( $-7,5$ , 95% ДІ від  $-2,4$  до  $-12,5$  та  $-6,0$ ; 95% ДІ від  $-2,8$  до  $-9,1$  відповідно), а бісопролол та олмесартан  $\geq 15$  мм рт. ст. ( $-15,8$ , 95% ДІ

від  $-2$  до  $-27,5$  та  $-15,3$ ; 95% ДІ від  $-11,7$  до  $-18,2$  відповідно), незважаючи на те що 95% ДІ для бісопрололу значно ширший. Що стосується ДАТ, то при монотерапії більшістю антигіпертензивних ліків цей показник зменшувався на  $5-10$  мм рт. ст. (гідрохлоротіазид, індапамід, ателнолол, метопролол, небіволлол, амлодипін, фелодипін, верапаміл, дилтіазем, каптоприл, раміприл, еналаприл, лізиноприл, спіраприл, квінаприл, лозартан, валсартан, ірбесартан, кандесартан, телмісартан), тоді як ніфедипін, еналаприл, трандолаприл, олмесартан та бісопролол забезпечували зниження ДАТ на  $10-14$  мм рт. ст.

## Комбінована терапія

Середнє зниження САТ при застосуванні всіх розглянутих комбінацій антигіпертензивних засобів склало  $-20,2$  (від  $-16,7$  до  $-23,4$ ), однак валсартан/амлодипін, лозартан/гідрохлоротіазид та периндоприл/індапамід показали менший ступінь зниження. Слід зазначити, що комбінації олмесартан/амлодипін, олмесартан/гідрохлоротіазид, фелодипін/метопролол та валсартан/гідрохлоротіазид дозволяли досягти зниження САТ  $\geq 20$  мм рт. ст. Середнє зниження ДАТ становило  $-12,8$  (від  $-1,8$  до  $-10,8$ ). При застосуванні розглянутих препаратів спостерігалася зниження ДАТ  $\geq 10$  мм рт. ст. за виключенням комбінації валсартан/амлодипін ( $-5,4$ ; від  $-0,9$  до  $-11,5$ ). Лише олмесартан/амлодипін зменшував ДАТ  $\geq 15$  мм рт. ст. ( $-17,4$ ; від  $-14,4$  до  $-20,2$ ).

## Вплив характеристик пацієнтів на зниження АТ

Загалом такі характеристики, як жіноча стать та ІМТ, вищий за  $25$  кг/м<sup>2</sup>, були асоційовані зі зниженням САТ/ДАТ, більшим за середнє ( $-13,0/-9,8$  мм рт. ст.; інтерквартильний розмах [ІКР] для САТ  $-6,05$ , для ДАТ  $-3,57$ ), тоді як афроамериканське походження  $-$  зі зниженням АТ, меншим за середнє. Жінки порівняно з чоловіками показали суттєвіше зниження АТ при застосуванні тiazидних діуретиків (відношення шансів [ВШ]  $1,04$ ; 95% ДІ  $1,02-1,06$ ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) (ВШ  $1,04$ ; 95% ДІ  $1,02-1,07$ ) та комбінацій (ВШ  $1,06$ ; 95% ДІ  $1,03-1,08$ ; середнє зниження АТ:  $-19,5/-13,2$  мм рт. ст.; ІКР для САТ  $-8,7$ ; для ДАТ  $-4,5$ ).

Зростання ІМТ було пов'язане з більшим зниженням АТ при застосуванні БРА (ВШ для кожного бала  $>25$  кг/м<sup>2</sup>  $1,06$ ; 95% ДІ  $1,02-1,11$ ), блокаторів кальцієвих каналів (БКК) (ВШ  $1,05$ ; 95% ДІ  $1,01-1,11$ ) та комбінацій (ВШ  $1,05$ ; 95% ДІ  $1,02-1,08$ ) порівняно з пацієнтами із нормальним ІМТ. У афроамериканців зниження АТ було меншим при терапії  $\beta$ -блокаторами (ВШ  $0,92$ ; 95% ДІ  $0,84-0,99$ ) порівняно з іншими етнічними групами.

## Обговорення

Основні результати даного метареґресійного аналізу частково узгоджуються з рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2013) та Восьмого об'єднаного національного комітету (JNC-8), які відзначають обмежений ефект монотерапії у зниженні АТ (James et al., 2014). У даному аналізі він не перевищує  $20/10$  мм рт. ст., а для суттєвішого зниження АТ вказано на доцільність застосування комбінацій антигіпертензивних засобів. Установі Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (NICE) рекомендований покроковий підхід, при якому лікування не розпочинають з комбінацій (Krause et al., 2011). Рекомендації ESC також передбачають таку можливість, але в них йдеться про те, що лише незначна доля пацієнтів досягає достатнього зниження АТ при монотерапії, а більшість потребує призначення комбінованого антигіпертензивного лікування.

Даний аналіз демонструє варіабельність у здатності різних антигіпертензивних засобів знижувати САТ та ДАТ. Ця різниця значуща та може досягати  $9,3$  та  $6,0$  мм рт. ст. для САТ і ДАТ відповідно при порівнянні найбільш та найменш ефективних препаратів. У разі досліджених

комбінацій ці відмінності ще суттєвіші та складають  $14,6$  і  $13,1$  мм рт. ст. для САТ та ДАТ відповідно.

Відповідно до отриманих даних, найменше зниження АТ забезпечували верапаміл та лізиноприл. У препаратів, які показали найбільшу ефективність  $-$  бісопрололу та олмесартану  $-$  спостерігалася значна різниця ДІ. Ширший ДІ для бісопрололу означав суттєву варіабельність індивідуальних відповідей. Для олмесартану ДІ був вузьким, тобто клінічна відповідь на нього більш передбачувана. Ці дані узгоджуються з результатами метааналізу 4892 пацієнтів, згідно з яким олмесартан ефективніше знижує АТ, ніж лозартан та валсартан (Wang et al., 2012).

Здатність знижувати АТ варіює залежно від певних фенотипічних ознак пацієнтів. Найкраща антигіпертензивна відповідь асоціювалася з жіночою статтю, вищим показником ІМТ та європеїдною расою, тоді як афроамериканське походження та нормальна маса тіла були пов'язані з гіршою відповіддю на антигіпертензивні препарати. У жінок відповідь на терапію була ліпшою загалом та зокрема на тiazиди, БРА та комбінації ліків. Agarwal et al. (2013) також виявили, що жінки краще за чоловіків відповідали на комбінації препаратів (БКК + олмесартан та тiazидний діуретик + олмесартан).

Weber et al. (2013) встановили вищу СС-захворюваність та смертність у пацієнтів з ожирінням, які отримували беназеприл/гідрохлоротіазид, порівняно з такими із нормальною вагою; ця різниця зникала, коли хворі приймали беназеприл/амлодипін. Даний метареґресійний аналіз показав зв'язок між ІМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup> та зниженням АТ загалом і зокрема при застосуванні БКК, БРА та комбінацій лікарських засобів.

Щодо етнічної приналежності, використання діуретиків та БКК було більшою мірою рекомендоване афроамериканцям (ESH/ESC, 2013; James et al., 2014; Morgan et al., 2001; Dickerson et al., 1999). Для цієї групи також повідомлялося про нижчу ефективність у зниженні АТ  $\beta$ -блокаторів та іАПФ/БРА і вищу  $-$  діуретиків і БКК (Materson, 2007; Agarwal et al., 2013; Brewster et al., 2004). Метареґресійний аналіз продемонстрував, що для пацієнтів афроамериканського походження відповідь на  $\beta$ -блокатори була меншою за медіанне зниження АТ для інших етнічних груп, але у них не виявлено ані погіршення відповіді на іАПФ/БРА, ані її посилення на тiazиди/БКК. Варто зазначити, що ці результати суперечать рекомендаціям NICE (Krause et al., 2011), ESH (2013) та JNC-8 (James et al., 2014).

Згідно з результатами аналізу М.А. Paz et al. (2016), комбінації препаратів є особливо ефективними для пацієнтів із надмірною вагою. Гіпотензивна відповідь у таких хворих порівняно з особами з нормальною масою тіла зростає на 5% відносно медіани на кожен бал ІМТ, досягаючи підвищення на 25% у пацієнтів з ІМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>. Зазвичай антигіпертензивну терапію рекомендують починати з комбінацій хворим на АГ 2-го ступеня, а також особам із високим СС-ризиком, пов'язаним з наявністю численних факторів ризику, хронічної хвороби нирок, субклінічних судинних патологій. Тож відповідно до отриманих результатів, цю рекомендацію, можливо, треба поширити на пацієнтів з ожирінням.

Даний аналіз має певні обмеження, зокрема через те, що не для всіх поширених комбінацій антигіпертензивних препаратів наявні відповідні дослідження.

## Висновки

Проведений аналіз показав, що середнє зниження АТ при монотерапії складає  $10-15$  мм рт. ст. для САТ і  $8-10$  мм рт. ст. для ДАТ. Застосування комбінацій антигіпертензивних агентів у середніх/високих дозах забезпечує зменшення АТ на  $20-25/10-15$  мм рт. ст. Зниження САТ/ДАТ більше ніж на  $20/10$  мм рт. ст. є малоімовірним при монотерапії.

Між антигіпертензивними засобами в межах одного класу існують значущі відмінності щодо здатності знижувати АТ. Це має бути відображено в рекомендаціях з лікування АГ, адже загальна рекомендація того чи іншого класу може призвести до призначення препарату, не здатного забезпечити зниження АТ до цільового рівня. Оптимізувати вибір терапії можливо також з огляду на характеристики пацієнта, які впливають на антигіпертензивну відповідь.

Підготувала Тетяна Ткаченко

# Орфанні захворювання: мультидисциплінарний погляд на державно-приватне партнерство

**До вашої уваги представлено ключові моменти форуму «Гуманітарна допомога пацієнтам з орфанними захворюваннями: ефективна модель партнерства держави та приватного сектора» (10 жовтня 2019 року, м. Київ). Захід було присвячено пошуку шляхів забезпечення оптимального державно-приватного партнерства.**

За словами модератора зустрічі **Андрія Вікторовича Куликова**, в державі зроблено чималі кроки на шляху до забезпечення пацієнтів необхідними обстеженнями, медикаментами. Наприклад, в Україні існує власна лабораторія для діагностики рідкісних хвороб на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ). Громадська спілка «Орфанні захворювання України» є членом Європейської організації з рідкісних захворювань (EURORDIS) – альянсу 869 пацієнтських організацій із 71 країни, які працюють на покращання життя 30 млн осіб із рідкісними хворобами.

Після ухвалення так званого закону про орфанні захворювання 2014 р. у країні було впроваджено істотні зміни для полегшення життя хворих. Утім актуальним залишається питання забезпечення пацієнтів необхідними ліками через брак бюджетних коштів, лише третина отримує терапію, яку кожен хворий потребує пожиттєво.

Сьогодні допомогу надає соціально-відповідальний бізнес. Так, «Санофі Джензайм» є першою, яка 17 років тому за запитом МОЗ України та лікарської спільноти започаткувала гуманітарну програму надання допомоги українським пацієнтам. За 17 років існування програми компанія забезпечила пацієнтів України ліками на суму понад 1,5 млрд грн.

## Сучасний стан допомоги пацієнтам та майбутні стратегії МОЗ України

Заступник міністра охорони здоров'я України **Михайло Степанович Загрійчук** запевнив, що питання розробки ефективного алгоритму забезпечення медикаментами осіб з орфанними хворобами – одне із пріоритетних у планах нової команди МОЗ.

Найбільш гострими проблемами, за словами пана Михайла, є відсутність чіткого реєстру рідкісних патологій та підсумування кількості пацієнтів із тим чи іншим захворюванням, відповідно, немає вихідних даних для підрахунку необхідних витрат для надання їм допомоги. Заступник із лікувальної роботи акцентував увагу на тому, що надалі робота Міністерства буде спрямована на подолання проблем та підтримання осіб з орфанними хворобами. Станом на сьогодні бюджет країни не дозволяє покрити витрати для допомоги всім пацієнтам,

утім надалі триватиме розробка стратегій взаємодії з соціально-відповідальним бізнесом.

## Пріоритетність роботи у сфері орфанних хвороб та законодавчий рівень співпраці держави і приватного сектора

Заступник голови Комітету з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування Верховної Ради **Артем Васильович Дубнов** коментував законодавство про орфанні захворювання та його недоліки. На його думку, положення Закону України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» від 2014 р., метою якого було забезпечити пацієнтів препаратами, не врегульовані нормативно-правовими актами Кабінету Міністрів України, що унеможлиблює повноцінну реалізацію. Тому ведеться активна робота над стратегією 2020-2025 рр., спрямованою на створення умов для мінімізації суб'єктивних факторів впливу на можливість отримання

медикаментів пацієнтами з орфанними хворобами. Також принциповим є питання формування реєстру пацієнтів із зазначенням діагнозу для наступного оперування цими даними на державному рівні.

Пан Артем висловив подяку фармацевтичній компанії «Санофі», що протягом 17 років істотно допомагає пацієнтам на безкоштовній основі.

До завдань, які мають бути виконані у найближчі терміни, А.В. Дубнов відніс:

- спрощення процедури реєстрації лікарських засобів для терапії рідкісних захворювань з метою полегшення роботи фармацевтичних організацій та надання пацієнтам доступу до ліків;
- залучення більшої кількості фармкомпаній для співпраці та надання допомоги у тих сферах, в яких держава потребує підтримки.

Член Комітету з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування **Лада Валентинівна Булах** висловила переконання, що завдяки роботі оновленого на 90% комітету, на меті якого є захист права громадян на життя, а ліки – засіб реалізації

цього права, будуть запроваджені суттєві зміни. Так, 2018 р. бюджет МОЗ склався з 95 млрд грн, тоді як 2019 р. він зріс до 108 млрд грн. Незважаючи на те що загальна сума видатків держави на охорону здоров'я збільшилась, у першому варіанті проекту бюджету Міністерства економічного розвитку і торгівлі витрати на охорону здоров'я зросли, але на закупівлю ліків – зменшились. Вже є новини, що у держбюджеті, ухваленому в першому читанні, фінансування орфанних захворювань було збільшене на 800 млн грн порівняно з поточним роком.

## Ухвалення та реалізація рішень щодо забезпечення лікарськими засобами

Генеральний директор ДП «Медичні закупівлі України» **Арсен Куатович Жумаділов** підтримує думку про важливість створення реєстру пацієнтів для нівелювання ризику перевитрат та неефективного використання коштів. Нагальним питанням є оновлення національної стратегії державної програми щодо планування діяльності у сфері орфанних захворювань. Та, що існувала, включала близько 40 програм лікування, які стосувалися серцево-судинних патологій, онкології, трансплантології, рідкісних хвороб тощо. Майбутня система має переглянути пріоритети фінансування та залучити ресурси місцевих бюджетів в умовах децентралізації та наявності значних фінансових можливостей на місцях. Останній напрям ускладнений через відсутність підтримки ідеї спрямування коштів на медикаментозну терапію пацієнтів з рідкісними хворобами та деяких ліків у національному переліку.

ДП «Медичні закупівлі України» було створене 2018 р. для реалізації рішень МОЗ стосовно забезпечення препаратами та медичними виробами, що планують підтримувати та розвивати надалі. В контексті забезпечення ліками А.К. Жумаділов висловив подяку компанії «Санофі», яка запропонувала безоплатну допомогу населенню. Так, майбутнє залучення інших компаній до програми «Корпоративна соціальна відповідальність» є перспективним рішенням.

## Сучасний стан допомоги пацієнтам з орфанними захворюваннями та нагальні потреби

Голова громадської спілки «Орфанні захворювання України» **Тетяна Григорівна Кулеша** висловила подяку за віднесення проблеми рідкісних патологій до пріоритетних. Наразі відбулося

**Гуманітарна програма Sanofi Genzyme в усьому світі є тимчасовим рішенням для забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами з моменту встановлення діагнозу до початку лікування за рахунок державної програми. Зважаючи на складне соціально-економічне становище України, компанія продовжує йти назустріч хворим, надаючи їм життєво необхідне лікування за рахунок власних коштів.**

Гуманітарна програма Sanofi Genzyme – це шанс на життя для пацієнтів із рідкісними захворюваннями, які не мають доступу до лікування державним коштом, хоча воно передбачене Основами законодавства України про охорону здоров'я від 19.11.1992 № 2801-XII.

### Заради пацієнтів

**22**  
пацієнти

в Україні отримують лікування в межах гуманітарної програми Sanofi Genzyme<sup>1</sup>

**14**  
пацієнтів

отримують лікування в межах гуманітарної програми вже понад 10 років

**4**  
пацієнти

було включено у гуманітарну програму Sanofi Genzyme з початку 2019 р.

**6**  
пацієнток

стали мамами 9 здорових малюків, перебуваючи на лікуванні в межах гуманітарної програми Sanofi Genzyme

### Із метою партнерства

Гуманітарна програма Sanofi Genzyme була започаткована в Україні 2002 р. і тривалий час була єдиною можливістю для українських пацієнтів із рідкісними захворюваннями одержати життєво необхідне лікування

Окрім гуманітарної програми, Sanofi Genzyme надає підтримку в діагностиці орфанних захворювань та навчанні лікарів. Завдяки гуманітарній програмі Sanofi Genzyme багато лікарів отримали перший досвід у терапії пацієнта з рідкісною хворобою

За період дії гуманітарної програми компанії в Україні, її обсяг за всіма нозологіями вже сягнув 1,5 млрд грн

Примітка: <sup>1</sup> Дані станом на жовтень 2019 р.

грунтовне накопичення даних про реальний стан і кількість пацієнтів, а також висунуто пропозицію проголосити 2020 р. роком «державної підтримки орфанних хворих», оскільки він є високосним, та 29 лютого раз на чотири роки присвятити Дню орфанного хворого в усьому світі. Пані Тетяна зауважила, що має сподівання щодо розширення кошторису на фінансування таких пацієнтів та акцентувала увагу на необхідності створення чіткої стратегії, додатково запропонувавши підтримку й участь спілки, наприклад, в аналізі та наданні інформації про світову практику.

На додачу, спікер не змогла оминати увагою компанію «Санофі», за підтримки котрої деякі хворі отримали право на життя та можливість створення сім'ї незважаючи на орфанну патологію. «Якщо Україна має на меті стати європейською країною, необхідно впроваджувати європейські пріоритети, а життя громадянина є першочерговим», – підсумувала Т.Г. Кулеша.

#### Міжнародна гуманітарна програма: право на життя має бути надане кожному

Заступник директора гуманітарних програм «Санофі Джензайм» Ясмїна Ахренс (Jasmina Ahrens) пояснила основні принципи компанії, що стисло передаються висловленням: «Біотехнологічна галузь існує, щоб створити революцію у медичній сфері невирішених проблем, але завдання полягає в тому, щоб забезпечити терапією людей в усьому світі, які потребують такої допомоги». Основна мета гуманітарної програми – забезпечити пацієнтів із рідкісними захворюваннями терапією в умовах обмеження доступу до такої можливості.

Гуманітарна програма компанії надає допомогу більш ніж 900 пацієнтам із 65 країн світу. Понад 3500 хворих були врятовані завдяки цьому проекту. Загалом 17 років «Санофі Джензайм» розвиває в Україні гуманітарні проекти, наразі 22 українські пацієнти завдячують їй за нагоду жити.

За словами Я. Ахренс, «Санофі Джензайм» переважно отримує запит на допомогу від кваліфікованих лікарів, тому процес налагодження кращої взаємодії у плані державно-приватного партнерства має розвиватися. Важливий елемент місії компанії – підтримувати надійну взаємодію з системою охорони здоров'я та покращувати життя хворих, надаючи їм право на реалізацію цілей, працездатність та створення щасливих родин.

#### Реалії фінансування в «епіцентрі допомоги» орфанним хворим

Лікар-педіатр Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» Наталія В'ячеславівна Самоненко підтверджує, що в їхній лікарні відбувається активний консультативний, діагностичний та лікувальний процес. До Центру орфанних захворювань систематично надсилається інформація



з усієї України щодо реального стану та кількості пацієнтів. Пані Наталія стверджує, що надто мала кількість хворих отримує оптимальну терапію, найгостріше постає питання їхньої фінансової неспроможності приймати



коштовні ліки протягом усього життя. Гуманітарна допомога та державна підтримка – єдині можливі джерела надходження препаратів для пацієнта, втім остання абсолютно не задовольняє потреби у медикаментах.

Наразі гуманітарна підтримка забезпечується роками. Так, «Санофі» вже більше ніж 15 років рятує життя деяких пацієнтів. Проте Наталія В'ячеславівна висловлює занепокоєння майбутнім через брак впевненості, що допомога надаватиметься протягом усього життя хворого, інакше він буде змушений розраховувати лише на державу або втратити надію на порятунок.

#### Формат державно-приватного партнерства: можливості та майбутній курс

Юридичний консультант МОЗ України Марина Костянтинівна Слободніченко стверджує, що класичного державно-приватного партнерства за гуманітарної допомоги не існує, натомість такий формат наразі є благойністю. Для того щоб державно-приватна співпраця відбулася, з одного боку, має бути надано допомогу, з іншого – створено реєстр, сформовано стратегію, чітко зазначено статті видатків, які повинні йти конкретно на орфанні захворювання, виявлено джерела фінансування.

Окрім того, можливим є започаткування класичної моделі державно-приватного партнерства – концесії, за якої інвестори спрямовують кошти на, приміром, підтримання діагностичних центрів; програма медичних гарантій поступово відшкодуватиме затрачені кошти. М.К. Слободніченко закликає шукати додаткові формати співпраці держави та приватних партнерів для успішної допомоги орфанним хворим.

#### Реалії життя пацієнта з орфанним захворюванням

Михайло Мартиненко, пацієнт з орфанною хворобою Гоше, який отримує лікування за гуманітарною програмою «Санофі Джензайм» протягом понад 15 років, описує період від встановлення діагнозу 2001 р. до отримання першої дози препарату 2004 р. як «тернистий шлях». Тоді його батьки у розпачі зверталися до підрозділів МОЗ та не отримували життєво необхідної підтримки для дитини з фатальним рідкісним захворюванням. Зрештою, саме гуманітарна програма «Санофі Джензайм» врятувала хлопцеві життя. «За час мого лікування змінилося п'ять президентів, але лише єдина компанія «Санофі Джензайм» допомагає мені жити кожного дня», – зауважує М. Мартиненко.

Підготувала **Маргарита Марчук**



стан здоров'я та прогноз. Мінімальний термін проходження всіх етапів оформлення становить 6-18 місяців. Н.В. Самоненко навела яскравий клінічний випадок діагностування хвороби у 2-річному віці. Вже через два місяці пацієнтка отримувала специфічне лікування завдяки гуманітарній допомозі від «Санофі», тоді як державну підтримку було надано лише через 24 місяці. Якби гуманітарну допомогу від «Санофі» не було організовано настільки вчасно, дівчинка би не змогла дочекатися на державну підтримку через летальний наслідок.

# Пацієнти з фібриляцією передсердь та коморбідними станами: на що звертати увагу?

**Вибір тактики ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) – завдання не з легких, адже більшість таких хворих мають коморбідні стани, які впливають на терапію та перебіг ФП. У межах ІХ науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, що відбулася 16-17 травня 2019 року в Києві, фахівці різних спеціальностей – кардіологи, електрофізіологи, лікарі загальної практики – сімейної медицини тощо, розглянули актуальні питання та клінічні сценарії, пов'язані з порушеннями ритму та провідності серця на тлі коморбідних станів. Неабияку зацікавленість викликала лекція керівника експертного консультативно-діагностичного лікувального центру життєзагрозливих та рідкісних аритмій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професора Олега Сергійовича Сичова і д. мед. н., професора кафедри внутрішньої медицини З ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» Олени Акіндинівни Коваль.**



О.С. Сичов



О.А. Коваль

Згідно з клінічними настановами Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації ритму серця (ESC/EHRA, 2017), у більшості пацієнтів із ФП на початковому етапі лікування слід застосовувати β-блокатори для контролю частоти серцевих скорочень (Kirchhof et al., 2017). У разі неефективності або наявності серйозного органічного захворювання серця, зокрема хронічної серцевої недостатності (ХСН), особливо застійної, доцільно призначати аміодарон.

Аміодарон – потужний антиаритмічний препарат, випробований часом, що використовують у кардіології для лікування життєвоzagрозливих шлуночкових аритмій і ФП, резистентних до інших лікувальних засобів.

Однак, як зазначила О.А. Коваль, ХСН, на жаль, є не єдиною коморбідною патологією, що зустрічається у хворих на ФП. Тож у межах обговорення, зокрема, були розглянуті часто задавані питання з лікування аритмій у пацієнтів із супутніми захворюваннями, а також застосування в різних клінічних випадках препарату аміодарон.

У пацієнтів, що перебувають на тривалій терапії аміодароном, за підтримуючої дози 300 мг/добу в процесі його метаболізму щоденно вивільняється 9 мг йоду, оскільки даний препарат належить до структурних аналогів тиреоїдних гормонів, є йодованим жиророзчинним похідним бензофурану, в якому 37% вмісту припадає на йод. При цьому вміст неорганічного йоду в плазмі та його екскреція із сечею збільшуються у 40 разів. Відповідно до зазначених впливів, при тривалому лікуванні аміодароном в еутиреоїдних хворих може спостерігатися підвищення концентрації загального та вільного тироксину (Т4), реверсивного (неактивного) трийодтироніну (рТ3), зменшення вмісту Т3, рівень тиреотропного гормону (ТТГ) зазвичай у межах норми. Незважаючи на такі коливання в периферичному метаболізмі тиреоїдних гормонів, хворі продовжують перебувати у стані еутиреозу. Проте, за даними Американської тиреоїдної асоціації (ATA, 2009), у деяких пацієнтів на тлі приймання аміодарону може маніфестувати гіпотиреоз або тиреотоксикоз.

Лікарі нерідко стикаються із клінічним сценарієм, коли аритмії поєднуються з проявами гіпофункції щитоподібної залози, зокрема у хворих зрілого і похилого віку, а також гіпотиреоз може розвинути на тлі терапії аміодароном унаслідок його біохімічних властивостей. Важливими є своєчасне виявлення симптомів захворювання та їхня корекція. Розвиток гіпотиреозу не супроводжується втратою антиаритмічної ефективності аміодарону і не є показанням до його відміни. Лікування аміодароном можна продовжувати у комбінації із замісною гормональною терапією гормонами щитовидної залози із застосуванням левотироксину, дози якого можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ. Своєю чергою проведення замісної гормональної терапії L-тироксинам натрію призводить до відновлення порушень ритму серця (Carpola, 2015-2017).

Тож Олена Акіндинівна поставила запитання: лікувати чи не лікувати гіпотиреоз, особливо коли йдеться про літніх пацієнтів?

Відтак у 2017 р. було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване паралельне групове дослідження TRUST, в якому брали участь 737 дорослих віком щонайменше 65 років, що мали стійкий субклінічний гіпотиреоз (середній рівень тиреотропіну становив  $6,40 \pm 2,01$  моль/л на вихідному етапі) (Stott et al., 2017). Загалом 368 пацієнтів приймали левотироксин (у початковій дозі 50 мкг щодня або 25 мкг, якщо маса тіла була <50 кг або в осіб з ішемічною хворобою серця); 369 хворих отримували плацебо. Через рік дослідники дійшли наступних висновків: між клінічними симптомами у двох групах різниці не виявлено. Тож при рівні ТТГ 7-10 моль/л рекомендовано спостерігати за пацієнтами, а замісну терапію слід призначати при ТТГ >10 моль/л.

Таким чином, належний підхід до оцінки стану щитоподібної залози перед початком застосування аміодарону, а також наступний моніторинг її функції дасть змогу виявити пацієнтів підвищеного ризику, вчасно провести коригуючу терапію та нівелювати негативні наслідки застосування препарату.

На сьогодні аміодарон залишається «золотим стандартом» лікування осіб із ФП на тлі СН, за артеріальної гіпертензії, виразної гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), а також у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет та ін. Доведено, що аміодарон більш ефективний антитромботичний препарат порівняно з соталолом та пропafenоном для попередження рецидиву ФП (Singh, 2005; Roy, 2000).

О.С. Сичов наголосив, що ФП – одне з найпоширеніших захворювань в аритмології. Наявність цього порушення ритму серця достовірно підвищує відносний ризик загальної та серцево-судинної смертності. ФП розглядають як потенційно летальну аритмію через широкий спектр її негативних наслідків. Розвиток ФП при різних коморбідних станах значно обтяжує прогноз у пацієнта та, як підкреслив доповідач, є лідером серед причин госпіталізацій із приводу порушень ритму серця (до 40% усіх випадків). Так, при артеріальній гіпертензії та ФП ризик появи ускладнень підвищується вдвічі, лівошлуночкової недостатності – у 5 разів, інсульту – у 3 рази і рівно настільки ж зростає смертність (GARFIELD, 2013). Особливо загрозливим є ризик виникнення аритмогенної смерті на тлі формування такого ускладнення ФП, як її трансформація у фібриляцію шлуночків.

Проте найбільша небезпека ФП пов'язана, передусім, із можливим розвитком тромбоемболічних ускладнень та тахікардіоміопатії із загрозою виникнення дисфункції міокарда та формування СН. Саме СН найчастіше трапляється як коморбідна патологія у хворих на ФП. Її наявність багато в чому визначає тактику лікування ФП, але перше, що повинен зробити лікар, який зіткнувся з такою ситуацією, – вибрати між стратегіями утримання ритму і контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС). Тому визначення засобів медикаментозного впливу на відновлення ритму має першочергове значення.

У сучасних рекомендаціях із ведення хворих на ФП немає чіткого розв'язання цього питання, а головними критеріями при прийнятті рішення є форма ФП, тривалість пароксизмів, ступінь впливу симптомів на якість життя пацієнта і те, як він переносить ФП. У цілому електрична або фармакологічна кардіоверсія рекомендована особам із персистуючою або тривалою персистуючою ФП, із виразними симптомами, які зберігаються незважаючи на здійснення контролю ЧСС (ESC/EHRA, Kirchhof et al., 2017).

Проте результати реєстру GARFIELD (2013) достовірно доводять, що синусовий ритм слід утримувати, якщо існує така можливість. Та, було продемонстровано, що у пацієнтів із контролем ритму рівень смертності знижувався на 28% порівняно з тими, які відмовились від даної стратегії.

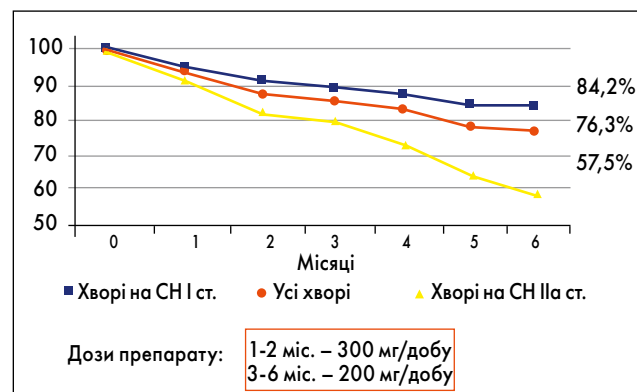


Рисунок. Збереження синусового ритму у хворих на ФП та СН при лікуванні аміодароном

При виборі між двома способами відновлення синусового ритму – електричної та медикаментозної кардіоверсії, рекомендовано враховувати думку пацієнта, який має бути обізнаний про переваги кожного методу. Електричну кардіоверсію доцільно застосовувати у всіх хворих із показаннями до її проведення як найбезпечніший метод. Однак можливість виконання існує далеко не завжди: процедура доступна лише на базі клінік, де є висококваліфікований персонал, системи моніторингового спостереження, наявна кардіостимуляція тощо.

З огляду на вищевикладене, більш доступним методом є медикаментозна кардіоверсія. В контексті обговорення особливостей ведення пацієнтів із ФП і ХСН варто зауважити, що альтернативи аміодарону в цих ситуаціях не існує. Препарат володіє переконливою доказовою базою ефективності та безпеки застосування для відновлення і довгострокового контролю синусового ритму в симптомних хворих на ФП за наявності СН.

В Україні накопичено значний досвід застосування аміодарону, зокрема у пацієнтів із ФП і СН. Так, у багаточисленному дослідженні (Сичов О.С. та співавт., 2002) було показано збереження синусового ритму в осіб із ФП та СН при лікуванні оригінальним аміодароном (препаратом Кордарон®). Ефективність певною мірою корелювала зі стадією СН, проте у всіх когортах спостерігався достовірний позитивний результат (рисунк).

Професор Сичов акцентував увагу слухачів ще на одному важливому моменті – комплаєнсі. У цій же когорті хворих через два роки після закінчення спостереження здійснено аналіз терапії, яку вони отримували згідно із призначеннями лікарів. Виявилось, що лише 44% продовжували приймати аміодарон; у групах корегування терапії: припинили застосування – 38%, замінили на інший антиаритмічний засіб – 18%. Як наслідок, постійна форма ФП протягом 24 місяців розвинулася у 64 та 50% хворих відповідно. На противагу, в групі, що залишилася на терапії аміодароном, ритм відновлювався у всіх пацієнтів (Сичов О.С. та співавт., 2009).

Слід пам'ятати, що у разі постійної форми ФП аміодарон не призначають за виключенням випадків, коли наявний синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта чи інші небезпечні шлуночкові аритмії.

Насамкінець спікери зупинилися на дуже важливому для всіх практичних лікарів питанні: що обрати – генерик чи оригінальний препарат? У даному контексті слід зазначити, що всі рекомендації створено на базі результатів клінічних досліджень оригінального препарату. А будь-яка заміна – оригінального препарату на генерик, генерика на інший генерик, генерика на оригінальний засіб – може призвести до зміни концентрації діючої речовини у плазмі крові.

Так, у США було проведено випробування за участю 130 експертів-електрофізіологів, в якому аналізували результати заміни оригінальних антиаритмічних засобів на генерики у клінічній практиці, зокрема Кордарон® на генеричний аміодарон. Внаслідок таких змін у лікуванні було повідомлено про 61 випадок рецидиву аритмій чи проаритмій, із них 32 трапилися після заміни оригінального препарату на генерик.

У висновках даного дослідження було зазначено, що за будь-якої заміни антиаритмічного препарату в пацієнта у плазмі крові може виникнути клінічно значуща зміна концентрації лікарської речовини. Існує ймовірність, що збільшення концентрації антиаритмічного засобу призведе до розвитку проаритмічного ефекту, а зниження – до рецидиву серцевої аритмії. Хімічна і біологічна еквівалентність генеричних препаратів не гарантує терапевтичної еквівалентності оригінального препарату (Reiffel, Cowey, 2000).

Підготувала **Наталія Поваляшко**



В.Н. Коваленко<sup>1</sup>, д. мед. н., профессор, И.Ю. Головач<sup>2</sup>, д. мед. н., профессор, О.П. Борткевич<sup>1</sup>, д. мед. н., профессор.

<sup>1</sup> ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев;

<sup>2</sup> Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

# Практические акценты диагностики и лечения ревматической полимиалгии

**Ревматическая полимиалгия (РПМ) – это воспалительное ревматическое заболевание, которое остро развивается и сопровождается выраженными симметричными болями в области плечевого, тазового пояса и шеи, ограничением движений, заметным повышением острофазовых показателей и анемией хронического заболевания [2, 5]. РПМ считается общей воспалительной ревматической болезнью пожилых людей, и существует значительная неопределенность в ее диагностике. Дать короткое, но исчерпывающее определение РПМ достаточно сложно, поскольку уникальность, позволяющая отличить ее от других заболеваний, является исключительно клинической [2].**

РПМ (греч. *poly* – много, *myalgia* – мышечная боль) – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, поражающее преимущественно лиц пожилого возраста. РПМ была впервые описана W. Вгусе в 1888 г. [2]. Он назвал эту болезнь «сенильной ревматической подагрой». Врач сообщил о пяти пожилых пациентах, страдавших выраженными генерализованными миалгиями и указал, что клиническая картина в данных случаях отличалась от подагры, ревматизма и ревматоидного артрита, т.е. от всех известных на то время заболеваний суставов [1].

В 40-е гг. прошлого века заболевание обозначалось как вторичный фиброзит, плечелопаточный периартроз, периаэктраартикулярный ревматизм, миалгический синдром пожилых, ризомелический псевдополиартрит, анартритная ревматическая болезнь и др.

Термин «ревматическая полимиалгия» был впервые введен Н. Varber в 1957 г. Несмотря на продолжающуюся критику данного понятия, именно оно прочно вошло в международный медицинский лексикон.

РПМ характеризуется острым началом, выраженными симметричными болями и скованностью в области плечевого, тазового пояса и шеи, ограничением движений, часто сопровождается значительным повышением острофазовых показателей и анемией хронического заболевания, а также общими (конституциональными) симптомами. РПМ встречается исключительно у лиц старше 50 лет (средний возраст – 73 года) [24]. РПМ может проявляться в виде самостоятельной патологии или сочетаться (до 40-60% случаев) с признаками типичных краниальных проявлений гигантоклеточного артериита (ГКА). Несмотря на то что с момента первого описания болезни прошло более 100 лет, до сих пор диагноз заболевания чаще всего устанавливается на основании яркой клинической картины.

Распространенность РПМ в странах мира различна. Так, в США 711 тыс. лиц старше 50 лет страдают РПМ. Эпидемиологические исследования США показали, что риск развития РПМ у женщин составляет 2-43%, у мужчин – 1-66% [11]. Несмотря на то что РПМ регистрируется по всему миру, распространенность болезни в разных регионах отличается. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в скандинавских и северных европейских странах [6, 17].

Отдельно выделенная в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) нозологическая форма РПМ входит в подрубрику «Другие системные заболевания соединительной ткани» (M35), рубрику «Системные заболевания соединительной ткани» (M30-M36) и кодируется как M35.3, а в случае сочетания ГКА с РПМ – как M31.5.

## Этиология и патогенез РПМ

Этиологические факторы РПМ остаются неизвестными. Как и при большинстве других заболеваний, важную роль в развитии РПМ играют те, которые оказывают влияние на состояние иммунологической реактивности [4]. Предполагается влияние стрессовых ситуаций, переохлаждения, а также неблагоприятной экологической обстановки. Развитие болезни может провоцировать вирусная или бактериальная инфекция. К возбудителям, которые вызывают РПМ, относятся адено-, парвовирус, вирус гриппа, а также *Chlamydia pneumoniae*. Тем не менее, исследование уровня антител к различным инфекционным агентам при РПМ пока не привело к положительным результатам. Доказана наследственная предрасположенность к этому заболеванию, в частности носительство аллелей HLA-DRB1\*04 и DRB1\*01 [24].

РПМ – это антиген-опосредованная болезнь с локальной Т-клеточной и макрофагальной активацией и чрезмерной продукцией цитокинов (интерлейкина [ИЛ]-1/-6), вызывающей системное воспаление с высоким острофазовым ответом [9]. Концепция патогенеза включает активацию CD4<sup>+</sup>/Th1-лимфоцитов и макрофагов, клональную экспансию субпопуляции Th1-лимфоцитов в стенке пораженных сосудов в связи со стимуляцией этих клеток *in situ*, гиперэкспрессию информационной РНК цитокинов Т-лимфоцитарного (ИЛ-2) и макрофагального происхождения (ИЛ-1, ИЛ-6 и тканевой фактор роста [ТФР-β]), инфильтрацию сосудистой стенки, что происходит из *vasa vasorum* и адвентиции крупных сосудов [6].

## Клиническая картина РПМ

Клиническая картина болезни складывается из комбинации признаков поражения опорно-двигательного аппарата и изменений лабораторных показателей воспаления, которые наблюдаются у всех пациентов. Также подключаются общие (конституциональные) нарушения, возникающие часто, но не постоянно [2].

РПМ развивается остро. Нередко больные могут назвать день и час, когда внезапно и без видимой причины появляются интенсивные боли в мышцах ноющего, режущего, тянущего характера. РПМ сопровождается скелетно-мышечными симптомами, утомляемостью, недомоганием и депрессией. Кардинальной клинической особенностью РПМ является боль с ограничением движений и скованностью в плечах, шее, тазовом поясе у пациентов старше 50 лет [7, 26].

В разгар болезни локализация и характер боли стереотипны: область плечевого пояса, шеи, тазового пояса. В 100% случаев болевые симптомы симметричны, хотя в самом начале возможна односторонность поражения. Одновременно боли отмечаются не менее чем в двух из указанных трех областей. Постоянные боли режущего, тянущего, рвущего, ноющего характера резко усиливаются при движении.

Характерна утренняя скованность длительностью более 30 минут. Кроме того, ощущение скованности появляется после любого периода неподвижности (симптом «геля»).

Интенсивность болей четко связана с активностью болезни. Из-за них ограничиваются движения: больным трудно встать, сесть, поднять руки, завести их за спину, невозможно без помощи войти в транспорт и т.д. Боли могут возникать и в других областях опорно-двигательного аппарата (бедрях, голенях, ягодицах, спине, даже в предплечьях), но не столь закономерно. В покое они обычно стихают, хотя в 25-30% случаев интенсивность сохраняется. Часто беспокоят ночные боли, которые усиливаются под влиянием тяжести тела, давления. Сон из-за этого становится прерывистым, отдых нарушается.

Симптоматика болезни постепенно нарастает и через 2-6 недель достигает пика, при этом объективные изменения остаются незначительно выраженными. При пальпации мышц отмечается небольшая болезненность, которая зачастую вообще может отсутствовать. Нет ни атрофий, ни инфильтратов в мышцах плечевого и тазового пояса. При пальпации периартикулярных тканей плечевого сустава в области большого бугорка головки

## Клинические особенности РПМ суммированы в следующих положениях [2]:

- начало заболевания – резкое, неожиданное, «коварное»; пик симптомов развивается достаточно быстро – через 2-3 недели

- основные клинические симптомы – боль и скованность в плечевом и тазовом поясе, шее, которые в большинстве случаев носят симметричный характер

- симптомы наиболее выражены утром
- характерен феномен «геля» – ощущение скованности после долгого периода отдыха или отсутствия активности

- общеконституционные симптомы – слабость, вялость, общее недомогание, депрессия, потеря веса, субфебрильная температура

- характерны артралгии и артриты суставов кистей, теносиновиты кисти

- несмотря на наличие миалгий, нет мышечной слабости, боль не уменьшает силу в конечностях, нет мышечных атрофий/гипотрофий

- определяется болезненность мышц при пальпации от слабой до умеренной, однако ощущаемый пациентом болевой синдром не коррелирует с болезненностью мышц при пальпации

- из-за болевого синдрома возможны уменьшение диапазона движений в суставах и функциональные ограничения

- могут присоединяться симптомы ГКА: единого мнения по вопросу временной взаимосвязи РПМ и ГКА нет; РПМ может быть начальным симптомом ГКА, возникнуть одновременно или же появиться позже; примерно у 15% пациентов с РПМ развивается гигантоклеточный артериит, и 40-50% лиц с гигантоклеточным артериитом имеют РПМ [9]



В.Н. Коваленко



И.Ю. Головач



О.П. Борткевич

плечевой кости или в области ключично-акромиальных сочленений сухожильно-связочный аппарат и мышцы бывают болезненными. Хотя больные жалуются на выраженную мышечную слабость, сила скелетных мышц сохранена [1, 4, 5].

Очень редко двусторонние и симметричные боли и скованность в проксимальных отделах нижних конечностей незначительно преобладают над симптомами со стороны плеч и задней части шеи. Боли в тазовом поясе по передней и боковой поверхности таза и бедра и сзади часто описываются как иррадиирующие в ягодицы. В дополнение к проксимальным нередко могут выявляться дистальные симптомы, которые связаны с вовлечением запястий и пястно-фаланговых суставов, реже возникают изменения коленных суставов. Стопы практически никогда не вовлекаются. Примерно у 15% больных развивается синдром запястного канала [7]. Дистальное вовлечение запястий и кистей может быть внезапным и бурным. У незначительной части больных РПМ развивается клиника ладонного фасциита с умеренным отеком кисти, небольшими сгибательными контрактурами пальцев кисти. Субакромиальные/субдельтовидные бурситы возникают у 96% лиц с РПМ, а специфичность этого признака составляет 99,1% [10].

Синовиты периферических суставов встречаются у больных РПМ с различной частотой (23-39%) [23]. Такие артриты нередко асимметричны и не ассоциируются с костными эрозиями [25]. Синовиты периферических суставов могут сочетаться с поражением периартикулярных тканей (тендиниты, бурситы, тендовагиниты), особенно плеч и кистей, и выявляться с помощью ультрасонографии и других методов визуализации. Наиболее характерно поражение коленных и лучезапястных суставов. Синовиты быстро редуцируются после начала лечения ГК [9].

Отмечаются следующие особенности суставного синдрома при РПМ:

- небольшое число пораженных суставов у одного больного;
- слабая выраженность признаков локального воспаления;
- быстрое стихание артрита на фоне лечения ГК;
- отсутствие рентгенологических изменений со стороны суставов.

Продовження на наст. стор.

## Початок на попередній стор.

Общее состояние больных прогрессивно ухудшается. Характерны конституциональные симптомы: субфебрилитет, усталость, астения, анорексия; потеря массы тела более 10% отмечается у 40-50% пациентов [7, 9]. Нередко возникает депрессия, особенно если больной не находит понимания в лице врача и семьи, а назначенная терапия не приносит облегчения. После прохождения пика болезни (несколько дней – недель) РПМ может приобрести волнообразное течение с чередованием периодов обострения и затихания болей – заболеванию свойственно рецидивирующее течение.

При проведении осмотра пациента и диагностики название болезни – ревматическая полимиалгия – может вводить врача в заблуждение, поскольку термин «полимиалгия» подразумевает вовлеченность мышц. Однако РПМ – заболевание суставов и периартикулярных структур: синовиальных сумок, сухожилий, энтезисов. Эти структуры ответственны за развитие боли в плечевом и тазовом поясе, шее и бедрах. Скованность в области шеи и нижней части спины может быть связана с наличием межпозвоночных бурситов и энтезисов многочисленных связок позвоночника [7]. Обычные двигательные задания больные с выраженной болью и скованностью могут выполнять с трудом из-за вовлечения суставов и периартикулярных структур, сохраняя при этом нормальную мышечную силу. Объем движений в плечевых суставах, шейном отделе позвоночника, тазобедренных суставах может быть ограничен.

Ограничение движений в плечевых суставах служит характерным клиническим проявлением РПМ – больной не может поднять руки более чем на 90°, при этом не выявляются объективные клинические признаки суставного отека. Пассивные движения бывают почти нормальными. Боль в плече диффузная и не локализована в конкретных структурах плеча. В типичных случаях также обнаруживается ограничение активных движений шеи и бедер из-за болей.

## Диагностика РПМ

Повышение уровней острофазовых реактантов является типичным признаком у больных РПМ. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)  $\geq 40$  мм/ч соответствует классификационным критериям РПМ, хотя некоторые авторы рекомендуют рассматривать значения  $> 30$  мм/ч [12]. Начальный уровень СОЭ  $< 40$  мм/ч нередко выявляется у 20% лиц с РПМ. С-реактивный белок (СРБ) может быть более чувствительным показателем, чем СОЭ, при определении воспаления и оценке активности болезни. Является ли расчет СРБ более полезным, чем СОЭ, для начального периода диагностики РПМ – остается неясным. Другие лабораторные отклонения, ассоциированные с воспалительным ответом, такие как присутствие нормохромной нормоцитарной анемии, тромбоцитоза и гипохромии, могут обнаруживаться у больных с активностью заболевания, но не являются специфичными для РПМ.

Лабораторные характеристики и особенности РПМ сгруппированы ниже:

1. Существенное повышение СОЭ – 40 мм/ч и СРБ. Последний при этом более чувствительный показатель, чем СОЭ.
2. Анемия – нормохромная, нормоцитарная (анемия хронического заболевания).
3. Миозит-специфические ферменты: креатининфосфокиназа, миоглобин,

альдолаза демонстрируют нормальные значения.

4. Ревматоидный фактор негативный (следует помнить о возможности позитивного ревматоидного фактора у 5% лиц без признаков ревматического заболевания), антитела к циклическому цитруллированному пептиду – негативные.

5. Антиядерные антитела – негативные.

6. Отмечается значительное повышение уровня ИЛ-6, что коррелирует с выраженностью воспаления.

7. Может отмечаться незначительное повышение показателей печеночных тестов: аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП).

Инструментальные методы исследования показали, что клиническая симптоматика РПМ обусловлена главным образом воспалительными изменениями суставов и околосуставных тканей. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) у больных РПМ выявляют признаки бурсита в области плечевых и тазобедренных суставов, а также шейного отдела позвоночника [8, 19, 26]. Наиболее характерными являются поддельтовидный бурсит, теносиновит бицепса, трохантерный (вертлужный) бурсит, выпот в плечевом и/или тазобедренном суставах. Описан также синовит плечевых и тазобедренных суставов. При гистологическом исследовании синовиальной оболочки больных РПМ наблюдается слабо выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием макрофагов и CD4 Т-клеток [21].

На сегодняшний день не существует единого клинического, лабораторного или инструментального признака, наличие которого позволило бы подтвердить диагноз РПМ. Диагностику проводят по совокупности проявлений болезни. Таким образом, РПМ определяется клинически. Диагностические критерии РПМ разрабатывались на протяжении более 50 лет. Все они подразумевали значимость возраста ( $> 50$  лет), болезненность мышц плеч и бедер, утреннюю скованность и повышение уровня СОЭ. Ряд авторов включали также быстрый (драматический) эффект от назначения малых/средних доз преднизолона.

Наиболее типичные симптомы используются в качестве диагностических критериев, предложенных Европейской группой по изучению РПМ [12]. Они состоят из обязательных факторов, к которым относят возраст  $\geq 50$  лет, двустороннюю боль в плечах (возникшую менее 12 недель назад), увеличение СОЭ/СРБ. Критерии следует применять лишь в тех случаях, когда диагноз другого заболевания не представляется более обоснованным [2].

Для верификации диагноза и решения вопроса о назначении глюкокортикоидов (ГК) у таких пациентов могут быть использованы два набора критериев. При отсутствии данных УЗИ диагноз подтверждают по четырем признакам, таким как утренняя скованность более 45 минут, боли или ограничение подвижности в тазобедренном суставе, отсутствие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, поражения других суставов. Максимально возможная сумма баллов

по данным критериям составляет 6. Для подтверждения диагноза РПМ достаточно набрать 4 балла.

Второй набор классификационных критериев используется при наличии результатов УЗИ и, помимо указанных основных четырех параметров, включает два дополнительных. Каждый такой критерий представляет собой набор сонографических признаков. Первый из них предусматривает наличие как минимум поддельтовидного бурсита и/или теносиновита бицепса и/или синовита плечевого сустава (заднего или аксиллярного отдела), а также синовита тазобедренного сустава и/или трохантерного бурсита. Второй определяется как наличие двустороннего поддельтовидного бурсита, теносиновита бицепса или синовита плечевых суставов. Каждый из дополнительных критериев оценивается в 1 балл. Поэтому при использовании второго набора классификационных критериев максимально возможная сумма баллов составляет 8, и в этом случае для подтверждения диагноза РПМ необходимо набрать 5 баллов (таблица).

## Лечение РПМ

На сегодняшний день имеется множество расхождений в подходах к лечению РПМ, которые включают вопросы дозирования ГК и целесообразности использования базисных болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРТ). К сожалению, большая часть пациентов (29-45%), страдающих РПМ, не демонстрирует адекватного ответа на терапию ГК в течение первых 3-4 недель. При этом примерно у 50% больных наблюдаются разнообразные побочные эффекты на фоне лечения данной группой препаратов.

Целью Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) являлось обеспечение клиницистов кратким, четко изложенным современным руководством, которое поможет стандартизировать подходы к лечению и улучшить прогнозы для пациентов с данным заболеванием [13]. Алгоритм терапии РПМ, основанный на рекомендациях EULAR/ACR (2015), представлен на рисунке.

Экспертами тщательно проработана и обобщена вся база исследований по РПМ, а после детальной оценки и обсуждения изложена в окончательном варианте данных рекомендаций [13]:

1. На старте терапии больных РПМ настоятельно рекомендуется использовать ГК вместо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), за исключением возможного кратковременного применения НПВП и/или анальгетиков в случаях, когда болевой синдром ассоциирован с другой патологией (к примеру, сопутствующим остеоартритом).

2. Настоятельно рекомендуется применять минимально эффективную индивидуальную длительность ГК терапии у больных РПМ.

3. Условно рекомендуется использовать минимально эффективную дозу ГК преднизолона в диапазоне 12,5-25 мг (или эквивалента) как стартового лечения РПМ. Более высокую стартовую дозу ГК в границах этого диапазона можно рассмотреть у пациентов с высоким риском рецидива и низкой вероятностью нежелательных явлений; у лиц с сопутствующими заболеваниями (например, сахарный диабет, остеопороз, глаукома) и другими факторами риска для ГК-ассоциированных побочных эффектов возможно назначение более низких доз ГК. Применение начальных доз  $\leq 7,5$  мг/сут условно отрицается, а  $> 30$  мг/сут – настоятельно не рекомендуется.

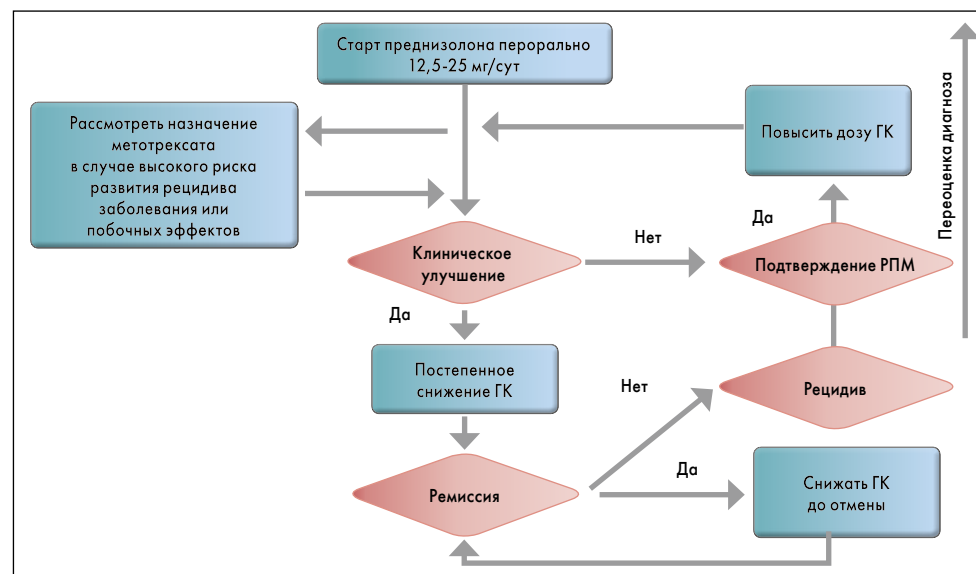


Рисунок. Алгоритм лечения ревматической полимиалгии, основанный на рекомендациях EULAR/ACR (2015)

Таблица. Классификационные критерии РПМ

Критерии	Подсчет при отсутствии данных УЗИ (0-6 баллов)	Подсчет при наличии данных УЗИ (0-8 баллов)
<b>Обязательные критерии:</b>		
• возраст 50 лет или старше		
• двусторонние ноющие боли в области плечевого пояса		
• повышение уровня СОЭ и/или СРБ		
Утренняя скованность более 45 мин	2	2
Боль в области тазобедренных суставов или ограничение их подвижности	1	1
Отсутствие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллированному пептиду	2	2
Отсутствие поражений (боли) других суставов	1	1
Наличие как минимум одностороннего поддельтовидного бурсита и/или теносиновита бицепса, и/или синовита плечевого сустава (заднего или аксиллярного отдела) и как минимум одностороннего синовита тазобедренного сустава, и/или трохантерного бурсита	-	1
Наличие двустороннего поддельтовидного бурсита, теносиновита бицепса или синовита плечевых суставов	-	1
<b>Для подтверждения диагноза РПМ:</b>		
• при отсутствии данных УЗИ у пациентов, соответствующих обязательным критериям, необходимо набрать 4 балла		
• при наличии данных УЗИ у пациентов, соответствующих обязательным критериям, необходимо набрать 5 баллов		

4. Настоятельно рекомендуется индивидуализация графиков схождения с дозы ГК, основанных на регулярном мониторинге состояния пациента, активности заболевания, лабораторных маркеров и негативных событий. Предложены следующие принципы снижения доз:

- стартовое снижение: рекомендуется медленно уменьшать дозу ГК до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон на протяжении 4-8 недель;

- терапия рецидивов: рекомендуется увеличить дозу перорального преднизолона до уровня, предшествовавшего рецидиву, и в последующем уменьшать ее постепенно (в течение 4-8 недель) до дозы, во время приема которой случился рецидив;

- снижение доз во время ремиссии: после ее достижения необходимо уменьшать дозу перорального преднизолона на 1 мг каждые четыре недели (либо на 1,25 мг, используя, к примеру, схему 10/7,5 мг через день и т.д.) на протяжении времени, пока сохраняется ремиссия.

5. Условно рекомендуется рассмотреть возможность внутримышечного (в/м) введения метилпреднизолона как альтернативы пероральным ГК. Выбор между пероральным и в/м введением остается на усмотрение врача. Рекомендации не могут четко указать фенотип пациента, который бы нуждался во в/м введении ГК. Предложен следующий график схождения с дозы в/м метилпреднизолона:

- метилпреднизолон (депо-форма) в/м 120 мг каждые три недели до 9-й недели;

- на 12-й неделе – 100 мг, с последующими 3-месячными интервалами;

- далее дозу снижают на 20 мг каждые 12 недель до 48-й недели;

- после этого дозу снижают на 20 мг каждые 16 недель до полного прекращения.

6. Условно рекомендуется использовать одноразовый, а не раздельный прием ежедневных доз ГК для лечения РПМ. Разделять дозу препарата на несколько приемов следует в случае выраженного интенсивного болевого синдрома в ночное время суток.

7. Условно рекомендуется учесть возможность раннего назначения метотрексата в дополнение к ГК, в частности, у пациентов с высоким риском рецидива и/или при длительной терапии, а также в случае имеющих факторов риска, коморбидных заболеваний и/или приема сопутствующих препаратов, когда высока вероятность появления осложнений или побочных эффектов ГК. В клинических испытаниях метотрексат был использован при пероральном применении в дозах 7,5-10 мг в неделю.

8. Настоятельно рекомендуется не использовать ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) для лечения РПМ. В настоящее время продолжается только одно рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) с тоцилизумабом (NCT01396317), в другом сравнивают секукинумаб, канакинумаб и ГК (NCT01364389). К тому же в случае назначения ФНО увеличивается риск негативного эффекта.

9. Условно рекомендуется рассмотреть создание индивидуальной программы упражнений для пациентов с РПМ, направленных на поддержку мышечной массы и функций, а также снижение риска падений.

10. Применение растительных препаратов в терапии РПМ не рекомендуется. Особенно категорически авторы документа выступают против использования китайских травяных препаратов Yanghe и капсул Biqi у пациентов с РП. Данное заявление связано в первую очередь с тем, что вышеуказанные средства не одобрены Управлением по санитарному надзору

за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), а также Европейским агентством лекарственных средств (EMA).

Рекомендации ACR и EULAR (2015) предназначены прежде всего для врач-клиницистов. Предполагается, что эти руководящие принципы окажут им определенную помощь в ведении пациентов с РПМ [13]. Таким образом, основная цель фармакотерапии РПМ – достижение лекарственной ремиссии, а также снижение риска коморбидных заболеваний.

Лечение пациентов с РПМ должен проводить врач-ревматолог, в виде исключения – врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога. Для уменьшения болей, связанных с сопутствующим остеохондрозом, артритом, возможно применение НПВП, которые дают хороший симптоматический (анальгетический) эффект при сопутствующей патологии, но не оказывают влияния на воспалительный процесс, обусловленный РПМ, и прогноз заболевания, а также могут вызывать тяжелые неблагоприятные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Для снижения риска побочных явлений применение НПВП при РПМ должно быть максимально ограниченным.

*Основное место в лечении РПМ занимает терапия ГК.* Для большинства пациентов с РПМ без ГКА достаточное назначения преднизолона по 12,5-25 мг/сут или эквивалентной дозы метилпреднизолона. Лечение подразделяется на несколько основных этапов: начальную (индукцию ремиссии), поддерживающую терапию (снижение суточной дозы) и период отмены ГК.

Итак, начальная терапия – преднизолон в диапазоне 12,5-25 мг/сут, рекомендован однократный прием ГК. При достижении ремиссии по клиническим и лабораторным показателям проводят постепенное снижение дозы ГК до поддерживающей – 10 мг/сут по 2,5 мг в месяц, далее – менее 1 мг в месяц (например, по 1 мг каждые два месяца). Таким образом, период схождения с дозы ГК может занимать 1-2 года.

Когда же прекращать лечение ГК? Обычно курс лечения РПМ длится в пределах 1-2 лет. Существуют, тем не менее, больные, которым лечение ГК необходимо проводить неопределенно долго в дозе 1-5 мг/сут из-за рецидивов, которые возникают при снижении дозы или отмене ГК. Обычно бывает невозможно отменить ГК ранее чем через год от начала лечения в связи с рецидивами. При отсутствии признаков активности болезни в течение 2-3 месяцев можно повторно приступить к ранее не удавшемуся снижению дозы или отмене ГК. Необходимо отметить, что, несмотря на эффективное лечение, у большинства больных РПМ имеет склонность к рецидивированию, что не зависит от ранее применяемой терапии.

При возникновении рецидива РПМ, что сопровождается возобновлением клинической симптоматики и повышением маркеров воспаления, рекомендуется возврат дозы ГК до уровня, на котором контроль боли и воспаления был наиболее эффективным. Иногда более высокие дозы, необходимые для контроля активности болезни, зависят от интенсивности обострения и индивидуальной способности пациента к ответу. За увеличением дозы ГК должно последовать более медленное уменьшение (меньшее снижение и/или более продолжительные интервалы для пошаговой стратегии), особенно у больных, которые имели несколько рецидивов патологии [7, 9].

Для предупреждения потери костной массы, опосредованной терапией ГК при РПМ, важно проводить постоянную профилактику остеопороза препаратами кальция и витамина D [3].

Целью использования метотрексата (MT) в лечении РПМ является уменьшение продолжительности приема и кумулятивной дозы ГК, а также снижение риска нежелательных реакций, обусловленных приемом ГК. Назначение MT внутрь и внутримышечно в дозе 10 мг в неделю в комбинации с преднизолоном оказывает стероид-сберегающий эффект, уменьшает количество рецидивов, увеличивает число случаев прекращения лечения ГК, сокращает продолжительность терапии и кумулятивную дозу ГК. Назначение MT внутрь или подкожно используется наиболее часто в начальной дозе 10-15 мг в неделю [15, 16]. Другие препараты иммуносупрессивного действия (например, азатиоприн) не показали своей эффективности.

В последние годы продемонстрирована эффективность тоцилизумаба (ТЦЗ) при РПМ и ГКА [20, 22]. В исследованиях показаниями для назначения ТЦЗ (обычно стандартной дозы 8 мг/кг в месяц) были резистентность к ГК (необходимость приема высокой дозы для поддержания ремиссии) или сопутствующие заболевания, которые ограничивали возможность адекватной терапии ГК. Около 2/3 пациентов ранее получали MT (а также другие иммуносупрессивные препараты) или ингибиторы ФНО- $\alpha$ . В подавляющем большинстве исследований отмечен быстрый рост (в течение 1-3 месяцев) клинико-лабораторного эффекта, проявлявшегося в снижении активности РПМ и возможности уменьшить дозу ГК. Имеются также данные о сохранении ремиссии после отмены ТЦЗ [18, 27].

Таким образом, полученные результаты позволили сформулировать предварительные показания для назначения ТЦЗ при самостоятельной РПМ или же в сочетании с ГКА [7, 14]:

- в качестве препарата первой линии в комбинации с ГК у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями для быстрого снижения дозы ГК, хотя лечение ТЦЗ может ассоциироваться с тяжелыми нежелательными реакциями, наиболее высокий риск которых наблюдается именно у больных пожилого возраста и лиц с коморбидными патологиями;

- в качестве препарата второй линии у больных, которые нуждаются в комбинированной терапии, для достижения стероид-сберегающего эффекта, а также при рефрактерности к MT, плохой переносимости этого препарата или высоком риске развития нежелательных реакций на фоне лечения MT.

- в качестве препарата второй линии при частом рецидивировании иммуновоспалительного процесса на фоне снижения дозы ГК.

## Выводы

Таким образом, РПМ имеет полиморфную клиническую картину как в дебюте болезни, так и в более поздний период, имея сходство симптоматики с воспалительными заболеваниями суставов, а также с миопатиями на фоне различной патологии внутренних органов и систем [4]. Это обстоятельство делает РПМ сложной в дифференциально-диагностическом плане и нередко приводит к увеличению объема обследования и продолжительности периода верификации диагноза. Исследовательская работа международного ревматологического сообщества, направленная на изучение различных аспектов заболевания,

в том числе поиск наиболее оптимальных и информативных диагностических критериев, продолжается до настоящего времени.

## Литература

1. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
2. Головач И.Ю. Основные принципы новых диагностических критериев (2012) и рекомендаций ACR/EULAR 2015 по менеджменту и лечению ревматической полимиалгии // Украинский ревматологический журнал. – 2016. – № 2 (64). – С. 3-7.
3. Головач И.Ю. Менеджмент глюкокортикоид-индуцированного остеопорозу у світлі останніх рекомендацій Американського коледжу ревматологів (ACR 2017) // Практикуючий лікар. – 2017. – 3 (23). – С. 5-14.
4. Дорохов Г.Ю., Гордиенко А.В., Маковеева О.В., Барсуков А.В. Ревматическая полимиалгия: особенности клинической картины и диагностики // Вест. рос. военно-медицинской академии. – 2017. – № 2 (58). – С. 213-217.
5. Олюнин Ю.А. Ревматическая полимиалгия // Consilium medicum. – 2013. – 15 (9). – С. 53-57.
6. Оттева Э.Н., Островский А.Б. Ревматическая полимиалгия: от эпидемиологии до перспектив лечения // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 3 (88). – С. 88-93.
7. Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Савушкина Н.М., Гордеев А.В. Ревматическая полимиалгия // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (2). – С. 215-227.
8. Blockmans D., de Ceuninck L., Vanderschueren S. et al. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients // Rheumatology (Oxford). – 2007. – 46 (4). – P. 672-677.
9. Buttgerieit F., Dejaco C., Matteson E.L., Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review // JAMA. – 2016. – Vol. 315 (22). – P. 2442-2458.
10. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I. et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study // J Rheumatol. – 2001. – Vol. 28. – P. 1049-1055.
11. Crowson C.S., Matteson E.L., Myasoedova E. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63. – P. 633-639.
12. Dasgupta B., Cimmino M., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology collaborative initiative // Ann Rheum Dis. – 2012. – 71 (4). – P. 484-492.
13. Dejaco C., Singh Y., Perel P. et al. Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology collaborative initiative // Ann Rheum Dis. – 2015. – 74. – P. 1799-1807.
14. Devauchelle-Pensec V., Berthelot J.M., Cornec D., et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study // Ann Rheum Dis. – 2016. – Vol. 75. – P. 1506-1510.
15. Ferraccioli G., Salaffi F., De Vita S. et al. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study // J Rheumatol. – 1996. – Vol. 23. – P. 624-628.
16. Gonzales-Gay M., Cattaneda S. Manage of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica // Expert Opin Orphan Drugs. – 2016. – Vol. 4. – P. 1133-1144.
17. Gonzalez-Gay M.A., Vazquez-Rodriguez T.R. et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61. – P. 1454-1461.
18. Izumi K., Kuda H., Ushikubo M. et al. Tocilizumab is effective against polymyalgia rheumatica: experience in 13 intractable cases // RMD Open. – 2015. – Vol. 1. – e001062.
19. Kubota R., Yamashita H., Mimori A. Clinical Value of FDG-PET/CT for the Evaluation of Rheumatic Diseases: Rheumatoid Arthritis, Polymyalgia Rheumatica, and Relapsing Polychondritis // Semin Nucl Med. – 2017. – Vol. 47 (4). – P. 408-424.
20. Macchioni P., Boiardi L., Catanoso M. et al. Tocilizumab for polymyalgia rheumatica: report of two cases and review of the literature // Semin Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 43. – P. 113-118.
21. Meliconi R., Pulsatelli L., Ugucioni M. et al. Leukocyte infiltration in synovial tissue from the shoulder of patients with polymyalgia rheumatica. Quantitative analysis and influence of corticosteroid treatment // Arthritis Rheum. – 1996. – 39 (7). – P. 1199-1207.
22. Mori S., Koga Y. Glucocorticoid-resistant polymyalgia rheumatica: pretreatment characteristics and tocilizumab therapy // Clin Rheumatol. – 2016. – Vol. 35. – P. 1367-1375.
23. Pease C.T., Haugeberg G., Montague B. et al. Polymyalgia rheumatica can be distinguished from late onset rheumatoid arthritis at baseline: results of a 5-yr prospective study // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48. – P. 123-127.
24. Salvarani C., Cantini F., Bojardi L., Hunder G.G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 261-271.
25. Salvarani C., Cantini F., Macchioni P. et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 1221-1226.
26. Spiera R., Westhovens R. Provisional diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica: moving beyond clinical intuition? // Ann Rheum Dis. – 2012. – 71 (4). – P. 475-476.
27. Toussiot E., Martin A., Soubrier M. et al. Rapid and sustained response to tocilizumab in patients with polymyalgia rheumatica resistant or intolerant to glucocorticoids: a multicenter open-label study // J Rheumatol. – 2016. – Vol. 43. – P. 249-251.

# 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<sup>1</sup>
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином<sup>1</sup>

Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

**ЕЛІКВІС** (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою: таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 3, по 6 або по 10 блистерів у паціє з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блистері, по 2 блистери у паціє з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 2 блистери у паціє 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. **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. **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, заливаючи 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. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії 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 ТГВ 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. **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквісу може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. **Особливості застосування:** даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки  $\geq 133$  мкмоль/л і віком  $\geq 80$  років або з масою тіла  $\leq 60$  кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками важкого порушення функцій нирок (клірен креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, у пацієнтів, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3A4 та P-gp, інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів CYP3A4 та P-gp може призвести до зниження експозиції апіксабану. **Фармакологічні властивості:** апіксабан є потужним оборотним прямим та високоелективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. 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. **Ресстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 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.









# Порушення внутрішньошлуночкової провідності: 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 доктора медичних наук, професора О.Й. Жарінова, доктора медичних наук, професора Ю.А. Іваніва та кандидата медичних наук, доцента В.О. Куця. Пропонуємо вашій увазі розділ «Порушення внутрішньошлуночкової провідності».

Порушення внутрішньошлуночкової провідності (ПВШП), або внутрішньошлуночкові блокади – сповільнення чи повне припинення проведення імпульсу по одній, двох або трьох гілках пучка Гіса (ПГ) чи його термінальних розгалуженнях. За даними епідеміологічних досліджень, блокади ніжок ПГ та їхніх розгалужень трапляються загалом приблизно в 1% осіб після 35 років. Частота виникнення ПВШП суттєво зростає з віком і досягає 17% у >80 років. Переважно їхнє формування асоційоване зі структурною патологією серця, зокрема гіпертрофією, дилатацією або фіброзом. Отже, основними причинами виникнення ПВШП є ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба, кардіоміопатії та клапанне захворювання серця.

Інколи виявляють також первинні дегенеративні ураження провідної системи серця (хворобу Ленегре) або кальцифікацію серця (хворобу Лева), які переважно призводять до блокади лівої ніжки (ЛН) ПГ. У частині випадків ПВШП розцінюють як ідіопатичні, оскільки їхні причини встановити не вдається. Блокаду правої ніжки (ПН) ПГ нерідко реєструють в осіб без ознак структурних змін міокарда (Кушаковський М.С., 2004).

Виникнення ПВШП має важливе клінічне і прогностичне значення, оскільки відображає тяжкість ураження серця. Своєю чергою, блокади ніжок ПГ нерідко асоційовані з асинхронним скороченням шлуночків серця, що може негативно впливати на функціональний стан хворих на серцеву недостатність (СН) та знижувати ефективність лікування. Наявність ПВШП суттєво ускладнює диференціальну електрокардіографічну (ЕКГ) діагностику гіпертрофії шлуночків серця та гострої ішемії міокарда.

## Класифікація та термінологія

Внутрішньошлуночкові блокади класифікують за трьома основними критеріями (Ісаков І.І. та співавт., 1984; Кушаковський М.С., 2004):

- стійкість: стійка та нестійка (транзитрна, інтермітивна, латентна);
- локалізація: одно-, дво- (біфасцикулярні) та трипучкові (трифасцикулярні);
- ступінь: повна й неповна блокади.

Стійка (постійна) внутрішньошлуночкова блокада формується внаслідок анатомічних пошкоджень провідних шляхів, аномалій їхнього розвитку та змін електричних властивостей клітинних мембран. Своєю чергою, ці фактори зумовлюють зміни амплітуди мембранного потенціалу спокою, послаблення та інактивацію початкового потоку

іонів натрію. У пошкоджених клітинах виникає декрементний тип проведення, не притаманний системі Гіса – Пуркіньє, яка нормально функціонує. Прогресивне зменшення потенціалу дії по ходу проведення імпульсу веде до порушення збудження дистальних ділянок провідного шляху (Кушаковський М.С., 2004).

Нестійка (непостійна) блокада може з'явитися під дією різних чинників. Транзиторні (минучі) блокади виникають унаслідок зворотних патологічних станів, як-то гостра ішемія, міокардит, збільшення навантаження на шлуночки серця тощо. Переважно транзиторні ПВШП зберігаються протягом тривалих проміжків часу і зникають після усунення причини їхнього розвитку (Кушаковський М.С., 2004).

Інтермітивні (переміжні) ПВШП характеризуються частими, повторюваними переходами від нормального проведення до внутрішньошлуночкової блокади, і навпаки (рис. 1). Непостійність проведення імпульсів свідчить про нестійкість порушень провідності та готовність до появи блокади при мінімальних змінах функціонального стану провідного шляху. Латентні ПВШП формуються лише за певних умов надходження імпульсу до шлуночків. Зокрема, виникнення ПВШП може залежати від частоти серцевого ритму. Механізм тахізалежних ПВШП пов'язаний із патологічним збільшенням тривалості реполяризації та, отже, відносного рефрактерного періоду. Черговий імпульс приходить до певної ділянки провідної системи серця в момент, коли рефрактерний період ще не закінчився («блокада фази 3 потенціалу дії») (Ісаков І.І. та співавт., 1984).

Тахізалежні ПВШП виникають при критичному зменшенні тривалості серцевого циклу і нагадують за своїм механізмом аберацию внутрішньошлуночкового проведення імпульсів. Аберация з'являється в тому разі, коли окремі імпульси надходять у систему



Рис. 1. Інтермітивна блокада ЛНПГ

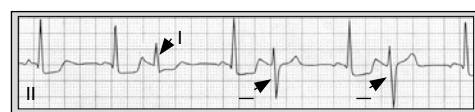


Рис. 2. Феномен Ашмана: передсердні екстрасистоли створюють послідовність «довгий – короткий інтервали», що супроводжується різною виразністю абератії проведення (шлуночкові комплекси вказані стрілками)

Примітка: Адаптовано за Abedin Z., Conner R., 2008.

Гіса – Пуркіньє надто рано, ще до закінчення процесу фізіологічної реполяризації. Оскільки в нормі рефрактерний період ПН більший за тривалість, ніж ЛН, аберантні комплекси QRS зазвичай характеризуються морфологією блокади ПНПГ, частіше неповної. Аберация нерідко виникає у ситуаціях, коли відбувається раптове зменшення тривалості серцевого циклу, наприклад, внаслідок передсердної екстрасистоли або на початку пароксизму фібриляції передсердь чи суправентрикулярної тахіаритмії (феномен Ашмана) (рис. 2) (Ісаков І.І. та співавт., 1984).

Виникнення брадикалізальних ПВШП, які трапляються рідше, пояснюють наявністю прискореної діастолічної деполаризації в окремих ділянках провідних шляхів при збільшенні тривалості серцевого циклу. Сповільнення ритму серця може супроводжуватися надмірною гіпополяризацією автоматичних клітин пошкодженої ділянки системи Гіса – Пуркіньє. Потенціал спокою при цьому може зменшуватися настільки, що клітина втрачає здатність до нормальної електричної відповіді, а проведення сповільнюється або припиняється («блокада фази 4 потенціалу дії») (Ісаков І.І. та співавт., 1984).

За локалізацією внутрішньошлуночкові блокади поділяють на одно- (монофасцикулярні), дво- (біфасцикулярні) та трипучкові (трифасцикулярні) (Орлов В.Н., 2003; Кушаковський М.С., 2004). До однопучкових відносять ізольовану блокаду ПНПГ, блокаду передньої (передньоверхньої) гілки (БПГ) ЛНПГ та блокаду задньої (задньонижньої) гілки (БЗГ) ЛНПГ.

Повну блокаду ЛНПГ, а також комбінації блокади ПНПГ із такою передньою гілкою ЛНПГ (БПГЛНПГ) або задньою гілкою ЛНПГ (БЗГЛНПГ) називають біфасцикулярними, а поєднання повної блокади ПНПГ з інтермітивною блокадою двох інших гілок (БПГЛНПГ і БЗГЛНПГ) – неповною трифасцикулярною. Ймовірність трифасцикулярної блокади припускають також у випадках, коли біфасцикулярна поєднується з атривентрикулярною (АВ) блокадою І ступеня на дистальному рівні.

Втім затримка проведення імпульсів може формуватися не лише в одній із гілок, а й на рівні АВ-вузла або пучка Гіса (Кушаковський М.С., 2004). При повній трифасцикулярній блокаді на ЕКГ реєструються ознаки повної АВ-блокади з пасивним ідіовентрикулярним ритмом. Щоправда, підтвердити діагноз повної трифасцикулярної блокади можна лише шляхом реєстрації електрограми ПГ.



О.Й. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куця

Блокади ніжок або їхніх розгалужень можуть формуватися на різному рівні: від стовбура ПГ до волокон Пуркіньє. Таким чином, їх поділяють також на проксимальні та дистальні. Точно встановити рівень блокади складно, а часом і неможливо. Загалом проксимальні ПВШП більш доброякісні за своїм перебігом, але інколи вони передують виникненню повної АВ-блокади. Точно диференціювати проксимальний та дистальний рівні блоkad можна лише шляхом реєстрації внутрішньосерцевої електрограми. Втім існує просте правило: що нижчий рівень блокади, то більша тривалість комплексу QRS (Кушаковський М.С., 2004; Вагнер Г.С., 2010).

## Блокада ПНПГ

Порівняно з іншими відділами провідної системи серця ПН характеризується найбільшою тривалістю потенціалу дії та рефрактерного періоду (Кушаковський М.С., 2004). З огляду на це її блокада трапляється найчастіше. Блокада ПНПГ нерідко виникає при гострому легеновому серці, інфаркті міокарда (ІМ) передньо-перегородкової локалізації, гіпертрофії, дилатації правого шлуночка (ПШ) тощо. Крім того, блокада ПНПГ – найпоширеніший варіант абератії внутрішньошлуночкової провідності в осіб із фібриляцією, тріпотінням передсердь, суправентрикулярною тахікардією або екстрасистолією (Жарінов О.Й. та співавт., 2012).

У разі блокади ПНПГ спочатку, як і у нормі, збуджується лівий бік міжшлуночкової перегородки. Далі внаслідок блокади ПНПГ збудження ПШ затримується. Спочатку моментний вектор збудження шлуночків відхиляється вліво – збуджується лівий шлуночок (ЛШ), і вже після цього – правий. При цьому моментні вектори збудження ПШ відхиляються вправо, оскільки не зустрічають протидії з боку ЛШ (Орлов В.Н., 2003; Abedin Z., Conner R., 2008).

При повній блокаді ПНПГ (рис. 3) тривалість комплексу QRS становить



$\geq 0,12$  с (у нормі 0,08-0,10 с). Комплекс QRS у відведеннях  $V_1$ - $V_2$  має графіку  $rSr'$  або  $rSR'$ , із косонизхідним зміщенням сегмента ST випуклістю догори та негативним асиметричним зубцем T. Негативна фаза зубця T у відведенні  $V_2$  менша, ніж у  $V_1$ . Амплітуда зубця R' у відведенні  $V_1$  обов'язково вища, і його тривалість більша, ніж першого зубця r. Час внутрішнього відхилення, який відображає тривалість активації ПШ, у відведеннях  $V_1$ - $V_2$  становить  $\geq 0,06$  с. Виразність зубця S у відведенні  $V_1$  буває різною. Інколи його немає, і тоді шлуночковий комплекс виглядає, як M-подібний (розширений і розщеплений) зубець R. У відведеннях I, aVL,  $V_5$ - $V_6$  з'являється розширений (часто розщеплений) зубець S, а у aVR – розширений термінальний зубець R (Орлов В.Н., 2003; Abedin Z., Conner R., 2008; Вагнер Г.С., 2010). При повній блокаді ПНПГ не буває виразного відхилення електричної осі серця (ЕВС) управо, може спостерігатися її вертикальне і навіть горизонтальне положення. У багатьох осіб із повною блокадою ПНПГ немає жодних ознак структурної хвороби серця (Бокерія Л.А. та співавт., 2002; Кушаковський М.С., 2004).

При неповній блокаді ПНПГ проведення по ПН дещо сповільнене. Шлуночковий комплекс характеризується графікою блокади ПНПГ, але його тривалість становить  $\geq 0,12$  с. Час внутрішнього відхилення у правих грудних відведеннях – 0,03 с. У цих пацієнтів не обов'язково наявні зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу у відведеннях  $V_1$ - $V_2$ , але зубець R' усе ж залишається більшим, ніж r. У відведенні  $V_2$  сегмент ST і зубець T переважно не змінені. Зубець S у лівих грудних відведеннях може бути незначно розширеним.

Наголосимо, що в нормі комплекс QRS у відведенні  $V_1$ , рідше у  $V_2$  може мати вигляд  $rSr'$  («синдром надшлуночкового гребінця»), що відображає фізіологічне поширення збудження у ПШ. При цьому  $r \geq r'$ , r' вузький, недеформований, гостровершинний, ширина комплексу QRS складає 0,10 с, зубець S у відведеннях I, aVL,  $V_5$ - $V_6$  вузький, низькоамплітудний і недеформований, а інколи його немає (рис. 4) (Жарінов О.Й. та співавт., 2012). Для диференціальної діагностики неповної блокади ПНПГ із «синдромом надшлуночкового гребінця» можна записати ЕКГ у відведенні  $V_3R$ , а також  $V_1$

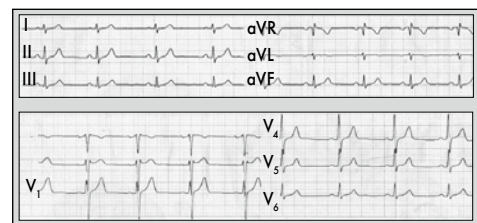


Рис. 4. Синдром «надшлуночкового гребінця»

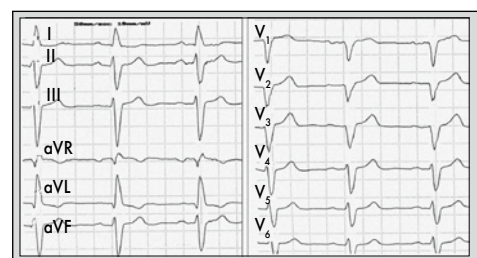


Рис. 6. Блокада передньої гілки ЛНПГ із недостатнім наростанням зубця R у відведеннях  $V_1$ - $V_3$

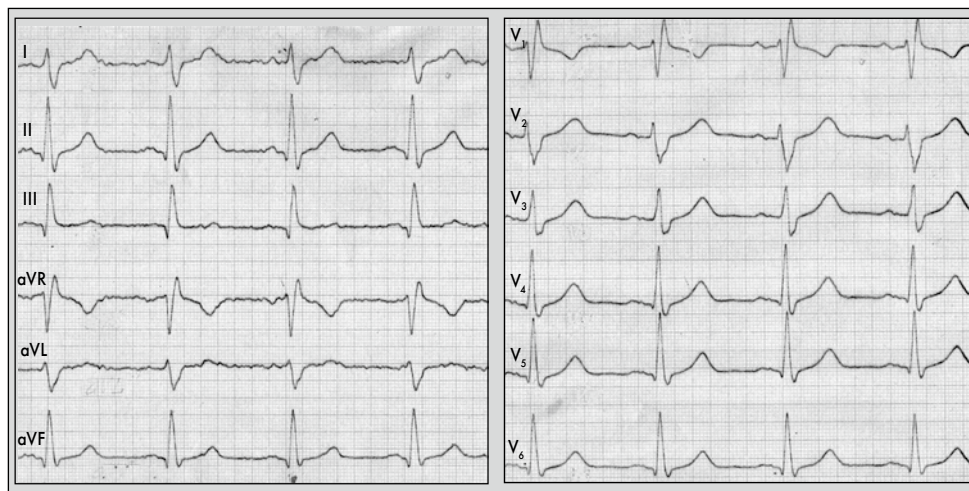


Рис. 3. Синусовий ритм, повна блокада ПНПГ

на два ребра нижче від звичайної позиції, або  $V_1$  під час проби Вальсальви. При «синдромі надшлуночкового гребінця» комплекс QRS типу  $rSr'$  трансформується у форму rS, а при неповній блокаді ПНПГ залишається M-подібним (Орлов В.Н., 2003; Жарінов О.Й. та співавт., 2012).

За даними Фремінгемського та інших проспективних епідеміологічних досліджень, прогноз виживання у пацієнтів із повною блокадою ПНПГ залежить від наявності фонові хвороби серця. Якщо структурного ураження серця немає, виживання осіб із блокадою ПНПГ суттєво не відрізняється від такого у загальній популяції. Водночас блокада ПНПГ у хворих на ІХС асоційована з поширенішим ураженням вінцевих артерій і виразнішою дисфункцією ЛШ порівняно з такими без ПНПГ. Утім структурні та функціональні порушення в пацієнтів із блокадою ПНПГ менш виразні, ніж при такій ЛНПГ. Окрім того, на відміну від блокади ЛН, блокаду ПНПГ не розглядають як незалежний предиктор виживання пацієнтів з ІХС (ESG, 2012).

#### Блокада ЛНПГ

Переважаюча блокада ЛНПГ формується на тлі структурного ураження серця, яке виявляється гіпертрофією, дилатацією і фіброзом ЛШ. Найчастіше вона виникає при гострих і хронічних формах ІХС, дилатаційній кардіоміопатії, клапанній хворобі серця. Крім того, блокада ЛНПГ може бути викликана первинним дегенеративним ураженням провідної системи серця (хвороба Ленегре) або склерозом і кальцифікацією тканини серця (хвороба Лева). Варто наголосити також, що блокади ніжок

були вперше описані загалом у пацієнтів із Центральної та Південної Америки із СН, спричинені хворобою Шагаса (американським трипаносомозом) (Орлов В.Н., 2003; Кушаковський М.С., 2004; Abedin Z., Conner R., 2008; Жарінов О.Й. та співавт., 2012).

Розрізняють повну та неповну блокаду ЛНПГ, а також блокади передньої та задньої гілок ЛНПГ. При повній блокаді ЛНПГ збудження лівої частини міжшлуночкової перегородки і ЛШ відбувається із запізненням імпульсом, який приходить по ПНПГ. Тривалість комплексу QRS становить  $\geq 0,12$  с, а час внутрішнього відхилення у лівих грудних відведеннях перевищує 0,05 с. У відведеннях I,  $V_5$  і  $V_6$  комплекс QRS представлений розширеним зубцем R, із платоподібною і розщепленою вершиною, а зубців q і s немає. У цих відведеннях реєструється також косонизхідне зміщення сегмента ST випуклістю догори, з переходом у негативний асиметричний зубець T (рис. 5).

У правих грудних відведеннях шлуночковий комплекс має графіку QS або rS, нерідко з деформацією на низхідній частині або його вершині. Амплітуда зубця r поступово збільшується від відведення  $V_1$  до  $V_4$  і переходить у розширений, деформований зубець R у відведеннях  $V_5$ - $V_6$ . Крім того, у правих грудних відведеннях спостерігається виразний підйом сегмента ST із випуклістю донизу. У більшості випадків сумарний вектор деполяризації шлуночків відхиляється вліво. Наявність повної блокади ЛНПГ ускладнює діагностику гіпертрофії ЛШ, а також гострого ІМ (Бокерія Л.А. та співавт., 2002; Орлов В.Н., 2003).

Встановлено, що повна блокада ЛНПГ асоціюється з асинхронністю скорочення

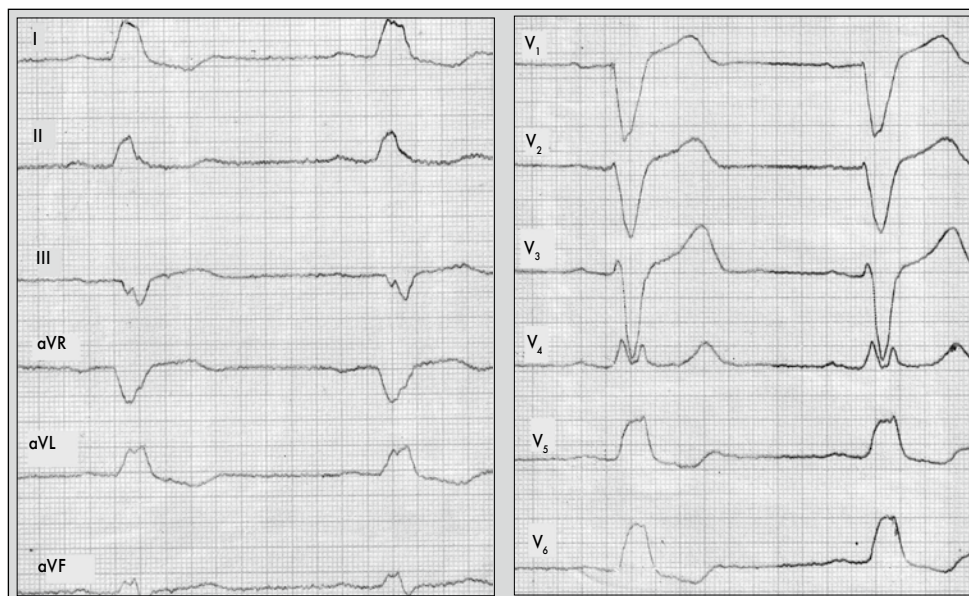


Рис. 5. Синусовий ритм, повна блокада ЛНПГ

шлуночків серця, що може сприяти появі або прогресуванню клінічних виявів СН та асоціюється з погіршенням прогнозу виживання пацієнтів при тривалому спостереженні. Вказане положення дало підстави для впровадження у клінічну практику бівентрикулярної стимуляції (ресинхронізаційної терапії) для лікування СН II-IV функціональних класів за NYHA у хворих із фракцією викиду ЛШ  $\leq 35\%$ , збереженим синусовим ритмом і ПВШП (Ponikowski P. et al., 2016). Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2012), показання для ресинхронізаційної терапії при недостатній ефективності оптимального медикаментозного лікування визначають тривалістю та морфологією шлуночкового комплексу. В пацієнтів з морфологією комплексу QRS типу блокади ЛНПГ бівентрикулярну стимуляцію (бажано у поєднанні з режимом кардіовертера-дефібрилятора) показано, якщо тривалість комплексу QRS перевищує 0,13 с. При інших ПВШП підставою для бівентрикулярної стимуляції є тривалість шлуночкового комплексу понад 0,15 с. У вказаних ситуаціях електроди кардіостимулятора імплантують у праве передсердя та обидва шлуночки серця. В осіб із СН і постійною формою фібриляції передсердь ресинхронізаційну терапію можна поєднувати з абляцією АВ-вузла.

При неповній блокаді ЛНПГ тривалість комплексу QRS становить 0,10 і 0,12 с, немає зубця q в I і лівих грудних відведеннях, висхідна частина зубця R може мати зазубрини, зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу необов'язкові. Ознаки неповної блокади ЛНПГ часто спостерігаються на тлі гіпертрофії ЛШ.

#### Блокада передньої гілки ЛНПГ

Блокада передньої (передньоверхньої) гілки ЛНПГ може виникати при ІХС, артеріальній гіпертензії, дегенеративних ураженнях провідної системи серця, дефекті міжшлуночкової перегородки, а також нерідко – у практично здорових осіб (Орлов В.Н., 2003).

У нормі збудження ЛШ відбувається одночасно через дві гілки ЛНПГ. Сповільнення проведення в одній із цих гілок призводить до його асинхронної активації. БПГЛНПГ супроводжується відхиленням ЕВС у фронтальній площині вліво, у діапазоні від  $-30$  до  $-90^\circ$  (Ісаков І.І. та співавт., 1984; Орлов В.Н., 2003). Тривалість внутрішньошлуночкового проведення імпульсів збільшується у середньому на 0,02 с. Таким чином, загальна тривалість комплексу QRS може зростати незначно або навіть залишатися у межах норми (проксимальна локалізація блокади). Якщо ж ширина QRS становить 0,11-0,12 с і навіть більше, це вказує на дистальну локалізацію блокади. Тривалість зубця Q у відведенні I залишається в межах норми, а в aVL не перевищує 0,04 с. Амплітуда зубця R найбільша у відведенні aVL, зубця S – у III та aVF. Шлуночковий комплекс у нижніх відведеннях (II, III і aVF) має графіку rS, а амплітуда зубця S у відведенні III більша, ніж у II (рис. 6).

Закінчення на наступній стор.





Арикстра 7,5 мг

arixtra

Вже в Україні

## Не всі ін'єкційні антикоагулянти однакові\*



\* Фондапаринукс – синтетичний та селективний інгібітор фактора Ха.

# арикстра

фондапаринукс



### Коротка інформація по препарату АРИКСТРА (фондапаринукс\*) 7.5 мг Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах

**Показання до застосування.** Лікування гострого тромбозу глибоких вен, лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії, крім як у гемодинамічно нестабільних пацієнтів або пацієнтів, яким необхідний тромболізис або легенева емболектомія.

**Спосіб застосування та дози.** Рекомендованою дозою АРИКСТРА для підшкірного ведення є: 5 мг – для пацієнтів з масою тіла менше 50 кг; 7,5 мг – для пацієнтів з масою тіла 50–100 кг; 10 мг – для пацієнтів з масою тіла понад 100 кг. Ін'єкцію вводити 1 раз на добу. Тривалість лікування має становити не менше 5 днів, і припиняти його можна не раніше, ніж буде можливим переведення на адекватну терапію пероральними антикоагулянтами (значення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) від 2 до 3). Супутню терапію пероральними антикоагулянтами слід починати якомога раніше, зазвичай протягом 72 годин. Середня тривалість застосування препарату у клінічних дослідженнях становила 7 днів, клінічний досвід застосування лікарського засобу протягом більше 10 днів обмежений. АРИКСТРУ застосовувати у формі глибокої підшкірної ін'єкції, хворий має перебувати у положенні лежачи. Місцями введення повинні бути попеременно ліва та права передньобочка або ліва та права задньобочка стінки живота. Щоб уникнути втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо наповненого шприца перед ін'єкцією. Голку слід вводити на всю довжину перпендикулярно у складку шкіри, затиснену між великим і вказівним пальцями; протягом усього введення складку шкіри необхідно тримати затисненою. АРИКСТРУ застосовувати лише під контролем лікаря. Підшкірну ін'єкцію вводити так само, як і у разі застосування класичного шприца. Перед застосуванням розчин для ін'єкцій необхідно візуально контролювати щодо відсутності видимих

часток і зміни забарвлення.

**Побічні реакції.** Найчастіше реєстровані серйозні небажані реакції при застосуванні фондапаринуксу – це геморагічні ускладнення (у різних ділянках, включаючи рідкісні випадки внутрішньочерепної/внутрішньомозкової та ретроперитонеальної кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Безпеку фондапаринуксу оцінювали у 2517 пацієнтів, яких лікували від венозних тромбоемболій і яким застосовували фондапаринукс в середньому протягом 7 днів.

Інфекції та інвазії: поодинокі: післяопераційні ранові інфекції. Кров та лімфатична система: часті: кровотеча (шлунково-кишкова кровотеча, гематурія, гематома, носова кровотеча, кровоохаркання, матково-вагінальна кровотеча, гемартроз, крововилив в око, пурпура, синці); нечасті: анемія, тромбоцитопенія, поява аномальних тромбоцитів, порушення коагуляції; поодинокі: інші кровотечі (печінкова, ретроперитонеальна, внутрішньочерепна/внутрішньомозкова), тромбоцитемія. Імунна система: поодинокі: алергічні реакції (включаючи дуже рідкі випадки ангіоневротичного набряку, анафілактоїдних/анафілактичних реакцій). Метаболізм та розлади травлення: поодинокі: гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту (Npn)(2). Нервова система: нечасті: головний біль; поодинокі: тривога, сонливість, вертиго, запаморочення, сплутаність свідомості. Серцево-судинна система: поодинокі: артеріальна гіпотензія. Дихальна система та органи грудної клітки: поодинокі: задишка, кашель. Травний тракт: нечасті: нудота, блювання. поодинокі: диспепсія, абдомінальний біль. Гепатобілярна система: нечасті: збільшення рівня печінкових ферментів, порушення функціональних печінкових тестів. Шкіра та підшкірні тканини: нечасті: еритематозні висипання, свербіж. Загальні порушення та порушення у місці введення: нечасті: біль, набряк, периферичний набряк, гарячка, виділення з рани; поодинокі: біль у грудях, біль у ногах, гіперемія, набряк геніталій, відчуття припливів, реакція у місці введення, підвищена втомлюваність, втрата свідомості.

**Протипоказання.** Встановлена алергія до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Активна клінічно значуща кровотеча. Гострий бактеріальний ендокардит. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 20 мл/хв).

Особливі вказівки. АРИКСТРУ не слід призначати вагітним жінкам, за винятком випадків, коли очікувана користь від застосування буде переважати потенційний ризик для плода. Протягом лікування препаратом годування груддю не рекомендується. Використання АРИКСТРИ для лікування дітей та підлітків заборонено.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з АРИКСТРОЮ, за винятком антагоністів вітаміну К, що застосовуються для лікування венозних тромбоемболій. Якщо таке сумісне застосування є необхідним, його слід проводити під ретельним контролем. У результаті клінічних досліджень було доведено, що сумісне застосування з пероральними антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (ацетилсаліциловою кислотою), нестероїдними протизапальними препаратами (пірокамиком) і серцевими глікозидами (дигоксидом) суттєво не впливає на фармакокінетику фондапаринуксу.

**Форми випуску.** Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах 0,6 мл (7,5 мг);  
**Умови зберігання.** Зберігати при температурі нижче +25 °С. Не заморозувати.

**Термін придатності.** З роки.  
**Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед призначенням препарату АРИКСТРА обов'язково ознайомтеся з інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу.

Виробник: Аспен Нотер Дам де Бондевіль, Франція.

Власник РП: Аспен Фарма Трейдінг Лімітед, 3016 Лейк Драйв, Сітівест Бізнес Кампус, Дублін 24, Ірландія  
Торговельні марки АРИКСТРА, АСПЕН, належать або використовуються групою компаній Aspen

©2018 Група компаній Aspen або його ліцензіар. Усі права захищені.

Р.П. №УА/6804/01/02, оформлене 10.11.2017 (рішення про державну перереєстрацію лікарських засобів затверджене наказом МОЗ України від 08.11.2017 №1385)

Інформація призначена виключно для лікарів, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

Залити медичної інформації: [Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату та залити медичної інформації за тел +380893202418

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Аспен Фарма Іреланд Лімітед»

01030 м. Київ, вул. Богдана Хмельницького, 19-21, поверх 5.

[www.aspenpharma.com](http://www.aspenpharma.com)

Термін дії матеріалу до 14.08.2020





# ТІВОРТІН®

— оригінальний лівообертаючий аргінін  
для захисту судин



## РОКІВ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.  
Далі Тівортін аспарат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу,  
курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчуйливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспарат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневої гіпертензії, хронічній постемболічній легеневої гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

\*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.









# Начальная тактика ведения пациентов с подозрением на тромбоз ветвей легочной артерии: рекомендации Британского торакального общества 2018 года

Данные рекомендации направлены на улучшение тактики ведения пациентов, у которых подозревают наличие тромбоза ветвей легочной артерии (ТЭЛА) или имеется подтвержденный диагноз болезни (до трех недель после постановки). Цель руководящих принципов состоит в снижении риска неблагоприятных исходов у больных, обеспечивая при этом наилучшие показатели системы здравоохранения в целом.

## Тактика ведения пациентов с установленным диагнозом ТЭЛА

Состояние больных необходимо оценивать с точки зрения возможности терапии в амбулаторных условиях (класс рекомендаций B).

Если согласно шкалам оценки пациент относится к группе низкого риска, и возможно амбулаторное лечение, рекомендуется провести его при условии обеспечения надежного мониторинга за состоянием больного (класс рекомендаций B).

Для оценки риска целесообразно использовать апробированные и показавшие надежность шкалы (класс рекомендаций B).

Амбулаторное лечение ТЭЛА возможно у пациентов с индексом тяжести эмболии (PESI) I/II или упрощенным индексом PESI (sPESI) = 0, а также тех, кто отвечает критериям Hestia (класс рекомендаций B).

Если используются шкалы PESI или sPESI, и оценка по данным инструментариума указывает на низкий риск ТЭЛА, то амбулаторное лечение подтвержденного случая ТЭЛА не показано при наличии критериев исключения:

- гемодинамическая нестабильность: частота сердечных сокращений (ЧСС) >110 уд./мин, систолическое артериальное давление (АД) <100 мм рт. ст., потребность в инотропных препаратах и интенсивном лечении, а также в тромболитике или эмболэктомии;
- насыщение кислородом <90% (при дыхании обычным воздухом);
- активное кровотечение или риск крупных кровотечений (например, недавнее кровотечение из желудочно-кишечного тракта или недавно проведенная операция, внутричерепное кровотечение в анамнезе, неконтролируемая гипертония);
- пациент получал антикоагулянтную терапию на момент ТЭЛА;
- сильная боль (например, необходимость применения опиатов);
- другие медицинские сопутствующие состояния, требующие госпитализации;
- хронические заболевания почек стадии 4 или 5 (оценка скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин) или тяжелая болезнь печени;
- индуцированная гепарином тромбоцитопения в течение последнего года, и если нет альтернативы для повторного лечения гепарином;
- социальные причины – неадекватный уход на дому, отсутствие телефонной связи, беспокойство по поводу соблюдения режима.

Не требуется дополнительная оценка риска кровотечения, если согласно шкалам PESI / sPESI / критериям Hestia у пациента выявлен низкий риск неблагоприятных событий (класс рекомендаций B).

Измерение соотношения правого к левому желудочку с помощью компьютерной томографии (КТ) или оценка функции правого желудочка при выполнении эхокардиографии (ЭхоКГ) не являются обязательными для идентификации пациентов с низким риском и решения вопроса о возможности амбулаторного лечения (класс рекомендаций C).

Если вследствие КТ или ЭхоКГ выявлена дилатация правого желудочка у пациентов, которым возможно выполнить амбулаторное лечение, целесообразно

провести измерение уровня лабораторных биомаркеров – натрийуретического пептида В-типа (BNP), натрийуретического N-концевого пептида В-типа, высокочувствительного тропонина I или T. Нормальные значения могут использоваться с целью подтверждения низкого риска нежелательных событий; повышенные биомаркеры нередко служат основанием для госпитализации и наблюдения (класс рекомендаций C).

При наличии у пациента низкого риска неблагоприятного исхода и возможного случайного выявления повышенного уровня тропонина необходимо рассмотреть альтернативные причины увеличения содержания тропонина.

## Тактика ведения пациентов с подозрением на ТЭЛА, когда диагноз еще не подтвержден

Пациенты с подозрением на ТЭЛА должны, если это целесообразно, пройти обследование в тот же день для исключения диагноза ТЭЛА.

В качестве альтернативной стратегии возможно проведение антикоагулянтной терапии в амбулаторных условиях с выполнением исследований в течение последующих 24 часов у лиц с подозрением на ТЭЛА, но низким риском нежелательных событий, оцениваемых по валидизированным шкалам. На следующий день рекомендован повторный осмотр больного (класс рекомендаций D).

## Лечение при подозрении на ТЭЛА или подтвержденном в амбулаторных условиях диагнозе

Пациентам с подтвержденной ТЭЛА и получающим лечение в амбулаторных условиях рекомендуется назначить низкомолекулярный гепарин и дабигатран либо низкомолекулярный гепарин и эдоксабан, либо режим с одним лекарственным средством (апиксабан или ривароксабан) (класс рекомендаций A).

Лицам с подозрением на ТЭЛА (до уточнения диагноза) в амбулаторных условиях можно назначить апиксабан или ривароксабан в качестве альтернативы низкомолекулярному гепарину (класс рекомендаций D).

Кроме того, необходимо принять решение о целесообразности/возможности выписки пациента из стационара для лечения амбулаторно.

Больные, которые были госпитализированы с промежуточным риском ТЭЛА (оценка по PESI составляет III), могут быть выписаны с переходом в группу низкого риска (оценка по PESI – I/II или sPESI – 0) (класс рекомендаций C).

Если в течение 48 часов оценка по шкале PESI равна III или sPESI >0, то считается, что риск неблагоприятного исхода сохраняется, и перед выпиской необходимо провести тщательный осмотр и проконсультироваться со старшим врачом.

Показатели согласно PESI и sPESI могут оставаться повышенными из-за необратимых факторов (например, рака, возраста), которые следует принимать во внимание при принятии решения. Если исходно регистрировались дисфункция правого желудочка или повышение биомаркеров, рекомендуется повторно выполнить ЭхоКГ с оценкой функции правого желудочка и/или биомаркеров.

В случае если консультация старшего врача (консультанта) невозможна, то пациент может быть осмотрен более опытным специалистом.

## Последующее наблюдение за пациентами, получающими лечение в амбулаторных условиях

Пациентам с подтвержденным диагнозом ТЭЛА и получающим амбулаторное лечение необходимо предоставить устную и письменную информацию о симптомах рецидива заболевания и любых других осложнениях. Врачи/учреждения должны обеспечивать надлежащую контактную связь на случай развития осложнений как в рабочие часы, так и в нерабочее время (класс рекомендаций B).

Пациентов следует контролировать (по телефону / врачебный осмотр), по крайней мере, один раз в течение первой недели после выписки (класс рекомендаций B).

Медицинские учреждения должны иметь «локальные» протоколы наблюдения за всеми пациентами, перенесшими ТЭЛА, независимо от того, прошли ли они курс лечения в стационаре или амбулаторно. Протокол должен содержать информацию о методах оценки текущих симптомов (с проведением исследований по мере необходимости) и оптимальной продолжительности / схеме антикоагулянтной терапии (класс рекомендаций D).

Рекомендуется выявлять/оценивать наличие провоцирующих факторов риска развития ТЭЛА, например, неподвижность, хирургические операции, рак, интеркурентные заболевания и т.д., поскольку это влияет на определение продолжительности антикоагулянтной терапии.

Последующее наблюдение за больным следует проводить с особым вниманием к риску развития венозной тромбоза.

## Тактика ведения пациентов при особых обстоятельствах

### Беременность / послеродовой период

При подозрении или подтвержденном диагнозе ТЭЛА женщины должны быть проконсультированы специалистом. Также с ними необходимо обсудить тактику лечения и наблюдения до выписки. Амбулаторное лечение возможно, но для оценки риска у беременных не рекомендуется использовать шкалы PESI/sPESI. Прямые оральные антикоагулянты или антагонисты витамина К не следует назначать беременным пациенткам с подозрением или доказанной ТЭЛА.

### Онкологические пациенты

Критерии Hestia можно использовать для оценки риска у пациентов с активным раком с точки зрения возможности амбулаторного лечения ТЭЛА (класс рекомендаций D).

Перед выпиской больной должен быть осмотрен консультантом, учитывая более высокий риск смерти в течение 30 дней. Пациенты, у которых ТЭЛА выявлена случайно, должны получать такое же лечение и наблюдение, как таковые с наличием симптомов.

### Внутривенное употребление наркотиков

Внутривенные наркоманы с подозрением на ТЭЛА должны быть госпитализированы для обследования и лечения.

С полным текстом рекомендаций L.S. Howard «British Thoracic Society Guideline for the initial out patient management of pulmonary embolism» (BMJ Open Resp Res, 2018; 5: e000281) можно ознакомиться на сайте <https://bmjopenrespres.bmj.com>

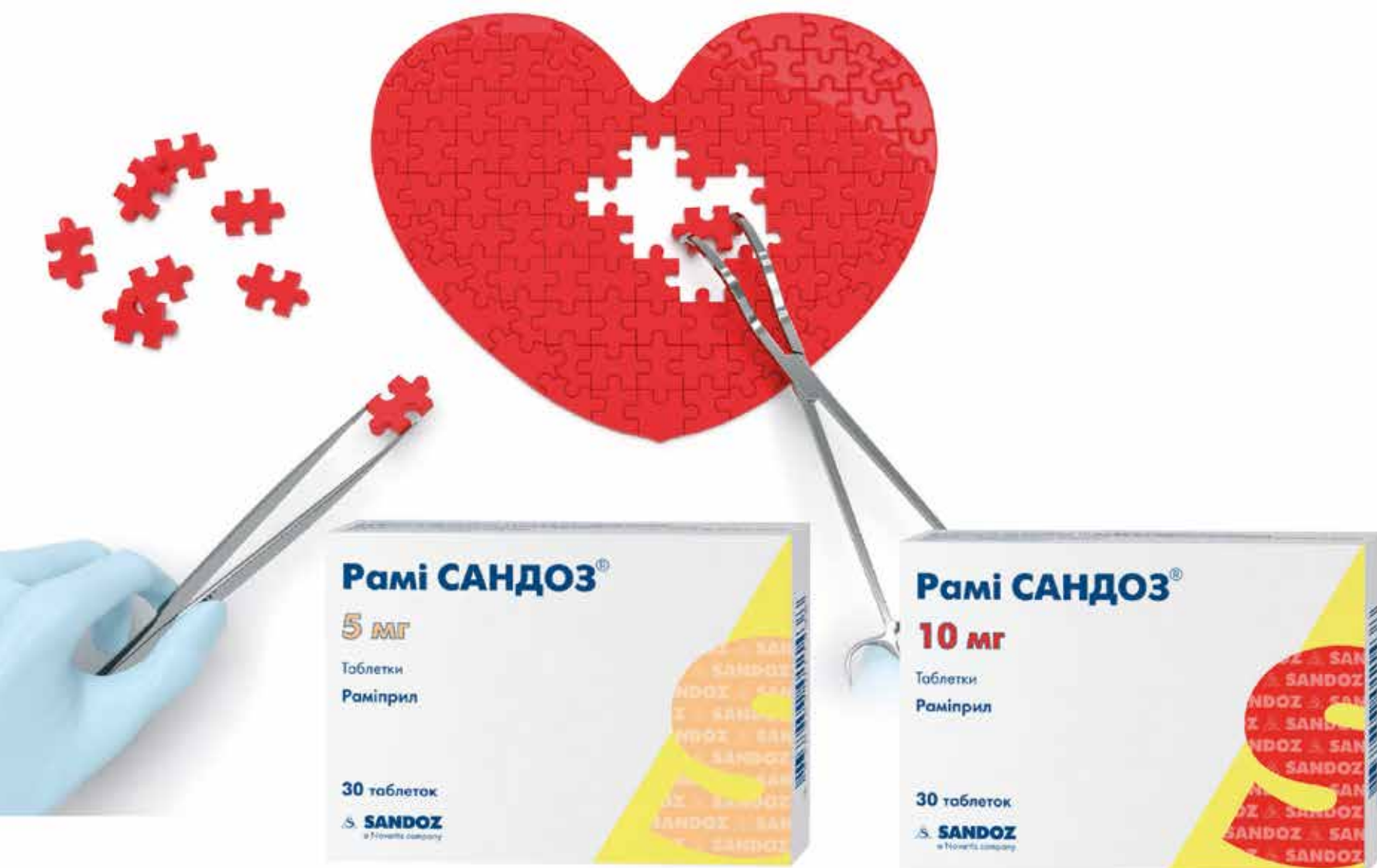








# РАМІ САНДОЗ® - ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ АТ ТА ЗАХИСТ ОРГАНІВ МІШЕНЕЙ<sup>1,3,\*</sup>



- 🧩 Доведена органопротекторна дія<sup>3</sup>
- 🧩 Широкий спектр показань<sup>2</sup>
- 🧩 Збалансованість виведення:  
нирки 60%, печінка 40 %<sup>1</sup>
- 🧩 Застосовується 1 раз на добу,  
незалежно від прийому їжі<sup>2</sup>

1. Vuong A.D. and Annis L.G. Ramipril for the prevention and treatment of cardiovascular disease. The Ann of Pharmacother. 2003; 37(3): 412 -419. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз®. 3. HOPE and MICRO-HOPE study investigators: The Lancet, 2000. 355 (9200): 253-259. \*Мається на увазі доведена органопротекторна дія молекули раміприлу.

#### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз® (Ramipril)

Діюча речовина: 1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Код АТХ C09A A05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів з вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу; цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику. Лікування захворювання нирок: початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г/добу. Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. РП: UA/11299/01/02, UA/11299/01/03. Категорія відпуску. За рецептом.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-07-PAM-PEЦ-0219







# Клінічна ефективність серцево-судинного поліпілу: результати дослідження SORS в умовах повсякденної практики

**Пандемія серцево-судинних захворювань (ССЗ) спонукає науковців на пошук нових підходів до первинної та вторинної профілактики. Близько 15 років тому було розроблено концепцію серцево-судинного поліпілу – єдиної капсули, що містить антиагрегант, антагоніст ренін-ангіотензинової системи та гіполіпідемічний засіб, для поліпшення прихильності та доступності населення до ефективної стратегії серцево-судинної профілактики (Castellano et al., 2017). Віттоді поліпіл вивчали у низці клінічних випробувань (загалом напер іх 13, за участю приблизно 10 тис. пацієнтів) із кінцевими точками, як-то безпека, контроль артеріального тиску (АТ), ліпідів і прихильність до терапії, та в різних популяціях – для первинної профілактики у групах помірного й високого ризику та вторинної в осіб із діагностованими ССЗ (Webster et al., 2017; Huffman et al., 2017). Представляємо до вашої уваги огляд результатів нещодавнього дослідження SORS J.M. Castellano et al., виконаного в умовах повсякденної практики (Arch Med Res, 2019; 50 (1): P. 31-40).**

Світовий досвід впровадження поліпілу пов'язаний здебільшого із CNIC-Ferret, що є партнерською розробкою Національного центру серцево-судинних досліджень у Мадриді та компанії «Феррер Лабораторіс» у Барселоні (Іспанія) на чолі з доктором В. Фустер. Це поліпіл для вторинної профілактики, що містить ацетилсаліцилову кислоту (АСК), статин та інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ). Хоча дані рандомізованих досліджень підтвердили ефективність поліпілу в окремих групах пацієнтів щодо підвищення прихильності до терапії та контролю чинників ризику, до цього часу його не вивчали в умовах повсякденної практики у країнах, де зазначені інтервенції вже доступні. Розглянемо результати першого такого дослідження, що були нещодавно представлені міжнародною групою науковців під керівництвом J.M. Castellano (2019).

## Дизайн і методи дослідження

Первинним завданням науковців було встановити, чи зберігаються в умовах реальної практики ефекти зниження холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та АТ, які отримано у клінічних випробуваннях поліпілу. З цією метою вони спланували і провели багатоцентрове обсерваційне дослідження IV фази у форматі проспективного реєстру пацієнтів, яким лікарі вперше призначали поліпіл CNIC-Ferret. У дослідженні брали участь 140 лікарів на базі кардіологічних клінік м. Мехіко (Мексика). Рішення про застосування тих чи інших засобів терапії не приймали за протоколом, а здійснювали втручання на розсуд лікарів відповідно до сучасних рекомендацій і належної клінічної практики.

До реєстру залучали чоловіків і жінок віком від 18 років, які починали приймати поліпіл CNIC-Ferret для профілактики серцево-судинних подій. Зокрема, не включали пацієнтів, які мали протипоказання до компонентів поліпілу, – тяжку ниркову недостатність із кліренсом креатиніну <30 мг/хв, тяжку патологію печінки або тяжку серцеву недостатність. Спостерігали за хворими протягом наступних 12 місяців – із запланованими візитами через 1, 3 і 12 місяців відповідно або додатковими консультаціями за рішенням лікаря. Для аналізу пацієнтів класифікували згідно з величиною серцево-судинного ризику на три категорії: вторинна профілактика (особи зі встановленим діагнозом ССЗ); високий ризик (хворі з оцінками за Фрамінгемською шкалою >20% або за наявності цукрового діабету); проміжний ризик (пацієнти з оцінками за Фрамінгемською шкалою від 10 до 20%).

## Результати дослідження

Загалом до реєстру було залучено 1285 пацієнтів. Із них 92 вибули через втрату зв'язку, тому в аналізі ефективності включили дані 1193 хворих, які становили популяцію ІТТ, тобто отримали принаймні одну дозу поліпілу. Середній вік популяції склав 57,4 року; 54% були чоловічої статі. Майже половина (48%) пацієнтів увійшла до групи вторинної профілактики; 19% мали високий серцево-судинний ризик, 33% – проміжний. До початку застосування поліпілу 85,5% хворих уже отримували АСК, 94% – статини, 94,2% – іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Приймали препарати всіх трьох категорій 97,3% пацієнтів.

Досліджуваний поліпіл містить АСК у дозі 100 мг, раміприл – 5 або 10 мг та симвастатин – 40 мг. Поліпіл із дозуванням раміприлу 5 мг лікарі призначили 56,7% пацієнтів групи вторинної профілактики, 61% – високого ризику і 59,5% – проміжного ризику. Решта хворих розпочали приймання поліпілу із дозуванням раміприлу 10 мг.

## Вплив поліпілу на АТ та рівні ліпідів

Через 12 місяців лікування із застосуванням поліпілу CNIC-Ferret рівні систолічного АТ (САТ) знизилися в середньому з 146,9 до 128 мм рт. ст., а діастолічного (ДАТ) – із 89,1 до 80,4 мм рт. ст. (різниця статистично значущі при  $p < 0,001$ ) відповідно. Концентрація атерогенних ліпідів також суттєво зменшилася: загального ХС – із 244 до 184,7 мг/дл, ХС ЛПНЩ – із 132,5 до 107,6 мг/дл, тригліцеридів – із 236,6 до 163,9 мг/дл (усі різниця статистично значущі при  $p < 0,001$ ). Причому рівень антиатерогенного ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) зріс із 46,6 до 50 мг/дл ( $p < 0,001$ ). Зміни за період лікування з використанням поліпілу були статистично значущими в усіх трьох групах серцево-судинного ризику.

Оскільки до початку застосування поліпілу учасники дослідження вже приймали належне лікування статинами і антигіпертензивними засобами, особливий інтерес становили результати порівняльного аналізу щодо його ефективності з урахуванням попередньої терапії. Зміни в ліпідному профілі порівнювали окремо в підгрупах пацієнтів, які попередньо отримували статини вищої, еквівалентної або нижчої ліпідознижувальної активності відносно 40 мг симвастатину, що входив до складу поліпілу. Так, після 12 місяців приймання поліпілу ліпідний профіль суттєво поліпшився навіть у тих хворих, які до цього використовували високопотентну статинотерапію (11,5% – у групі вторинної профілактики, 11,6% – високого і 15,0% – помірного ризику). Так само додаткове зниження АТ внаслідок приймання поліпілу було суттєвим (-13,8%) навіть у тих пацієнтів, які до початку дослідження отримували подвійні комбінації антигіпертензивних препаратів.

## Вплив поліпілу на загальний серцево-судинний ризик

При повторному оцінюванні 10-річного ризику виникнення серцево-судинних подій за Фрамінгемською шкалою встановлено, що внаслідок приймання поліпілу суттєво зменшилася імовірність цереброваскулярних катастроф: із 12,5 до 8,9% у групі високого серцево-судинного ризику, із 8,5 до 5,6% – проміжного ризику. Аналогічно 10-річний ризик ССЗ знизився з 33,7 до 21,2% і з 23,7 до 12,7% для двох груп відповідно. Щодо групи вторинної профілактики, 2-річний ризик повторних коронарних подій зменшився з 8,6 до 6,8% унаслідок приймання поліпілу. Усі зміни вірогідності розвитку серцево-судинних подій були статистично значущими при  $p < 0,001$ .

## Безпека

Лише одну серйозну подію (шлунково-кишкова кровотеча) зареєстровано протягом 12 місяців спостереження. Найчастішим побічним ефектом був непродуктивний кашель, пов'язаний із раміприлом, натомість

випадків ангіоневротичного набряку не виявлено. Також не спостерігалось жодного ускладнення з боку м'язів або гепатотоксичності, з якими зазвичай асоціюють використання статинів.

## Обговорення та висновки

Це перше дослідження IV фази із серцево-судинним поліпілом, яке відбувалося в умовах повсякденної практики. Раніше проводили рандомізовані клінічні випробування, в яких вивчали здатність поліпілу поліпшувати прихильність пацієнтів до лікування та контроль чинників ризику порівняно зі звичайною терапевтичною тактикою. Було встановлено, що поліпіл суттєво поліпшує контроль АТ і ліпідів, переважно внаслідок покращення прихильності до лікування. R. Webster et al. (2016) опублікували результати метааналізу досліджень за участю понад 3 тис. пацієнтів, рандомізованих у групи застосування поліпілу. Так, порівняно зі звичайною стратегією пацієнти, які протягом 12 місяців приймали поліпіл, демонстрували кращу прихильність до комбінованої терапії (80 проти 50%;  $p < 0,001$ ), досягали нижчих рівнів САТ (додатково -2,5 мм рт. ст.;  $p = 0,02$ ) і концентрації ХС ЛПНЩ (додатково -3,9 мг/дл;  $p = 0,04$ ).

Результати дослідження Castellano et al. демонструють суттєве зниження рівнів АТ та атерогенних ліпідів, зокрема САТ на 24,9 мм рт. ст. та ХС ЛПНЩ на 19,8 мг/дл, унаслідок приймання поліпілу впродовж 12 місяців після призначення лікарями в умовах реальної практики. Слід нагадати, що за даними метааналізу 27 рандомізованих досліджень статинотерапії, зменшення вмісту ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л асоційоване із 10% зниженням відносного ризику смерті з будь-якої причини та із 21% – імовірності настання великих судинних подій (Trialists, 2012). Отже, згідно з результатами, отриманими Castellano et al., терапія із застосуванням поліпілу CNIC-Ferret сприятиме подальшому зниженню частоти серцево-судинних подій.

Значне додаткове поліпшення контролю чинників ризику в IV фазі дослідження поліпілу порівняно з III фазою, імовірно, зумовлене саме поєднанням декількох із них. По-перше, поліпіл підвищує прихильність до терапії, зокрема, за допомогою адаптації поведінки пацієнтів до умов контрольованого дослідження (ефект Хоторна). По-друге, поліпіл найбільшою мірою поліпшував комплаєнс і контроль чинників ризику в підгрупі хворих, які демонстрували найнижчу прихильність. Окрім того, не виключається вплив регіональних відмінностей, які пояснюють підвищення контролю факторів ризику в цьому дослідженні.

До того ж заслуговує на увагу той факт, що поліпіл покращував рівень ХС ЛПНЩ навіть у тих пацієнтів, які до початку дослідження приймали високодозову терапію статинами. Цей результат, імовірно, також зумовлений вищою прихильністю до поліпілу порівняно зі звичайним режимом лікування, що потребує приймання кількох таблеток. Тож можна вважати, що у хворих спостерігатиметься кращий контроль ліпідів у разі високої прихильності до лікування помірної інтенсивності (симвастатин по 40 мг у складі поліпілу), ніж низької – до високодозової статинотерапії. Ефекти зниження АТ і ХС ЛПНЩ супроводжувалися зниженням загального серцево-судинного ризику в пацієнтів, який оцінювали за допомогою Фрамінгемської шкали. У такий спосіб було підтверджено, що використання поліпілу в межах клінічних досліджень дійсно приводить до зниження серцево-судинного ризику в реальному житті.

Насамкінець автори зазначили, що перехід на застосування серцево-судинного поліпілу як компонента комплексного підходу до вторинної та первинної профілактики в популяції високого ризику є перспективною стратегією охоплення населення життєво важливою терапією.

Підготував **Сергій Романюк**

# ЕПЛЕТОР

ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ  
ВИРОБНИЦТВО ЗА СТАНДАРТАМИ GMP

СЕЛЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР  
МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДНИХ  
РЕЦЕПТОРІВ  
АЛЬДОСТЕРОНУ



**ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ  
УСКЛАДНЕНЬ ТА ЛЕТАЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ  
З ГОСТРОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ СН ПІСЛЯ ІМ**

Коротка інформація\* про лікарський засіб Еплетор. Склад: 1 таблетка містить 25 мг; 50 мг еплеренону. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Код АТХ C03D A04. Фармакологічні властивості. Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону – ключового гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Показання. Доповнення до стандартного лікування із застосуванням β-блокаторів, у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 40 % та клінічними ознаками СН після ІМ. Доповнення до стандартної терапії у пацієнтів із СН II класу та фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 30. Протипоказання. Підвищена чутливість, клінічно значуща гіперкаліємія. Спосіб застосування: 25 мг 1 раз на добу з подальшим титруванням дози протягом 4 тижнів до досягнення цільової дози 50 мг 1 раз на добу. Побічні реакції: пієлонефрит, еозинфілія, гіпотиреоз, гіперкаліємія, гіпонатріємія, дисліпідемія, безсоння, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь, кашель, холецистит, м'язові спазми, порушення функції нирок. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40, www.bcpr.com.ua \*Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування РП № UA/12623/01/01; UA/12623/01/02 від 08.12.2017 року. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.





свідчать, що тяжке споживання алкоголю призводить до підвищення АТ і значною мірою асоційоване з великою ймовірністю розвитку АГ, яка є фактором ризику ССЗ, зокрема ІХС [10, 11, 20, 32, 45, 115, 121, 124, 130, 137, 140]. Так, споживання алкоголю у високих дозах (>3 на день) корелює зі зростанням ризику виникнення АГ [80, 81, 134]. Це підтверджено даними F.D. Fuchs et al., за якими тяжке вживання алкоголю (>200 г на тиждень) є незалежним фактором ризику розвитку АГ [32].

У деяких дослідженнях виявлено позитивний лінійний зв'язок між алкоголем та АТ серед чоловіків [72, 109, 118, 130]. В інших відзначали нелінійний зв'язок – у формі J- або U-подібної кривої [36, 81, 91, 94, 118, 131]. Ще одна низка даних свідчить про поріг, вище за який існує асоціація як у чоловіків, так і в жінок, але зв'язку з видом алкогольного напою не встановлено [32, 75, 81, 99]. За результатами A.L. Klatsky et al., ризик АГ не залежить від кількості споживання алкоголю, але при вищих концентраціях етанолу в крові може спостерігатися більш ранній розвиток АГ [60, 74]. Питання порогової дози алкоголю є відносним, оскільки споживання у великих дозах може бути недооцінено, внаслідок чого пацієнта відносять до іншої категорії [58]. Необхідно відмітити, що лише у деяких випробуваннях вивчали зв'язок між алкоголем і АГ в осіб похилого віку [94].

Результати досліджень впливу алкоголю на АТ і розвиток АГ представлені у таблиці 2. Як видно з наведених даних, вони є вельми суперечливими, можливо, через різницю у тривалості й дозах вживання алкоголю, виду напою та термінах вимірювання АТ [32, 41, 94, 117, 118, 148]. Окрім того, розбіжності отриманих результатів, ймовірно, почасти були наслідком етнічних відмінностей або різного способу життя у досліджуваній популяції, але також можуть залежати від методологічного підходу, який використовувався для вивчення цього зв'язку [11].

За результатами дослідження, приймання алкоголю корелює з АГ, частота якої змінюється залежно від частки осіб із тяжким вживанням в обстежуваній групі та становить 5-7% випадків. Це відповідає мільйонам людей у західних країнах з АГ, асоційованою із прийманням алкоголю [57]. Відзначено, що при споживанні >2 доз на день кожна додаткова доза алкогольного напою підвищує АТ приблизно на 1,5 мм рт. ст. [88, 89]. I.B. Puddey et al. відмітили, що регулярне приймання алкоголю збільшує АТ незалежно від виду напою, через що ризик розвитку АГ зростає на 16%. Підвищення АТ складає приблизно 1 мм рт. ст. на кожні 10 г вживаного алкоголю і значною мірою є зворотним протягом 2-4 тижнів у разі відмови або істотного зменшення кількості споживання. До того ж вазодилатуючі ефекти флавоноїдних компонентів червоного вина на зниження АТ не були підтвержені в інтервенційних дослідженнях [99].

Дані випробування Third National Health and Nutrition Examination Survey підтвердили статистично значущий зв'язок споживання алкоголю та АГ, який спостерігається навіть після коригування віку, статі, етнічної приналежності, рівня освіти та індексу маси тіла [73]. При вживанні великих доз АТ підвищується у середньому приблизно на 5-10 мм рт. ст., а систолічний (САТ) зростає більше, ніж діастолічний (ДАТ) [45]. Аналогічні зміни АТ були також отримані в експериментальних дослідженнях [48]. На думку K.D. Shield et al., при тривалому прийманні алкоголю не просто викликає гіпертензивну реакцію, але й сприяє розвитку АГ.

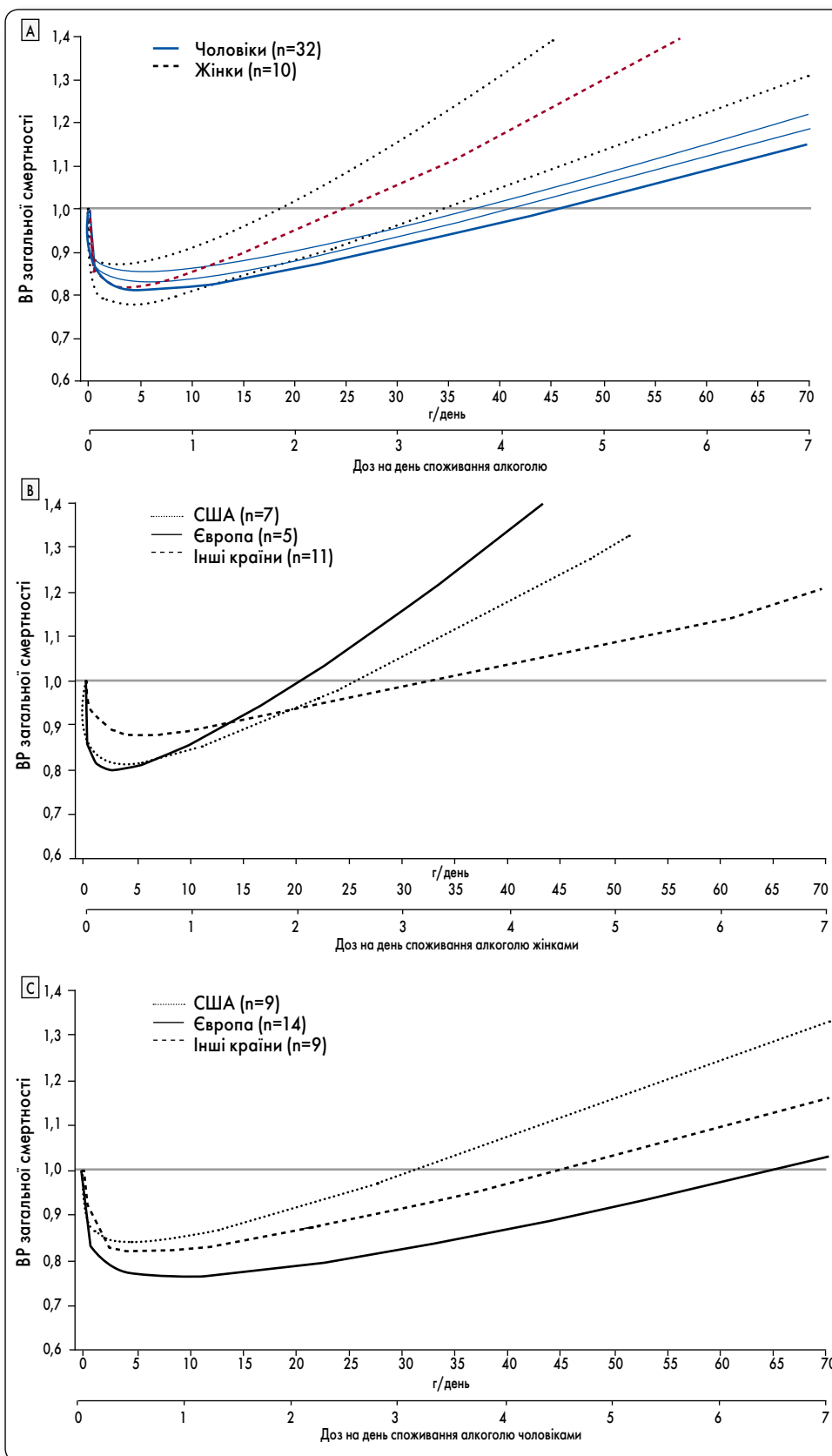


Рис. 1. ВР загальної смертності (ДІ 99%) та споживання алкоголю серед чоловіків/жінок (А), жінок (В) і чоловіків (С) у США, Європі й інших країнах (Австралія, Японія та/або Китай), отриманий зі скоригованих кривих; у В і С ДІ перекривається і для ясності не зображений [22]

Як зазначено в роботі, виразніший вплив у цьому плані відзначено в жінок, коли споживання 75 г алкоголю на добу збільшувало ВР розвитку АГ у п'ять разів, а 150 г на добу – до 25 разів. У чоловіків при систематичному прийманні алкоголю 100 г на добу ВР АГ збільшувався в чотири рази [120].

Встановлено, що тяжке вживання алкоголю підвищує ризик розвитку АГ [80, 124, 134, 140, 146]. Однак питання щодо вірогідності її виникнення при низькому чи помірному рівні споживання у чоловіків та жінок все ще залишається суперечливою темою незважаючи на низку метааналізів та велику кількість оглядів [11, 44, 58, 59, 111, 118, 130].

Згідно з результатами метааналізу в осіб, які вживали від 1 до 2 доз алкоголю на добу (12 г чистого етанолу в 1 дозі), частота АГ була різною у жінок і чоловіків. Так, у жінок ВР розвитку АГ складав 0,79 (95% ДІ 0,67-0,93) порівняно з чоловіками, у яких ВР при співставленні з абстинентами дорівнював 1,19 (95% ДІ 1,07-1,31), 1,51 (95% ДІ 1,30-1,76) та 1,74 (95% ДІ 1,35-2,24) при прийманні 1-2, 3-4 та 5 доз алкоголю на день відповідно. У жінок не спостерігали підвищеного ризику АГ у разі споживання алкоголю 1-2 дози на добу, але відзначали за приймання понад цей рівень (ВР 1,42; 95% ДІ 1,22-1,66). Потрібно зауважити, що згідно з отриманими даними не знайдено доказів

захисного ефекту алкоголю у жінок всупереч попереднім метааналізом [111].

Згідно з даними метааналізу 16 проспективних досліджень, у чоловіків, що вживали алкоголь <10 і 11-20 г на день порівняно з особами, що його не приймали, виявлено тенденцію до підвищення ризику розвитку АГ, тоді як значне збільшення вірогідності АГ мало місце при споживанні алкоголю у великих дозах (31-40 г на день) (ВР 1,77; 95% ДІ 1,39-2,26;  $p < 0,001$ ) і >50 г на день (ВР 1,61; 95% ДІ 1,38-1,87;  $p < 0,001$ ). У жінок результати метааналізу вказували на протекторний ефект алкоголю при його вживанні <10 г на день (ВР 0,87; 95% ДІ 0,82-0,92;  $p < 0,001$ ) і тенденцію до зниження ризику АГ – 11-20 г на день (ВР 0,9; 95% ДІ 0,87-1,04;  $p = 0,17$ ), тоді як значне зростання ймовірності АГ – 31-40 г на день (ВР 1,19; 95% ДІ 1,07-1,32;  $p = 0,002$ ). Отже, у чоловіків тяжке споживання алкоголю пов'язане з підвищеним ризиком АГ, а при низькому і помірному – з тенденцією до збільшення вірогідності її розвитку. Кореляція між споживанням алкоголю та АГ у жінок має вигляд J-кривої. Однак, незважаючи на ці результати, обмеження приймання алкоголю слід рекомендувати як чоловікам, так і жінкам [11].

Згідно з результатами випробування, в якому брали участь 316 осіб віком 18-26 років, відзначено асоціацію між вживанням алкоголю й АТ у вигляді J-подібної кривої. Необхідно зазначити, що нижчий САТ спостерігали в осіб, які приймали 1-2 дози алкоголю на день, та вищий САТ на 8,1 мм рт. ст. (95% ДІ 2,9-13,4) у тих, хто пив  $\geq 3$  доз (з огляду на вік, стать та індекс маси тіла). Рівень ДАТ був нижчим з-поміж осіб, які вживали 2-3 дози алкоголю на день [36].

Багатонаціональний метааналіз, проведений V. Taylor et al., показав лінійний дозозалежний зв'язок між алкоголем та АТ у чоловіків (рис. 3, 4). Так, при вживанні чоловіками 50 г «чистого алкоголю» на добу (приблизно 4 дози) ВР АГ становив 1,57, а 100 г (8 доз) – 2,47. У жінок спостерігали J-подібну криву дозозалежної кореляції алкоголю із ВР розвитку АГ, що складав 1,81 при вживанні 50 г та 2,81 – 100 г на добу. Серед чоловіків-азіатів відмічали вищий ризик АГ порівняно з такими в інших країнах [130].

У рандомізованому клінічному дослідженні LIFE study в пацієнтів з АГ та гіпертрофією ЛШ частота серцево-судинних кінцевих точок (кардіоваскулярна смерть, ІМ, інсульт) була нижчою при меншому споживанні алкоголю (1-7 доз на тиждень;  $p < 0,05$ ) порівняно з абстинентами. Частота ІМ виявилася нижчою при меншому (1-7 доз на тиждень;  $p < 0,05$ ) та більшому його прийманні (>8 доз на тиждень;  $p < 0,001$ ), ніж в абстинентів. Проте водночас відзначали тенденцію до вищого ризику інсульту в осіб, що споживали великі дози алкоголю порівняно з тими, хто вживав його в низьких дозах, або з абстинентами [107].

Результати дослідження Y. Gerner et al. за участю пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які споживали червоне вино (вечері 150 мл), показали, що середній добовий АТ не відрізнявся від такого у контрольній групі (пили мінеральну воду). Тимчасове зниження АТ (-10,6 мм рт. ст.) спостерігали у групі осіб, що вживали червоне вино ввечері (через 3-4 год після приймання) порівняно з контрольною групою (+2,3 мм рт. ст.;  $p = 0,031$ ), та наступного разу – о 7-9-й год ранку (червоне вино: -6,2 мм рт. ст., мінеральна вода: +5,6 мм рт. ст.;  $p = 0,014$ ). У другому субаналізі у споживачів червоного вина, які були гомозиготними за геном алкогольдегідрогенази, що кодує варіант ADH1B\*2 (швидкі метаболізатори етанолу), порівняно з гетерозиготами та гомозиготами для ADH1B\*1 (повільні метаболізатори) виявлено зниження середнього добового САТ (-8,0 проти +3,7 мм рт. ст.;  $p = 0,002$ ) та пульсового тиску (-3,8 проти +1,2 мм рт. ст.;  $p = 0,032$ ) [35].

За даними роботи S.J. Vulpitt, в якій проведено аналіз наслідків зменшення кількості алкоголю щодо АТ, ІХС та інсульту, показано, що пацієнти з АГ віком від 60 років, які вживають 16 доз на тиждень, мають зменшити дозування, але не припиняти споживання повністю, оскільки воно може бути корисним. Зменшення вживання алкоголю знижує АТ та, отже, серцево-судинний ризик. Однак тим, хто не п'є, починати пити алкогольні напої не рекомендовано [14].

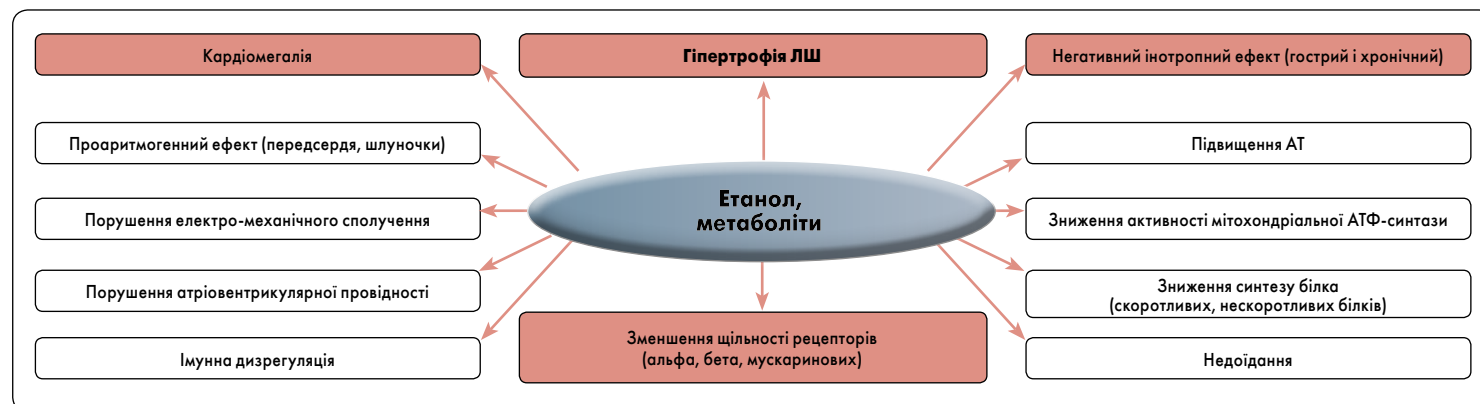


Рис. 2. Вплив етанолу та його метаболітів на ССС

Примітка: Адаптовано за M. Schorpet et al. [116].

Продовження на наступній стор.



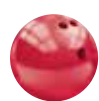


# РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



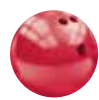
## ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



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



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



Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій\*\*

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

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

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.

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

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

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

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

