



## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія



№ 6 (91)  
2023 р.  
12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 37639



З Новим роком!

Консенсус  
щодо лікування  
серцевої недостатності  
зі збереженою  
фракцією викиду

Читайте на сторінці 5

Лікування пацієнтів  
із гострим  
коронарним  
синдромом

Читайте на сторінці 15

Лікування  
серцево-судинних  
захворювань  
у пацієнтів  
з діабетом

Читайте на сторінці 28

КСЕЛ'ЯНЗ  
(тофацитиніб)



Досягнення які змінюють життя пацієнтів™

## ПЕРШИЙ ІНГІБІТОР ЯНУС-КІНАЗ<sup>1-3</sup>



- ТАРГЕТНИЙ СИНТЕТИЧНИЙ ХВОРОБОМОДИФІКУЮЧИЙ ПРЕПАРАТ<sup>5</sup>
- ВІДСУТНІСТЬ ІМУНОГЕННОСТІ – СИНТЕТИЧНА МАЛА МОЛЕКУЛА<sup>6-7</sup>
- ТАБЛЕТКИ, ЩО НЕ ПОТРЕБУЮТЬ ЗБЕРІГАННЯ В ХОЛОДИЛЬНИКУ<sup>8</sup>
- ПІДТВЕРДЖЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ В МОНОТЕРАПІЇ РА та пЮІА<sup>9-10</sup>

## КСЕЛ'ЯНЗ – ОЗНАКА ДОСВІДУ

Безпека та ефективність доведені у дослідженнях та в реальній клінічній практиці протягом 9,5 років<sup>4</sup>

> 208 000 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримують лікування у всьому світі<sup>11</sup>

Ваші пацієнти можуть придбати **Ксельянз (тофацитиніб) 5 мг №56** в аптеках по **ДОСТУПНІЙ ЦІНІ** за умови участі в програмі «Заради життя».

Актуальна інформація доступна за телефоном 0800501380 та на сайті <https://pfizercard.com.ua> або ж за QR-кодом



\*ACR – American College of Rheumatology / Американський коледж ревматології, \*\* EULAR – The European Alliance of Associations for Rheumatology / Європейський союз асоціацій з ревматології.  
Література: 1. U.S. Food and Drug Administration approves Pfizer's XELJANZ® (tofacitinib citrate) for adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate [press release]. New York, NY: Pfizer Inc; November 7, 2012. Доступно за посиланням <http://press.pfizer.com/press-release/multimedia-us-food-and-drug-administration-approves-pfizers-xeljanz-tofacitinib-citrate>. 2. EU/EMA approves Pfizer's XELJANZ® (tofacitinib citrate) for adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate [press release]. New York, NY: Pfizer Inc; November 7, 2012. Доступно за посиланням <https://www.drugs.com/history/xeljanz.html>. 3. Xeljanz FDA Approval History. Доступно за посиланням <https://www.drugs.com/history/xeljanz.html>. 4. J Wollenhaupt, EB Lee, JR Curtis, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Cohen Arthritis Research & Therapy* volume 21, Article number: 89 (2019). Cite this article <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1866-2>. 5. S. Ramiro, E. Nikiphorou, A. Sepriano et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;92:19-34. doi:10.1136/ard-2022-223296. 6. Bauman A. Early development of therapeutic biologics-pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*, 2006;7(1):15-21. 7. Edwards, C.I. Immunologic therapies for rheumatoid arthritis. *Br Med Bull*, 2005;73 and 74:71-82. 8. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксельянз затверджено Наказ МОЗ України 20.07.2020 П/№. № UA/14485/01/01 №1637. Зміни внесено Наказ МОЗ України 04.02.2022 №231. 9. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *G. Burmester, R. Blanco, C. Charles-Schoeman et al. Lancet*, 2013; 381(9865):451-460. 10. N. Ruperto, H. Brunner, O. Synovska et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet* 2021; 398:1984-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01255-1). 11. Data on file, Pfizer Inc, New York. Доступно за посиланням <https://www.pfizerpro.com/product/xeljanz/ra/jaki-market-experience-and-moa>. КСЕЛ'ЯНЗ (тофацитиніб) (цитрат): Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг. № 14: картонна коробка, що містить 1 blister; по 14 таблеток у blister; вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг. № 56: картонна коробка, що містить 4 blister; по 14 таблеток у blister. Показання до застосування: Лікування дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, що характеризується середнім та тяжким ступенем активності, за наявності непереносимості або недостатньої відповіді на метотрексат. Лікування активного поліартрикулярного ювенільного ідопатичного артриту (ЮІА) у дорослих та пацієнтів дитячого віку з масою тіла більше 40 кг. Не слід одночасно застосовувати з біологічними базисними протиревматичними препаратами або сильними імунодепресантами, такими як азатиопрін і циклоспорин. Протипоказання: Тяжка інфекція. Не застосовувати вакцинацію живими вакцинами під час лікування препаратом. Активний туберкульоз. Гепатит B та/або C (наявність серологічних маркерів вірусного гепатиту B та C). Абсолютна кількість нейтрофілів < 500/мм<sup>3</sup>, абсолютна кількість лімфоцитів < 500/мм<sup>3</sup>, рівень гемоглобіну нижче 80 г/л. Вагітність. Період годування груддю. Спосіб застосування та дози: Ксельянз застосовують перорально незалежно від прийому їжі. Таблетки ковтають цілими. Не можна роздавлювати, розламувати або жувати таблетки. Рекомендована доза препарату Ксельянз для дорослих та дітей з масою тіла більше 40 кг становить 5 мг 2 рази на день. Корекція дози необхідна у зв'язку з виникненням тяжких інфекцій та цитопенії (лімфопенії, нейтропенії, анемії), у зв'язку із взаємодією лікарського засобу; відхилення від норми результатів лабораторних аналізів. Більш дет. – див. інстр. Особливості застосування: Повідомлялося про виникнення тяжких, іноді летальних, інфекцій, що були спричинені бактеріальними, мікобактеріальними, інвазивними грибовими та вірусними патогенами, а також іншими умовно-патогенними мікроорганізмами, у пацієнтів, які застосовували Ксельянз. Під час застосування лікарського засобу Ксельянз найчастіше повідомлялося про такі тяжкі інфекції, як пневмонія, целюліт, оперізуючий лишай, інфекція сечовивідних шляхів, дивертикуліт та апендицит. При застосуванні препарату Ксельянз були відмічені випадки розвитку таких опортуністичних інфекцій: туберкульоз та інші мікобактеріальні інфекції, криптококкоз, гістоплазмоз, кандидоз стравоходу, пневмоцитоз, мультидерматомний оперізуючий лишай, цитомегаловірусна інфекція, вірусна інфекція BK та лістеріоз. Більш детально – див. інструкцію. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Експозиція тофацитинібу підвищується при одночасному застосуванні препарату Ксельянз з сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, кетоконазолом), з лікарськими засобами, що спричиняють середнє пригнічення CYP3A4 та сильне пригнічення CYP2C19 (наприклад, флуконазол). Експозиція тофацитинібу знижується, якщо Ксельянз одночасно застосовують з сильними індукторами CYP3A4 (наприклад, рифампіном). Більш детально – див. інструкцію. Фармакологічні властивості: Тофацитиніб – інгібітор янус-кінази, Янус-кінази – це внутрішньоклітинні ферменти, які передають сигнали, що виникають при взаємодії цитокіну або рецептора фактора росту на клітинній мембрані, для впливу на клітинні процеси кровотворення та роботу клітин імунної системи. Категорія відпуску: За рецептом. Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 30 °C. Термін придатності: 3 роки. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування, інформацією для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення: № UA/14485/01/01 затверджено Наказ МОЗУ №1637 від 20.07.2020 р. Зміни внесено Наказ МОЗУ 04.02.2022 № 231



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Грінченка, 4а. Тел. (044) 391-60-50. З питань медичної інформації звертайтеся на електронну адресу [MedInfo.Ukraine@pfizer.com](mailto:MedInfo.Ukraine@pfizer.com)

PP-XEL-UKR-0036



# ЧАС ВЗЯТИ ПІД КОНТРОЛЬ

## КОНТРОЛЬ РІВНЯ ЛІПІДІВ У КРОВІ

**ТРАЙКОР®**  
Фенофібрат



**Зниження  
кардіоваскулярного  
ризик<sup>1, 2</sup>**



**Встановлений профіль  
безпеки<sup>3</sup>**

## КОНТРОЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ



**Доведена клінічна  
ефективність\*  
зі зниження АТ<sup>4</sup>**



**Знижує  
інсулінорезистентність<sup>5</sup>**

**Фізіотенс®**  
Моксонідин

АТ — артеріальний тиск. \* Систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск знизився в середньому на 24,5±14,3 та на 12,6±9,1 мм рт. ст. відповідно протягом 6 місяців. 1. The ACCORD Study Group. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 1563-1574. 2. Keech A et al. Lancet. 2005; 366 (9500):1849-61. 3. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. Et Am J Cardiol. 2008 Jan 1;101(1):95-7. Epub 2007 Nov 26. 4. Chazova I, Schlaich M. P. Improved Hypertension Control with the Imidazole Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study International Journal of Hypertension Volume 2013, Article ID 541689, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/541689>. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фізіотенс®.

### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG)

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7921/01/01, дійсне безстроково. **Склад:** діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. **Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові.** Фібрати. Код АТХ C10A B05. **Показання.** Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад, фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або наприклад, є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статинами, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. **Діабетична ретинопатія:** Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. **Протипоказання.** Печінкова недостатність (включаючи біліарний цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою тригліцеридемією. Встановлена фотоалергія або фототоксичні реакції у період лікування фібратами або кетопрофеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакцій гіперчутливості. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендується зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Циклоспорин – слід ретельно контролювати функцію нирок у пацієнтів, які застосовують таку комбінацію, і у разі тяжких змін лабораторних показників припинити застосування фенофібрату. Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При супутньому застосуванні фенофібрату та глітазонів відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівень холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає низьким. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. **Особливості застосування.** Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Функція печінки. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділити увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербежу) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим каменями у жовчних шляхах або формуванням складжу з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судомами та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межі норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50 % ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Функція нирок. Рекомендується перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично у подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахаразо-ізомальтази, не слід приймати цей препарат. Застосування у період вагітності або годування груддю. Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Дієтологія, розпочату до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівнів ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад через 3 місяці) не досягається адекватна відповідь на лікування, слід розглянути додаткові або інші терапевтичні заходи. Дорослим. Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Пацієнтам літнього віку без порушення функції нирок рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату у наявному дозуванні 145 мг не рекомендовано. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність даних. Безпека та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені і відповідні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Найчастіше відзначаються побічні реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) і вказано частотою: Часто  $\geq 1/100$ ; Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня гомоцистеїну в крові (середнє підвищення рівня гомоцистеїну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 мкмоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом. Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищенням рівня гомоцистеїну. Клінічна значущість цього не з'ясована. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Ірландські Лабораторії Фурньє Лімітед, Ірландія. Рецифарм Фонтен, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 10.09.2021.

### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ФІЗІОТЕНС® (PHYSIOTENS®)

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/0315/01/01, № UA/0315/01/02, № UA/0315/01/03 дійсні безстроково. **Склад:** 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг або 0,4 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигіпертензивні лікарські засоби. Агоністи імідазолінових рецепторів. Моксонідин. Код АТХ C02A C05. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Моксонідин протипоказаний при: гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату; синдромі слабкості синусового вузла; брадикардії (ЧСС у спокої нижче 50 уд./хв); АВ-блокаді II та III ступеня; серцевій недостатності. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне застосування препарату з іншими антигіпертензивними засобами призводить до адитивного ефекту. Одночасне призначення трициклічних антидепресантів з моксонідином не рекомендовано. Моксонідин може посилювати седативний ефект трициклічних антидепресантів (одночасного призначення слід уникати), транквілізаторів, алкоголю, седативних та снодійних засобів. Моксонідин може посилювати седативний ефект бензодіазепінів при одночасному застосуванні. Не можна виключити взаємодії з іншими агентами, що виводяться шляхом тубулярної екскреції. Біодоступність глібенкламіду при пероральному застосуванні знижувалася на 11 %. **Особливості застосування.** З обережністю слід застосовувати моксонідин пацієнтам зі схильністю до розвитку атріовентрикулярної блокади, пацієнтам із тяжкою ішемічною хворобою серця або нестабільною стенокардією, пацієнтам із порушенням функції нирок. Пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою I ступеня слід застосовувати моксонідин з особливою обережністю, щоб уникнути брадикардії. Моксонідин не можна застосовувати пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою більш високого ступеня. Якщо моксонідин застосовують у комбінації з  $\beta$ -адреноблокатором і обидва препарати необхідно відмінити, спочатку слід відмінити  $\beta$ -адреноблокатор, а потім через кілька днів – моксонідин. Раптове припинення терапії моксонідином не рекомендується; натомість дозу слід поступово зменшувати протягом двох тижнів. Пацієнтам з поодинокими спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Моксонідин не слід застосовувати пацієнтам літнього віку, якщо немає нагальної потреби. Моксонідин проникає у грудне молоко, тому його не слід застосовувати у період годування груддю. Фізіотенс® не рекомендується для застосування дітям та підліткам (віком до 18 років). **Спосіб застосування та дози.** Стандартна початкова доза моксонідину – 0,2 мг на добу. Максимальна разова доза – 0,4 мг. Максимальна добова доза – 0,6 мг – застосовується за 2 прийоми. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від реакції пацієнта. Моксонідин можна приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Для пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю, хворих, які знаходяться на гемодіалізі, початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. При необхідності та у разі доброї переносимості препарату дозу можна підвищити до 0,4 мг на добу для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю та хворих, які знаходяться на гемодіалізі, і до 0,3 мг на добу для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Тривалість застосування не обмежується. Хоча у ході обмеженого числа досліджень після раптової відміни прийому моксонідину прояву контррегуляторної артеріальної тиску (ефекту відміни), різке припинення терапії моксонідином (у разі необхідності) не рекомендується, що зазвичай стосується усіх антигіпертензивних засобів. Дозу моксонідину слід поступово зменшувати протягом двох тижнів. **Побічні реакції.** Найчастіше побічні ефекти при прийомі моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, астенія та сонливість. Ці симптоми часто зменшуються після перших кількох тижнів лікування. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Майлан Лабораторі САС, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ФІЗІОТЕНС® (PHYSIOTENS®) від 16-08-2018. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ 01010, вул. Острозьких Князів, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498.60.80



# Серцево-судинні захворювання, дисліпідемія і цукровий діабет — реалізація рекомендацій ESC, 2023

За матеріалами Третього національного конгресу «Серце та судини» (1-4 листопада 2023 р.)

У межах Третього національного конгресу «Серце та судини», що відбувся на початку листопада поточного року у Львові, було традиційно приділено увагу проблемі серцево-судинних захворювань (ССЗ) атеросклеротичного генезу. Як відомо, важливою групою ризику щодо цієї патології є хворі на цукровий діабет (ЦД). Про особливості ведення таких пацієнтів розповіла завідувачка відділу ендокринної кардіології та дисліпідемій ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», співголова Українського товариства з атеросклерозу, д.мед.н., професорка Олена Іванівна Мітченко. Зокрема, у своїй доповіді вона проаналізувала основні новачі нещодавно опублікованої Настанови Європейського товариства кардіологів (ESC, 2023) щодо лікування ССЗ у пацієнтів із ЦД [1].

Як зазначила пані Мітченко, поширеність ЦД зростає серед пацієнтів із ССЗ. Зокрема, 23-37% осіб із гострим коронарним синдромом (ГКС) і 10-47% — із серцевою недостатністю (СН) мають ЦД [2-5]. Висновок очевидний: кожен пацієнт із ССЗ має бути протестований щодо наявності ЦД. Тобто пацієнта із ЦД слід обстежити щодо наявності ССЗ і хронічної хвороби нирок (ХХН).

Усім пацієнтам із ССЗ рекомендовано виконати скринінг на ЦД, а саме визначити рівень глюкози натще і/або рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), або в разі виникнення сумнівів — у пероральному глюкозотолерантному тесті (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

Своєю чергою, пацієнтам із ЦД рекомендовано виконати скринінг щодо наявності тяжких уражень органів-мішеней (клас рекомендації I, рівень доказовості A) та симптомів ССЗ атеросклеротичного генезу (АСССЗ), зокрема у минулому (клас рекомендації I, рівень доказовості B). У пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД-2), у яких немає симптомів АСССЗ або тяжких уражень органів-мішеней, рекомендовано оцінити 10-річний ризик ССЗ за допомогою шкали для оцінювання кардіо-васкулярного ризику у пацієнтів із ЦД-2 (SCORE2-Diabetes) (клас рекомендації I, рівень доказовості B) [1].

Наявність ССЗ або ураження органів-мішеней свідчить про дуже високий СС ризик ( $\geq 20\%$ ). Із застосуванням шкали SCORE2-Diabetes також можна визначити у пацієнта високий (від 10 до  $< 20\%$ ), помірний (від 5 до  $< 10\%$ ) або низький ( $< 5\%$ ) 10-річний СС ризик [1]. Україна належить до кластера країн, де превалює дуже високий СС ризик.

Усім пацієнтам із ЦД рекомендовано підвищення фізичної активності та відмову від куріння (клас рекомендації IIa, рівень доказовості B). Пацієнтам із ЦД, що мають надмірну вагу або страждають на ожиріння, рекомендовано зменшувати вагу та підвищувати фізичну активність для поліпшення метаболічного контролю та загального профілю ризику ССЗ (клас рекомендації I, рівень доказовості A). Для зменшення ваги також слід розглянути можливість приймання цукрознижувальних препаратів, які можуть сприяти втраті ваги (клас рекомендації IIa, рівень доказовості B), як-от препарати групи агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1RA) [1].

За рекомендаціями ESC 2023, діагноз ЦД встановлюють за таких лабораторних показників: рівень глюкози натще  $\geq 7$  ммоль/л або HbA1c  $\geq 6,5\%$ , або глюкози в пероральному глюкозотолерантному тесті (ПГТТ), 2 год,  $\geq 11,1$  ммоль/л. Зокрема, про предіабет (або порушення

толерантності до глюкози) свідчать: рівень глюкози натще 5,6-6,9 ммоль/л або HbA1c 5,7-6,4% або глюкози в ПГТТ, 2 год, 7,8-11,0 ммоль/л [1].

Пацієнтам із ЦД 2 для зниження ризику мікросудинних ускладнень рекомендовано ретельний глікемічний контроль (HbA1c  $< 7\%$ ) (клас рекомендації I, рівень доказовості A), але гіпоглікемія також є небезпечною, особливо у пацієнтів із ССЗ (клас рекомендації I, рівень доказовості B). Задля зниження ризику АСССЗ у пацієнтів із ЦД слід надавати перевагу використанню гіпоглікемічних препаратів із доведеною користю для ССС, а потім — препаратів із доведеною СС безпекою порівняно із засобами без доведеної СС користі або СС безпеки (клас рекомендації I, рівень доказовості C) [1].

Зважаючи на це, у терапії пацієнтів із ЦД 2 та АСССЗ на першій лінії терапії метформін поступився місцем інгібіторам натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (SGLT2) та агоністам рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1 RA). Інгібітори SGLT2 і GLP-1 RA мають доведену користь для ССЗ і рекомендовані пацієнтам із ЦД 2 і АСССЗ для зниження ризику СС подій незалежно від початкового та цільового рівня HbA1c і супутньої цукрознижувальної терапії (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

Якщо потрібен додатковий контроль рівня глюкози, слід розглянути призначення метформіну (клас рекомендації IIa, рівень доказовості C) або піоглітазону (клас рекомендації IIb, рівень доказовості B) у пацієнтів із ЦД 2 та АСССЗ [1].

Отже, інгібітори SGLT2 рекомендовано для зниження ризику госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ЦД 2 із ризиком розвитку СН або з ХХН. У пацієнтів з уперше встановленим ЦД 2 без ССЗ або інших основних чинників ризику ССЗ, які мають низький або помірний ризик ССЗ, під час вибору цукрознижувальних препаратів суттєву роль можуть відігравати інші складові, окрім зниження ризику ССЗ і ХХН, як-от вартість, доступність, побічні ефекти, користь для зниження ваги, переносимість і простота застосування засобу [1].

Глікемічні цілі у пацієнта із ЦД 2 і ССЗ залежать від його очікуваної тривалості життя. Якщо вона нетривала, то ціль менш жорстка — рівень HbA1c  $< 8,5\%$ . Якщо очікувана тривалість життя пацієнта значна, то ціль жорсткіша —  $< 7,0\%$ , але з уникненням гіпоглікемічних станів.

Особливу увагу пані Мітченко також приділила проблемі корекції дисліпідемії у пацієнтів із ЦД. За настановою ESC (2023), пацієнтам дуже високого СС ризику з високим рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) — вище за цільове значення, попри лікування максимальною переносимою

дозою статину в комбінації з езетимібом, або пацієнтам із непереносимістю статинів — рекомендовано інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9) (клас рекомендації IIa, рівень доказовості B).

Блок PCSK9 зв'язується з рецепторами ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів і призводить до їх деградації, вторинно підвищуючи концентрацію ХС ЛПНЩ. В Україні препарати, що чинять вплив на PCSK9 зареєстровано, але в аптечній мережі досі не представлено. Винятком є інклісіран — мала інтерферуюча РНК, що пригнічує синтез PCSK9. Якщо у пацієнта є непереносимість статинів у будь-яких дозах, слід розглянути призначення езетимібу (клас рекомендації IIa, рівень доказовості C) або інгібітора PCSK9 у комбінації з езетимібом (клас рекомендації IIa, рівень доказовості B) [1].

Також Олена Іванівна нагадала про те, який рівень ЛПНЩ у крові, згідно з настановою ESC (2023), рекомендовано мати пацієнтам із ЦД залежно від СС ризику. Зокрема, за помірною СС ризику рівень ЛПНЩ не має перевищувати 2,6 ммоль/л, за високого — 1,8 ммоль/л, за дуже високого — 1,4 ммоль/л [1].

Отже, як зазначила спікерка, маємо трикроковий алгоритм фармакологічного зниження рівня ЛПНЩ: 1 — статин, 2 — езетиміб, 3 — інгібітор PCSK9 / інклісіран.

До речі, за вітчизняними Рекомендаціями з діагностики та лікування дисліпідемій (2020), цільовий рівень ЛПНЩ для пацієнтів із ЦД і дуже високим СС ризиком становить  $< 1,8$  ммоль/л, але з появою інклісірану стає можливим перехід до нижчих показників цільового рівня ЛПНЩ [6].

Варто зауважити, що дисліпідемія в разі ЦД (атерогенна дисліпідемія) має певні особливості, зокрема, характеризується підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ), низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), нормальним або злегка підвищеним рівнем ЛПНЩ і апоВ, а також накопиченням найбільш атерогенних дрібних щільних частинок ЛПНЩ. Концентрація останніх часто зростає у пацієнтів із гіпертригліцеридемією.

У хворих на ЦД високий рівень ТГ і низький рівень ЛПВЩ фіксують значно частіше, ніж в осіб без порушень вуглеводного обміну, і призводять до розвитку атеросклерозу незалежно від підвищення рівня загального холестерину. Атерогенна дисліпідемія — один із основних чинників розвитку та прогресування АСССЗ у пацієнтів із ЦД 2 [7].

Завдяки малим розмірам дрібні щільні частинки ЛПНЩ агресивно проникають у судинну стінку, легко там затримуються та, будучи чутливими до перекисного окислення, спричинюють дисфункцію



О.І. Мітченко

ендотелію. Через посилення синтезу тромбоксану дрібні щільні частинки ЛПНЩ підвищують активність тромбоцитів. До того ж вони не зв'язуються з рецепторами печінки, тож не виводяться з кровотоку, що призводить до атерогенезу. Для запобігання зазначеним механізмам розвитку та прогресування атеросклеротичних уражень доцільно до статинів додавати фібрати, насамперед фенофібрат. За результатами дослідження ACCORD-Lipid Study (2010), у якому вивчали вплив комбінації статину і фенофібрату на пацієнтів з атерогенною дисліпідемією та ЦД 2, у підгрупі пацієнтів із підвищеним рівнем ТГ ( $> 2,3$  ммоль/л) і зниженим рівнем ЛПВЩ ( $< 0,9$  ммоль/л) спостерігалось зниження ризику СС-подій на 31% [8].

Професорка також зауважила на тому, що у разі значного підвищення рівня ТГ більш інформативним може бути лабораторне визначення рівня холестерину не-ЛПВЩ, замість ЛПНЩ. Цільові рівні ХС не-ЛПВЩ на 0,8 ммоль/л вищі за цільові рівні ЛПНЩ.

Для пацієнтів із ЦД притаманне значне прогресування атеросклеротичного ураження, зокрема коронарної системи та відповідно — ішемічної хвороби серця (ІХС). Гіперглікемія, інсулінорезистентність або дефіцит інсуліну, а також метаболічні порушення у пацієнтів із ЦД зумовлюють розвиток запалення та дисфункції ендотелію, утворення активних форм кисню, посилення неферментативної глікації білків, зниження синтезу NO в судинах, прискорення обігу тромбоцитів та інших наслідків, які, своєю чергою, спричинюють активацію тромбоцитів, утворення тромбіну та тромбінних згустків та, відповідно, атеротромбозу. Отже, пацієнтам із ЦД, які мають АСССЗ та/або підлягають ревазуляризації (через-шкірне втручання або аорто-коронарне шунтування) рекомендовано антитромботичну терапію [1].

Для пацієнтів із ЦД 2 та серцевою недостатністю (СН) — зі зниженою, помірно зниженою або збереженою фракцією викиду лівого шлуночка — для зниження ризику госпіталізації з приводу СН та смерті рекомендовано цукрознижувальні препарати єдиного класу — інгібітори SGLT2 (клас рекомендації I) [1].

Гліфлозини інгібують реабсорбцію глюкози в нирках через пригнічення натрій-глюкозного котранспортера 2-го

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

типу і їх рекомендовано пацієнтам із ЦД 2 також для уповільнення прогресування ХХН.

Серед позитивних ефектів інгібіторів SGLT2 на CCC: нирки – діуретичний ефект, глюкозурія, нефропротекція, підвищення синтезу еритропоєтину; серце – зменшення гіпертрофії лівого шлуночка, поліпшення діастолічної функції; судини – зменшення жорсткості судинної стінки, поліпшення функції ендотелію; клітинний рівень (мітохондрії) – збільшується утилізація кетонових тіл, поліпшується енергетичний обмін [9].

Низка інших цукрознижувальних препаратів – GLP-1 RA, ситагліптин, лінагліптин, метформін, інсулін гларгін та інсулін деглудек – чинять нейтральний вплив на перебіг СН (клас рекомендації IIa). Водночас такі цукрознижувальні препарати, як піоглітазон та саксагліптин не рекомендовано пацієнтам із СН через підвищення ризику госпіталізації з приводу СН (клас рекомендації III) [1].

Власне, такі цукрознижувальні препарати, як піоглітазон та саксагліптин не рекомендовано пацієнтам із СН через підвищення ризику госпіталізації з приводу СН (клас рекомендації III) [1].

Для зниження рівня ЛПНЩ першим кроком є статини, другим – езетиміб, третім – інгібітори PCSK9 / інклісіран (рис. 1). Альтернативою статину може бути бемпедоева кислота, нещодавно схвалена в Європі та США, але поки не зареєстрована в Україні.

Щодо зниження рівня ТГ, то першим кроком є статини, другим – фібрати, третім – омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ейкозопентаєнова кислота в моноваріанті без докозогексаєнної).

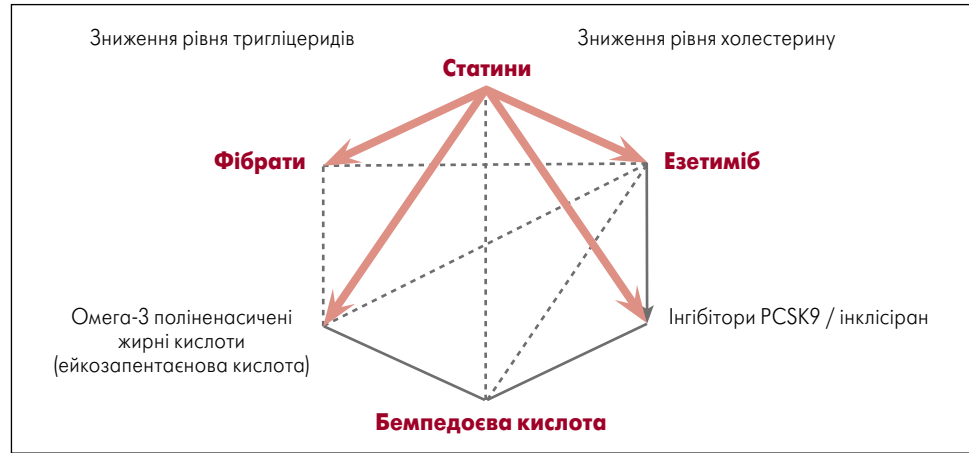


Рис. 1. Можливі комбінації окремих препаратів, які застосовують для терапії дисліпідемії. Адаптовано за M. Vanach et al., 2021.

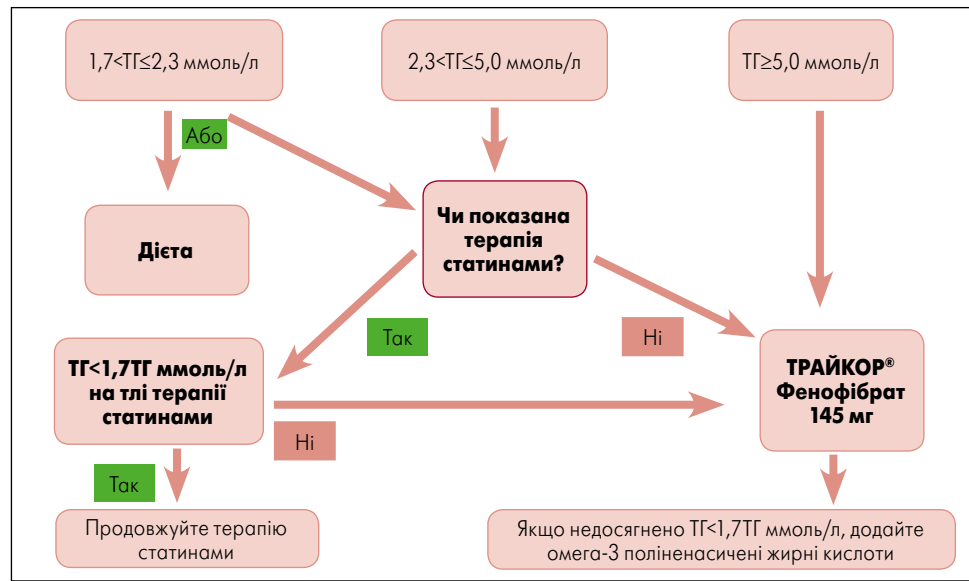


Рис. 2. Алгоритм корекції гіпертригліцеридемії. Адаптовано за С.В. Newman et al., 2020.

У пацієнтів, у яких монотерапія статином не забезпечує корекцію рівня ТГ і ЛПНЩ, комбіноване лікування фенофібратом і статином ефективніше, ніж монотерапія статином, знижує ТГ

і ЛПНЩ, підвищує ЛПВЩ та сприяє досягненню цільових рівнів усіх ліпідних показників для максимального зниження СС ризику. Ліпідомодифікуючі ефекти фенофібрату опосередковані активацією

рецептора, що стимулюється проліфератором пероксисом типу альфа (PPARα).

Через активацію PPARα фенофібрат посилює ліполіз та виведення з плазми крові атерогенних частинок, багатих на ТГ, завдяки активації ліпопротеїліпази та зменшення утворення апопротеїну СIII. Активація PPARα також спричинює зменшення синтезу апопротеїнів AI та AII.

Зазначені ефекти призводять до:

- збільшення фракції ЛПВЩ на 10-30%;
- зниження рівня ТГ на 40-55%;
- зниження рівня загального холестерину на 20-25%;

- зниження фракції ЛПНЩ на 20-35%;
- зниження кількості високоатерогенних дрібних щільних частинок ЛПНЩ на 51% [10, 11].

Підсумовуючи, Олена Іванівна представила також алгоритм корекції гіпертригліцеридемії (рис. 2).

У разі, якщо дієта та/або терапія статинами не допомагає знизити рівень ТГ у крові <1,7 ммоль/л, доцільно додавати фенофібрат.

Якщо у пацієнта наявний моноваріант гіпертригліцеридемії, то фенофібрат слід запропонувати відразу.

Фенофібрат призначають по 1 таблетці 145 мг раз/добу в комбінації зі статинами пацієнтам із підвищеним рівнем ТГ та зниженим рівнем ЛПВЩ у крові.

В Україні на фармацевтичному ринку представлено оригінальний препарат фенофібрату **Трайкор®** (145 мг) від Абботт Лабораторіс ГмбХ, перевагою якого є форма наночастинок, що робить можливим приймати його незалежно від вживання їжі [12].

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Список літератури знаходиться в редакції



ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Е-рецепти знову відпускати за номером та кодом у СМС-повідомленні

Надсилання СМС-повідомлень для відпуску е-рецептів відновлено. Це означає, що пацієнти, як і раніше, зможуть отримати необхідні рецептурні ліки, зазначивши номер рецепта та код його погашення. Ця інформація надходить пацієнту на телефон у вигляді СМС-повідомлення. Нещодавно через затримки у роботі мобільного оператора в електронній системі охорони здоров'я сталися тимчасові зміни щодо випускання е-рецептів.

Так, від 15 грудня в разі випускання е-рецептів СМС-повідомлення з номером рецепта та кодом його погашення не надходило на мобільний номер пацієнта. Натомість код погашення такого рецепта відображався в інформаційній довідці до е-рецепта.

Сьогодні можливість отримання СМС-повідомлень абонентами мобільного оператора відновлено, тому з 26 грудня 2023 року надсилання СМС-повідомлень для е-рецептів здійснюватиметься як зазвичай.

Звертаємо також увагу на те, що для погашення е-рецептів, створених у період від 15.12. до 25.12.2023 включно, пацієнт може використати код, зазначений в інформаційній довідці. Додаткові дії від медичних працівників не потрібні.

Також зауважимо, що відновлення налаштувань діють у межах ВСІХ ПРОГРАМ, за якими призначають ліки за е-рецептами, зокрема з програмами реімбурсації.

Крім того, нагадуємо, що на час воєнного стану лікар за вибором пацієнта може виписати паперовий рецепт на рецептурні лікарські засоби за власні кошти пацієнта.

При цьому лікарські засоби та медичні вироби за програмами реімбурсації, а також наркотичні лікарські засоби, призначають та відпускають виключно за електронними рецептами.

Проте і тут є певні винятки, коли діє паперовий рецепт:

- для призначення препаратів, які виготовляють в аптеці;
- на території, де ведуться активні бойові дії, у разі, якщо немає технічної можливості виписати / відпустити електронний рецепт.

Щодо лікарських засобів та медичних виробів, які підлягають реімбурсації, то можливість використання паперових рецептів також залишається для тимчасово окупованих територій і територій, де ведуться активні бойові дії.

За матеріалами: <https://moz.gov.ua>

МОЗ продовжить співпрацю із центрами контролю та профілактики хвороб США за програмами боротьби з антимікробною резистентністю

Ідеться про реалізацію програм щодо виявлення та реагування на стійкість до антибіотиків 2024 року. Напрямами співпраці охоплюватимуть етапи з розбудови діагностичної лабораторної мережі, зокрема на рівні центрів контролю та профілактики хвороб, посилення системи інфекційного контролю у медзакладах та епідагляду за резистентними збудниками. А також продовження навчальних заходів для регіональних фахівців (тренінги, вебінари, семінари) за напрямками профілактики інфекцій, інфекційного контролю та протидії поширенню збудників із протимікробною резистентністю, відповідно до міжнародних протоколів та досліджень.

Зокрема, пріоритетні напрями співпраці головний державний санітарний лікар України Ігор Кузін обговорив на зустрічі з директорами глобальних програм охорони здоров'я центрів контролю та профілактики захворювань США (CDC) Езроу Барзілай, Джоанною Гейнз та експертом CDC з антимікробної резистентності Річардом Бруксом.

«У світі резистентність бактерій до антимікробних препаратів спричиняє більше смертей, ніж ВІЛ чи малярія, і становить глобальну загрозу громадському здоров'ю. Під час війни, коли кількість травм зростає, лікарі стикаються зі збільшенням кількості інфекцій, стійких до антимікробних препаратів, і потребує системного посилення згідно з кращими міжнародними стандартами. Міністерство охорони здоров'я розробило новий Національний план дій щодо боротьби з протимікробною резистентністю, який передбачає розширення національної мережі мікробіологічних лабораторій, посилення системи інфекційного контролю на рівні закладів охорони здоров'я, епідагляду за резистентними збудниками, із врахуванням міжсекторального підходу "Єдиного здоров'я". Синхронізація методів дослідження та діагностики для визначення стійкості до протимікробних препаратів зі стандартами, алгоритмами та протоколами, які використовують у світі, допоможе Україні ефективно боротися із цією проблемою», – зазначив заступник міністра, головний санітарний лікар України Ігор Кузін.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 2019 року майже 5 млн смертей у світі були пов'язані з антибіотикорезистентністю, зокрема понад мільйон були безпосередньо спричинені нею. В останньому звіті центрів контролю та профілактики хвороб США (CDC), підготовленому міжнародними та українськими експертами, зазначено, що працівники медичних закладів України все частіше стикаються зі збільшенням кількості інфекцій, стійких до антимікробних препаратів.

Так, наприклад, за результатами дослідження у листопаді-грудні 2022 року встановлено, що рівень інфікування, пов'язаний із наданням медичної допомоги, дорівнює 14% (порівняно з 5,5% у Європі), 60% пацієнтів серед ізолятів мали інфекцію, зумовлену карбапенем-резистентним організмом, тоді як загальноєвропейський показник становить 6,2%.

Нагадаємо, особливо небезпечною є стійкість до протимікробних препаратів під час війни, тому на рівні МОЗ було затверджено єдиний стандарт, заснований на результатах досліджень, підходах до профілактичного застосування антибіотиків, що дає змогу якісно лікувати поранених. Деякі постраждали та військові мають інфекційні ускладнення, спричинені збудниками, нечутливими до цих препаратів у понад 75%, а в деяких випадках – до 100%. Однак нозології (збудники), від яких лікують переважно цими препаратами, нікуди не зникли. Тому до стандарту «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою» було внесено зміни: цефтриаксон та левофлоксацин перенесли до антибіотиків групи резерву (відповідно класифікації WHO AWaRe). Нововведення забороняє застосування цих препаратів як засобів першого вибору, а тим паче для профілактики, коли збудник не встановлено. Передусім лікар має провести письмове обґрунтування та погодження з клінічним фармацевтом призначення цих антибіотиків.

Стандарт, розроблений згідно з найкращими світовими медичними практиками, визначає, які антимікробні препарати, у яких клінічних випадках і за якими механізмами мають призначати лікарі пацієнтам, щоб досягнути якісного та безпечного лікування з мінімальними ризиками поширення антимікробної резистентності.

За матеріалами: <https://moz.gov.ua>



# Консенсус щодо лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду

Закінчення. Початок у № 5 (90) 2023 р.

## Лікування пацієнтів із СНзФВ

Ведення осіб із СНзФВ фокусується на:

1) стратифікації ризику та лікуванні супутніх захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ), ЦД, ожиріння, ФП, ІХС, ХХН та обструктивного апное уві сні (ОАС);

2) нефармакологічних підходах, що передбачають фізичні вправи і нормалізацію ваги, використання бездротових імплантованих моніторів параметрів гемодинаміки за допомогою датчика тиску в легеневій артерії;

3) контролі симптомів і хворобо-модифікувальній терапії петльовими діуретиками, іНЗКТГ-2, антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), інгібіторами рецепторів ангіотензину та неперилізіну (ІРАН) та блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА).

## Адекватна фармакотерапія пацієнтів із СНзФВ відповідно до медичних настанов

Результати низки досліджень не продемонстрували користі застосування периндоприлу (Cleland et al., 2006), ірбесартану (Massie et al., 2008), β-адреноблокаторів (Fonarow et al., 2008; Hernandez et al., 2009), нітратів (Redfield et al., 2015), дигоксину (Ahmed et al., 2006), івабрадину (Komajda et al., 2017), силденафілу (Redfield et al., 2013), та серелаксину (Metra et al., 2019) для пацієнтів із СНзФВ.

Проте, за даними останніх клінічних досліджень, підтверджено користь GDMT для осіб із СНзФВ, а також важливість початку лікування основними препаратами для редукції симптомів, поліпшення функціональної здатності та зниження захворюваності й смертності, пов'язаних із СН (Heidenreich et al., 2022). Ініціювання GDMT є безпечним та ефективним як за гострих, так і за хронічних захворювань.

У таблиці 2 наведено рекомендовані початкові та цільові дози для лікування СНзФВ. Призначаючи GDMT, клініцисти також мають брати до уваги відповідні застереження та протипоказання (табл. 3).

На рисунку 9 представлено алгоритм початкового призначення GDMT та титрування препаратів. Діуретичні засоби слід використовувати, зважаючи на необхідність зменшення застійних явищ і редукції симптомів (Heidenreich et al., 2022). Зокрема, β-адреноблокатори можливо застосовувати в осіб із СНзФВ, які мають специфічні показання, як-от перенесений раніше (до 3 років) інфаркт міокарда (ІМ), стенокардію або ФП, але слід контролювати переносимість фізичних вправ через потенціальну небезпеку хронотропної некомпетентності (Fihn et al., 2012; Heidenreich et al., 2022).

## Інгібітори натрій-залежного транспортера глюкози 2-го типу

Початково іНЗКТГ-2 були розроблені для поліпшення контролю рівня глюкози в осіб із ЦД 2-го типу, пізніше підтверджено їхні

значні переваги для серцево-судинної (СС) системи в осіб із ЦД 2-го типу та без нього. Вони особливо очевидні для осіб із СН, оскільки іНЗКТГ-2 значно знижують ризик госпіталізації з приводу СН та СС смерть незалежно від величини ФВ (Vaduganathan et al., 2022). Тому терапію іНЗКТГ-2 слід розпочинати всім особам із СНзФВ, у яких немає відповідних протипоказань.

У дослідженнях DELIVER (оцінювання ефективності дапагліфлозину для поліпшення якості життя пацієнтів із СНзФВ) та EMPEROR-Preserved (оцінювання результатів застосування емплагліфлозину у пацієнтів із хронічною СНзФВ) (Solomon et al., 2022; Anker et al., 2021) вивчали вплив застосування дапагліфлозину та емплагліфлозину відповідно на клінічні результати в осіб із СН та ФВ ЛШ  $\geq 40\%$ . За даними обох досліджень, зафіксовано суттєве зниження частоти госпіталізації з приводу СН. Про зниження СС смертності в разі застосування іНЗКТГ-2 в осіб із СНпом\_знижФВ / СНзФВ свідчать також результати метааналізу (відношення ризиків [ВР] 0,88; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,77-1,00) (Vaduganathan et al., 2022).

В обох згаданих дослідженнях фіксували також поліпшення стану здоров'я, пов'язане з використанням іНЗКТГ-2; найбільшу користь отримали учасники з клінічними ознаками погіршення стану на вихідному рівні (Kosiborod et al., 2023). Додаткові докази щодо поліпшення стану здоров'я та якості життя пацієнтів ііз СНзФВ під час застосування іНЗКТГ-2 виявили в межах дослідження PRESERVED-HF (вивчення ефективності дапагліфлозину при СНзФВ) (Nassif et al., 2021). За результатами метааналізу даних клінічних досліджень, у яких оцінювали ефективність іНЗКТГ-2 в осіб із СН, підтверджено постійне зниження сумарної кількості госпіталізації з приводу СС недостатності та смертності від СС3 в пацієнтів із СНпомзнижФВ і СНзФВ (ВР 0,80; 95% ДІ 0,73-0,87) (Vaduganathan et al., 2022). Крім того, спостережували переваги були додатковими до зумовлених використанням АМР та ІРАН (Verma et al., 2022). Важливо, що лікування емплагліфлозином було пов'язане з меншою частотою припинення приймання АМР – імовірно, через менший ризик гіперкаліємії (Ferreira et al., 2021). Під час досліджень EMPEROR-Preserved і DELIVER не виникало жодних несподіваних проблем із безпекою для пацієнтів.

Зважаючи на те, що початок GDMT при СН у стаціонарі пов'язаний із кращою прихильністю до терапії та тривалішим дотриманням призначень, укладачі консенсусу зазначають, що лікування іНЗКТГ-2 є безпечним і ефективним, коли воно розпочинається під час госпіталізації з приводу гострої декомпенсованої СН (після досягнення клінічно стабільного стану пацієнта).

У дослідженні SOLOIST-WHF (вивчення впливу сотагліфлозину на СС події в пацієнтів із ЦД 2-го типу після загострення СН) брали участь нещодавно госпіталізовані пацієнти із ЦД 2-го типу з усім спектром ФВ ЛШ,

додолучені до випробування перед випискою або незабаром після неї (Bhatt et al., 2021).

Встановлено, що терапія сотагліфлозином (інгібітор як іНЗКТГ-1, так і іНЗКТГ-2; наразі не схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США [FDA]) сприяла значущому зниженню загальної кількості смертей від СС причин, госпіталізації і невідкладних візитів із приводу СН, ніж приймання плацебо, незалежно від ФВ ЛШ (21% досліджуваної популяції мали ФВ ЛШ  $\geq 50\%$ ).

У нещодавно здійсненому дослідженні EMPULSE оцінювали ефект емплагліфлозину проти плацебо у госпіталізованих осіб із гострою декомпенсованою СН; приблизно 32% мали ФВ ЛШ  $> 40\%$  (Voors et al., 2022).

Лікування емплагліфлозином добре переносилося, сприяло швидшому зникненню набряку та було пов'язане зі значним поліпшенням результатів щодо вторинної комбінованої кінцевої точки, що охоплювала клінічний результат (смерть, СН) та стан здоров'я (Viegus et al., 2023; Kosiborod et al., 2022). Переваги, оцінені за загальним показником частоти госпіталізації з приводу СН, були подібними для пацієнтів із ФВ ЛШ 40-50% і 50-60% відповідно (Packer et al., 2021).

## Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

Терапія АМР значно поліпшувала показники діастолічної функції в осіб із СНзФВ (Edelmann et al., 2013; Pitt et al., 2014). Спіронолактон може зменшити ризик госпіталізації з приводу СН в осіб із СНзФВ, які належать до певних підгруп; однак необхідний відповідний моніторинг рівня калію (щоб

зменшити ризик гіперкаліємії) та функції нирок (щоб уникнути її погіршення) (Pitt et al., 2014).

До дослідження TOPCAT (лікування антагоністом альдостерону осіб із СН зі збереженою серцевою функцією) було залучено 3445 осіб із СН і ФВ ЛШ  $\geq 45\%$  (Pitt et al., 2014).

Учасників рандомізували для приймання спіронолактону (15-45 мг/добу) або плацебо. Спочатку опубліковані результати не продемонстрували суттєвої користі за первинним комплексним результатом (частота СС смерті, перерваної зупинки серця, госпіталізації з приводу СН) (ВР 0,89; 95% ДІ 0,77-1,04), хоча спостерігалось значуще зниження щодо компонента госпіталізації з приводу СН (ВР 0,83; 95% ДІ 0,69-0,99).

Значні регіональні відмінності щодо частоти подій між учасниками, зареєстрованими у Північній Америці та рф / Грузії, свідчили про відповідні відмінності у застосуванні критеріїв включення до дослідження та виконанні досліджень.

Дані подальшого аналізу підгруп у межах TOPCAT підтвердили значуще зниження первинного сукупного результату при застосуванні спіронолактону в учасників, зареєстрованих у Північній Америці (ВР 0,82; 95% ДІ 0,69-0,98), тоді як жодної користі терапії не спостерігалось для пацієнтів, зареєстрованих у рф / Грузії (ВР 1,10; 95% ДІ 0,79-1,51) (Pfeffer et al., 2015). Ці результати додатково були підтвержені даними щодо рівнів канренону, активного метаболіту спіронолактону, які не фіксували у більшій частині учасників із рф порівняно з пацієнтами зі США й Канади (30 проти 3% відповідно;  $p < 0,001$ ). Тобто зареєстроване та фактичне

Таблиця 3. Протипоказання та застереження щодо призначення іНЗКТГ-2, АМР, ІРАН та БРА

Клас препаратів	Протипоказання	Застереження
Інгібітори натрій-залежного транспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2)	ЦД 1-го типу (обмеження застосування) Лактація Пацієнти на діалізі Відома гіперчутливість	Порушення функції нирок: для дапагліфлозину рШКФ $< 25$ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> для емплагліфлозину рШКФ $< 20$ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> Вагітність Підвищений ризик грибкових інфекцій статевих органів Може спричинити дефіцит об'єму крові або гіпотензію Кетоацидоз (зокрема евглікемічний) в осіб із погано контрольованим ЦД, зневодненням або голодуванням Гостре ураження нирок Некротичний фасцит промежини (гангрена Фурнье), рідкісне, але потенційно серйозне та небезпечне для життя захворювання
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР)	Вміст калію $\geq 5,0$ ммоль/л Хвороба Аддісона Вагітність Відома гіперчутливість	Порушення функції нирок: уникати, якщо рШКФ $< 30$ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> або вміст креатиніну сироватки $\geq 2,5$ мг/дл. Розпочати з половини дози, якщо рШКФ 30-50 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> Одночасне застосування з препаратами та добавками, що підвищують рівень калію в сироватці крові, як-от: добавки калію іАПФ, БРА або ІРАН НПЗП триметоприм Гінекомастія (розгляньте можливість застосування еплеренону) Лактація
Інгібітори рецепторів ангіотензину та неперилізіну (ІРАН)	Одночасне застосування з іАПФ (упродовж 36 год після застосування іАПФ) Наявність в анамнезі будь-якого ангіоневротичного набряку Вагітність / лактація Тяжке порушення функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю) Відома гіперчутливість Застосування аліскірену особами із ЦД	Зменшіть початкову дозу до половини зазвичай рекомендованої початкової дози, якщо: наразі не приймає іАПФ або БРА приймає низьку дозу іАПФ або БРА Хронічне алкогольне ураження печінки (помірної тяжкості за класифікацією Чайльда-П'ю) Стеноз ниркової артерії Гіпотензія
Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА)	Вагітність / лактація Уникати одночасного застосування з іАПФ, аліскіреном або ІРАН Відома гіперчутливість Стеноз ниркової артерії	Будь-який ангіоневротичний набряк в анамнезі Гіперкаліємія Гіпотензія Гостре ураження нирок

Примітки: іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації; НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби.  
Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023..

Продовження на наст. стор.

Таблиця 2. Початкові та цільові дози препаратів для лікування пацієнтів із СНзФВ згідно з GDMT

Клас препаратів	Початкова доза	Цільова доза
Інгібітори натрій-залежного транспортера глюкози 2-го типу		
Дапагліфлозин	10 мг щодня	10 мг щодня
Емплагліфлозин	10 мг щодня	10 мг щодня
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів		
Спіронолактон	25 мг щодня	50 мг щодня
Інгібітори рецепторів ангіотензину та неперилізіну		
Сакубітріл / валсартан	24 мг / 26 мг двічі на добу	97 мг / 103 мг двічі на добу
Блокатор рецепторів ангіотензину II		
Кандесартан	Від 4 мг до 8 мг на добу	32 мг на добу

Примітки: GDMT – адекватне медикаментозне лікування згідно з настановами з клінічної практики.  
Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023.



Початок на попередній стор.

використання спіронолактону значно різнилося залежно від регіону (de Denus et al., 2017). Показово, що в межах дослідження TOPCAT переваги спіронолактону були очевиднішими у пацієнтів, що входили до нижнього тертилю за рівнем натрійуретичних пептиду (вміст NT-proBNP <682 пг/мл), мали ФВ ЛШ <60%, а також у жінок, серед яких зниження частоти подій було подібним незалежно від показника ФВ ЛШ (Anand et al., 2017; Solomon et al., 2016; Merrill et al., 2019).

Терапія АМР не сприяє поліпшенню якості життя або переносимості фізичних навантажень в осіб із СНзФВ (Edelmann et al., 2013). Проте більшість із них отримали користь приймання АМР, які забезпечили збалансований діурез із послідовною блокадою нефронів, контроль гіпертензії та зменшення кількості госпіталізації з приводу СН.

**Інгібітори рецепторів ангіотензину та неприлізину**

Сакубітрин інгібує неприлізин – фермент, який інактивує кілька важливих вазоактивних пептидів, залучених до патогенезу та прогресування СН, зокрема натрійуретичні пептиди, брадикінін і субстанцію Р. Необхідне комбінування з валсартаном, оскільки інгібування неприлізину підвищує рівень ангіотензину. Останній може компенсувати судинорозширювальний ефект сакубітрину, якщо його також не пригнічувати. Комбінація сакубітрин / валсартан забезпечує помірну додаткову користь порівняно з валсартаном в осіб із СНзФВ. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та гіперкаліємія виникають рідше при лікуванні ІРАН, проте гіпотензія та ангіоневротичний набряк розвиваються частіше (хоч їхня частота є незначною) (Solomon et al., 2019).

Роль ІРАН у лікуванні осіб із СНзФВ вивчали в дослідженні PARAGON-HF (проспективне порівняння загальних результатів застосування ІРАН і БРА), у якому взяли участь 4822 учасники із ФВ ЛШ ≥45%, підвищеними рівнями натрійуретичних пептидів та ознаками структурного захворювання серця (Logeart et al., 2002). Їх рандомізували для лікування комбінацією сакубітрин / валсартан (цільова доза 97 / 103 мг двічі на добу) або валсартаном (цільова доза 160 мг двічі на добу). Первинна комбінована кінцева точка (загальна кількість госпіталізації з приводу СН і смертей від СС захворювань) була значно нижчою при застосуванні сакубітрину / валсартану, але різниця з групою останнього не мала статистично значущих показників (BP 0,87; 95% ДІ 0,75-1,01). Результати нещодавнього дослідження за участю госпіталізованих пацієнтів продемонстрували значно більше зниження ризику при лікуванні ІРАН порівняно з валсартаном (Vaduganathan et al., 2020). Також було виконано аналіз у попередньо визначених підгрупах (за значенням ФВ та статтю) через гетерогенність показників на вихідному рівні в представників цих груп. Потенційну користь фіксували у пацієнтів із ФВ ЛШ у межах 45-57% (BP 0,78; 95% ДІ 0,64-0,95). Жінки мали більший ефект (BP 0,73; 95% ДІ 0,59-0,90) порівняно з чоловіками (BP 1,03; 95% ДІ 0,84-1,25) (McMurray et al., 2020). На підставі цих даних FDA схвалило застосування комбінації сакубітрину / валсартану, розширивши показання до лікування СН у лютому 2021 року з формулюванням «щоб зменшити ризик СС смерті та госпіталізації з приводу СН у дорослих пацієнтів із хронічною СН». Також зазначено, що «переваги чітко простежуються у пацієнтів із ФВ ЛШ нижче норми» (Novartis. Entresto [package insert], 2022).

**Блокатори рецепторів ангіотензину II**

Хоча ІРАН, імовірно, є ефективнішим, ніж БРА, останні можна використовувати, коли ІРАН протипоказані (за наявності в анамнезі ангіоневротичного набряку) або недоступні через високу вартість. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) не вважаються прийнятною альтернативою, оскільки дані дослідження PEP-CHF (застосування периндоприлу в осіб похилого віку з хронічною СН) за участю 850 осіб віком

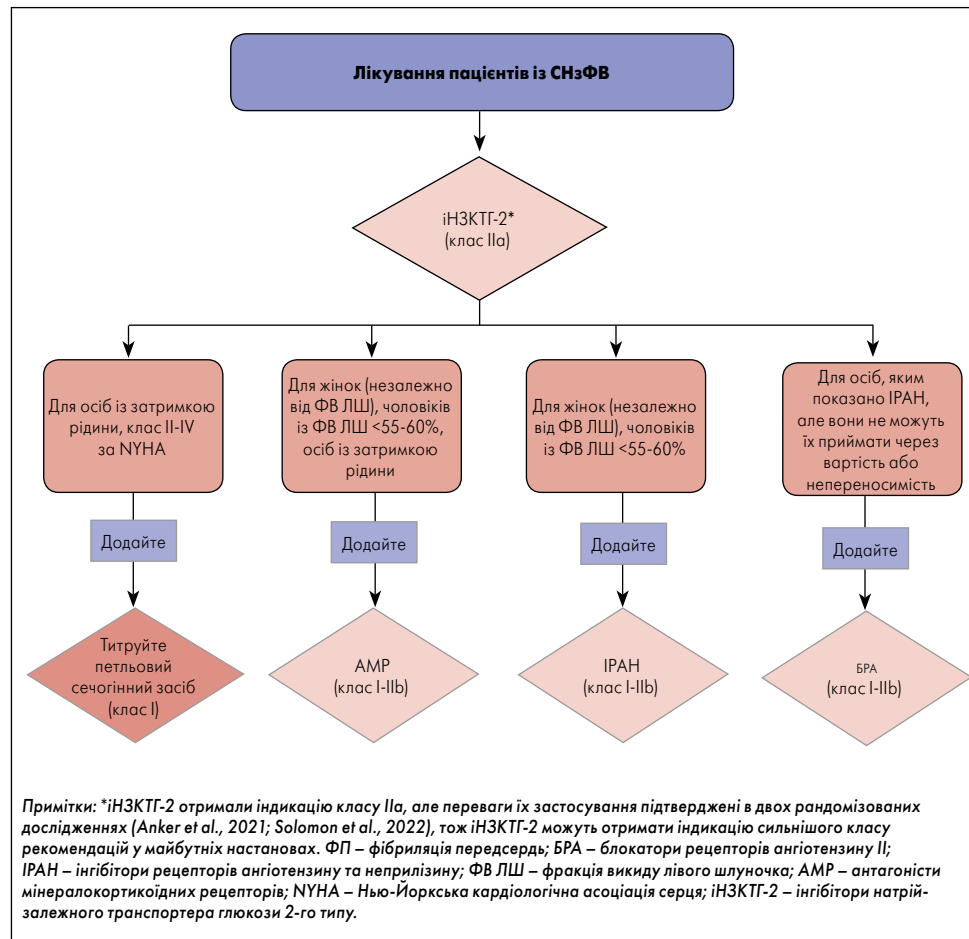


Рис. 9. Алгоритм лікування пацієнтів із СНзФВ згідно з GDMT

Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023.

≥70 років і ФВ ЛШ >40% не продемонстрували користі застосування периндоприлу (Cleland et al., 2006).

У межах дослідження CHARM-Preserved (оцінка ефективності кандесартану щодо зниження смертності та захворюваності в пацієнтів із СН) було рандомізовано 3023 учасників із ФВ ЛШ ≥40% для приймання кандесартану (цільова доза 32 мг/добу) або плацебо (Yusuf et al., 2003).

Хоча зміна основного комбінованого критерію ефективності (частота госпіталізації з приводу СН і СС смертей) була на межі значущої (скориговане BP 0,86; 95% ДІ 0,74-1,00), спостерігалось помірне зниження компонента частоти госпіталізації

з приводу СН (скориговане BP 0,84; 95% ДІ 0,70-1,00).

У дослідженні I-PRESERVE (ірбесартан при СН зі збереженою систолічною функцією) взяли участь 4128 учасників віком ≥60 років із ФВ ЛШ ≥45%, яких рандомізували для отримання ірбесартану (цільова доза 300 мг/добу) або плацебо (Massie et al., 2008). Лікування ірбесартаном не зменшувало первинного комплексного результату (частота смертей із будь-якої причини або госпіталізації з приводу будь-яких СС3) (BP 0,95; 95% ДІ 0,86-1,05); не спостерігалось користі щодо окремих компонентів первинного або вторинних результатів. Причина різниці щодо отриманих

результатів між цими двома дослідженнями незрозуміла, але припинення приймання досліджуваного препарату в межах I-PRESERVE становило 34%, а високий рівень фонового використання іАПФ (40%) міг зменшити будь-яку потенційну додаткову користь додавання ірбесартану.

**Відмінності щодо відповіді на GDMT представників різних статей із СНзФВ**

Зокрема, між відповіддю жінок і чоловіків із СНзФВ на терапію є важливі відмінності. Так, хоча застосування іНЗКТГ-2 є очікуваним компонентом лікування представників обох статей (за винятком осіб із протипоказаннями), призначення комбінації сакубітрин / валсартан, а також спіронолактону слід розглядати для жінок із СНзФВ з усім спектром ФВ ЛШ (McMurray et al., 2020; Merrill et al., 2019). Причина, через яку жінки із СНзФВ можуть більш сприятливо реагувати на ці варіанти терапії за відносно вищої ФВ, може полягати в тому, що вони, як правило, мають менший розмір камери ЛШ і тому значення ФВ ЛШ у них вищі порівняно із чоловіками (Addetia et al., 2022).

Тобто ФВ ЛШ 50-55% у жінок може бути аномально низькою порівняно із чоловіками і свідчити про потенційну диференціальну відповідь на терапію з ефектом щодо нейрогормональної системи.

**Підхід до початку GDMT та титрування препаратів**

За винятком осіб із протипоказаннями, усі пацієнти з діагнозом СНзФВ мають отримувати лікування іНЗКТГ-2 для зменшення СС смертності / частоти госпіталізації через СС3 та поліпшення стану здоров'я. Початок терапії іНЗКТГ-2 можна розглянути як для амбулаторних пацієнтів із СНзФВ, так і для тих, хто має гостру декомпенсовану СН. В осіб із значенням ФВ ЛШ від <55 до 60% можна розглянути використання АМР, ІРАН або БРА (якщо застосування ІРАН є неприйнятним на підставі надійності доказів і сучасних даних щодо переваг ІРАН над БРА, як описано раніше) (рис. 9).

ІРАН та АМР слід титрувати до максимально переносимих доз залежно від симптомів, артеріального тиску (АТ), вмісту калію та креатиніну, як це було підтверджено в дослідженні STRONG HF (у межах якого вивчали безпеку, переносимість та ефективність висхідного титрування препаратів для лікування гострої СН згідно з GDMT) (Mebazaa et al., 2022).

Осіб, госпіталізованих із СН незалежно від ФВ ЛШ, рандомізували для отримання звичайного або високоінтенсивного лікування, яке передбачало, що пацієнти перед випискою з лікарні починали отримувати препарати згідно з GDMT у дозах, що становили половини цільових, для титрування до цільових доз упродовж подальших двох тижнів та мали часті контрольні візити протягом двох місяців після виписки. Учасники групи високоінтенсивного лікування з більшою ймовірністю досягали: цільових доз препаратів (згідно з GDMT), більш значущого поліпшення стану здоров'я та зниження концентрації натрійуретичного пептиду, значного покращення кінцевого комбінованого результату (частота повторної госпіталізації або смерті від СН через 180 днів) – 15% у групі застосування терапії високої інтенсивності проти 23% у групі звичайного лікування. Результати дослідження STRONG-HF є ключовим доказом важливості початку лікування згідно із GDMT та титрування доз препаратів в осіб із СН.

**Немедикаментозне лікування**

Немедикаментозне лікування СНзФВ охоплює стратегії, спрямовані на корекцію патофізіологічних змін і лікування супутніх захворювань. Це застосування фізичних вправ, нормалізація маси тіла, а також моніторинг тиску в легеневій артерії за допомогою відповідного датчика для призначення фармакотерапії та титрування доз препаратів (табл. 4).

Таблиця 4. Нефармакологічні втручання при СНзФВ

Дослідження	Розмір вибірки (лише пацієнти із СНзФВ)	Втручання	Результат
<b>Нормалізація маси тіла та/або виконання фізичних вправ</b>			
Edelmann et al. (2011)	64	Три місяці тренувань на витривалість / опір	Пікове значення Vo <sub>2</sub> збільшилося на 3,3 мл/кг/хв Поліпшення якості життя Поліпшення E/e' та індексу об'єму лівого передсердя
Mueller et al. (2021)	176	12 тижнів високоінтенсивних інтервальних тренувань і безперервних тренувань помірної інтенсивності	Поліпшення пікового значення Vo <sub>2</sub> через 3 місяці
Kitzman et al. (2013)	63	16 тижнів тренувань	Пікове значення Vo <sub>2</sub> збільшилося на 2 мл/кг/хв Поліпшення якості життя
Kitzman et al. (2016)	100	20 тижнів обмеження калорійності, аеробних вправ або їх поєднання	Збільшення пікового значення Vo <sub>2</sub> завдяки: Фізичним вправам: на 1,2 мл/кг/хв Дієті: на 1,3 мл/кг/хв Поєднанню вправ і дієти: на 2,5 мл/кг/хв
Brubaker et al. (2023)	88	20 тижнів (обмеження калорійності та аеробні вправи) ± силові тренування	Додавання силових тренувань до обмеження калорій і аеробних вправ: Збільшення сили нижніх кінцівок і якості м'язів Пікове значення Vo <sub>2</sub> та якість життя не поліпшилися
Mikhalkova et al. (2018)	12 (усі жінки)	Обхідний шлунковий анастомоз	Поліпшення оцінки за Міннесотським опитувальником щодо якості життя у хворих на хронічну СН Поліпшення релаксації під час діастолі за даними ЕхоКГ
<b>Апаратна терапія</b>			
Adamson et al. (2011, 2014)	119	Імплантований монітор тиску в легеневій артерії	На 50% зменшилася частота госпіталізації з приводу СН із середнім періодом спостереження 17,6 міс.
Lindenfeld et al. (2021)	795	Імплантований монітор тиску в легеневій артерії	Не було зниження смертності від усіх причин, частоти госпіталізації та невідкладних візитів із приводу СН
Примітки: E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ, виміряна при імпульсно-хвильовій доплерографії; e' – усереднена максимальна швидкість раннього діастолічного зміщення септальної та латеральної частини кільця мітрального клапана; VO <sub>2</sub> – обсяг споживання кисню. Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023..			



## Фізичні вправи та обмеження калорій

Теоретично фізична активність та обмеження калорійності їжі зменшують ознаки СН, ризик госпіталізації та смертність осіб із СНЗФВ. Непереносимість фізичних навантажень є ключовим симптомом СНЗФВ, тому поліпшення функціональної здатності є важливою метою. Для розв'язання цієї проблеми згідно з поточними настановами з клінічної практики рекомендовано оптимальний контроль волемічного статусу та лікування відповідних супутніх захворювань (Heidenreich et al., 2022).

Недостатність фізичної активності та ожиріння тісно пов'язані з гіршим станом здоров'я та прогнозом при СНЗФВ (Pandey et al., 2017; Aune et al., 2016; Kenchaiah et al., 2002; Brinker et al., 2014).

Для підтвердження цього в дослідженнях перевіряли припущення про сприятливий вплив втрати ваги (завдяки як обмеженню калорійності їжі, так і бариатричній хірургії) на частоту СН та переносимість фізичних навантажень (Persson et al., 2017; Rider et al., 2009).

Важливо дотримуватися рекомендацій настанови ACC / AHA (2019) щодо первинної профілактики ССЗ, яка передбачає комплексну модифікацію способу життя за структурованою програмою, як-от регулярний самоконтроль споживання їжі, фізичної активності та маси тіла. Збільшення тривалості фізичної активності, переважно аеробних навантажень (наприклад, швидкої ходьби), до  $\geq 150$  хв/тиждень (що дорівнює  $\geq 30$  хв/добу впродовж тижня), рекомендоване для початкової втрати ваги (Agnett et al., 2019).

У рандомізованому дослідженні за участю 100 осіб похилого віку з ожирінням і СНЗФВ піковий об'єм споживання кисню був збільшений на 1,2 мл/кг/хв у осіб, рандомізованих для здійснення аеробних вправ тричі на тиждень та/або обмеження споживаних калорій (на 400 Ккал на добу) (Kitzman et al., 2016). Додавання силових тренувань до аеробних вправ і обмеження калорій сприяло поліпшенню сили м'язів нижніх кінцівок, що є важливою перевагою для осіб літнього віку із СНЗФВ (Brubaker et al., 2023).

Ці дані свідчать, що фізичні вправи можуть бути корисними для пацієнтів із СНЗФВ

і ожирінням, зокрема для поліпшення функціонального стану (Pandey et al., 2015).

Хоча покращення фізичної здатності підвищує якість життя та має позитивний вплив на супутні захворювання пацієнтів із СНЗФВ, для підтвердження цього необхідні результати масштабних рандомізованих досліджень.

Власне, участь у програмах серцевої реабілітації або структурованої лікувальної фізкультури може сприяти поліпшенню якості життя та функціональної спроможності осіб із СНЗФВ, особливо тих, хто раніше був госпіталізований (Kitzman et al., 2021; Kamiya et al., 2020).

## Моніторинг тиску в легеневій артерії

Оскільки регулювання волемії є ключовою терапевтичною стратегією при СНЗФВ, були розроблені пристрої для моніторингу тиску наповнення та контролю за призначенням діуретиків (Fonagow et al., 2008). Ефективність одного з імплантованих датчиків тиску легеневої артерії – CardioMEMS (Abbott, Abbott Mark, Іллінойс, США) – оцінювали в дослідженні CHAMPION (контроль тиску за допомогою датчика CardioMEMS для покращення результатів у пацієнтів із СН ІІІ класу за класифікацією NYHA). У межах дослідження моніторинг за допомогою пристрою CardioMEMS допоміг значуще знизити частоту госпіталізації пацієнтів із СН, зокрема й у попередньо визначеній підгрупі учасників із ФВ ЛШ  $\geq 40\%$  (Abraham et al., 2011; Adamson et al., 2014).

Дистанційний моніторинг параметрів гемодинаміки також корелював зі зменшенням частоти госпіталізації з приводу СН у післяреєстраційному дослідженні (Shavelle et al., 2020).

Власне, одним з обмежень дослідження CHAMPION-HF був дизайн без засліплення, із диференційованим контактом дослідників з особами в групі лікування. Це викликало занепокоєння щодо можливості упередженості та впливу на результати. Подальше дослідження GUIDE-HF (лікування СН із контролем гемодинамічних параметрів) було сліпим і охоплювало осіб із симптоматичною СН та попередньо госпіталізацією або підвищеним рівнем натрійуретичних пептидів; 31% мали ФВ ЛШ  $\geq 50\%$  (Lindenfeld et al., 2021). На відміну від CHAMPION-HF,

у його межах не вдалося досягти зниження сукупного кінцевого результату (смертність і загальна кількість подій СН) порівняно з групою контролю. Проте на результатах позначилася пандемія COVID-19: до неї фіксували зниження майже на 20% частоти випадків госпіталізації або невідкладних візитів у групі втручання. Ця різниця нівелювалася під час пандемії COVID-19 (Zile et al., 2014).

У настанові АНА / ACC / HFSA (2022) щодо лікування СН рекомендації щодо віддаленого моніторингу тиску в легеневій артерії надано клас 2b (Heidenreich et al., 2014). Такий рівень схвалення отримано через різницю в результатах двох зазначених вище досліджень і методологічні проблеми дослідження CHAMPION-HF.

Моніторинг гемодинаміки за допомогою імплантованих датчиків, зокрема завдяки зменшенню частоти госпіталізації з приводу СН (основна мета терапії СНЗФВ), може бути корисним для підгрупи осіб із СНЗФВ, які:

1) були госпіталізовані з приводу СН принаймні двічі, а їхні симптоми відповідали ІІІ функціональному класу за NYHA, попри на оптимальне GDMT;

2) мають значну лабільність волемічного статусу, незважаючи на ретельний амбулаторний моніторинг;

3) страждають на кардіоренальний синдром;

4) мають такі коморбідності, як ожиріння або хронічне захворювання легень, за яких важко диференціювати СН від інших причин задишки.

Встановлення апарату CardioMEMS мають виконувати в медичному центрі з можливістю регулярного моніторингу даних дистанційно.

Інші апаратні втручання для пацієнтів із СНЗФВ, як-от аналіз об'єму крові, застосування пристроїв для шунтування крові між передсерддями, абляція спланхнічного нерва або модуляція серцевої скоротливості, перебувають на стадії оцінювання; дані щодо їх користі є неоднозначними (Feldman et al., 2018; Shah et al., 2018, 2022). Їх застосування слід розглядати лише в контексті клінічних досліджень.

## Лікування супутніх захворювань

Взаємозв'язок супутніх захворювань, які позначаються на генезі СНЗФВ і результатах пацієнтів, є складним. АГ, ЦД і ожиріння можуть призвести до ІХС, ФП, ОАС та ХХН. Своєю чергою, ХХН і ОАС можуть погіршити перебіг АГ. Усі ці чинники мають вплив на патогенез і результати пацієнтів із СНЗФВ (рис. 10). Інформацію щодо належних підходів до лікування супутніх захворювань, пов'язаних із СНЗФВ, екстрапольовано з відповідних настанов, наведено на рисунку 11 і в таблиці 5.

## Артеріальна гіпертензія

Роль контролю АТ для профілактики СН, а також для зниження ризику інших СС подій і смертності в осіб без СН добре встановлена (Beckett et al., 2008; Kostis et al., 1997; Piller et al., 2011; Williamson et al., 2016; Xie et al., 2016; Thomopoulos et al., 2016). АГ є найважливішою виявленою причиною СНЗФВ із поширеністю 60–89% у популяції осіб із СНЗФВ (Owan et al., 2006; Whelton et al., 2018; Lee et al., 2009). Крім того, серцеві структурні та функціональні аномалії, пов'язані з АГ, як-от гіпертрофія ЛШ і діастолічна дисфункція, формують підґрунтя для СНЗФВ, яка найчастіше виникає у літніх осіб, особливо у жінок. Хоча зниження АТ не було пов'язане з поліпшенням показників у дослідженнях за участю осіб із СНЗФВ, неконтрольований АТ може спровокувати гостру декомпенсацію СН, а особи із СНЗФВ можуть мати надмірну гіпертензивну реакцію на фізичні вправи (Selvaraj et al., 2018; Selvaraj et al., 2020; Selvaraj et al., 2023; Kato et al., 2008; St Gyalai-Korpos et al., 2008).

Настанови ACC / AHA (2017) з лікування АГ містять рекомендацію класу 1, згідно з якими, дорослим із СНЗФВ слід титрувати антигіпертензивні препарати для досягнення контролю систолического АТ (САТ), що сприятиме значущому зниженню частоти СС кінцевих точок в осіб із високим ризиком ССЗ (Whelton et al.,

2018; Williamson et al., 2018; Law et al., 2009; Group et al., 2015).

У межах дослідження SPRINT за участю пацієнтів з АГ без СН інтенсивніше втручання для досягнення цільового значення АТ (<120 мм рт. ст.) сприяло значущому (на 38%) зниженню частоти розвитку СН (Group et al., 2015; ElSayed et al., 2022).

Більшості осіб з АГ для контролю АТ знадобиться принаймні два антигіпертензивні препарати, а деяким пацієнтам із рефрактерною гіпертензією, попри застосування чотирьох засобів, зокрема діуретика, може бути показане з'ясування вторинних причин АГ. Вибір антигіпертензивної терапії може ґрунтуватися на переносимості, вартості, наявності супутніх захворювань і рекомендаціях відповідних товариств.

Загалом слід уникати  $\beta$ -адреноблокаторів (зважаючи на негативні хронотропні ефекти, які можуть знизити їх переносимість пацієнтами із СНЗФВ), є багато доступних генеричних комбінованих антигіпертензивних препаратів, які можуть поліпшити прихильність до лікування в осіб із СНЗФВ за ризику поліпрагмазії та пов'язаного з нею погіршення результатів (Minamisawa et al., 2021).

Для осіб із СНЗФВ та АГ серед бажаних засобів є діуретики, оскільки вони часто потрібні для контролю волемії. Додаткові препарати можливо призначити завдяки помірній користі щодо СС результатів, отриманих у клінічних дослідженнях для осіб із СНЗФВ; це зокрема ІРАН, БРА та АМР (Cleland et al., 2006; Pitt et al., 2014; Pfeffer et al., 2015; Solomon et al., 2019; Yusuf et al., 2003).

## Ожиріння

Одним із найсильніших чинників ризику виникнення СНЗФВ є ожиріння, оскільки до 80% осіб із СНЗФВ мають надлишкову вагу або страждають через надмірну масу тіла (Khalid et al., 2017; Mandviwala et al., 2020; Kitman and Shah, 2016).

Між ожирінням і СНЗФВ є численні фізіологічні зв'язки, власне, як через супутні захворювання (ЦД, ХХН, АГ), так і незалежні чинники, пов'язані із самим ожирінням. Збільшення жирової маси призводить до АГ, інсулінорезистентності, дисліпідемії, ОАС та запалення, а також до ослаблення м'язів (здіяних у систолі та діастолі, м'язів стінок артерій та скелетних) і зменшення переносимості фізичних навантажень (Kitzman and Shah, 2016).

Порівняно з особами з вагою, що відповідає віковим нормам, пацієнти з ожирінням і СНЗФВ мають збільшений об'єм плазми, концентричне ремоделювання ЛШ, дилатацію та дисфункцію правого шлуночка. У них більшими є товщина епікардіального жиру та загальний епікардіальний об'єм серця, що призводить до гемодинамічних параметрів, які відповідають більшому обмеженню об'єму серця перикардом і підвищеній шлуночкової взаємозалежності (Obokata et al., 2017).

В осіб з ожирінням і СНЗФВ величина підвищення тиску заклинювання легеневих капілярів безпосередньо пов'язана з кількістю надмірної маси тіла (Obokata et al., 2017). Під час фізичного навантаження особи з надлишковою жировою масою і СНЗФВ демонструють нижчу працездатність, вищий тиск наповнення лівого і правого шлуночків, а також нижчий вазодилататорний резерв легеневої артерії.

Зокрема, підвищення тяжкості ожиріння пов'язане зі збільшенням ризиком госпіталізації з приводу СН, проте парадокс ожиріння, пов'язаний із поліпшенням виживаності у пацієнтів із підвищеним ІМТ, певною мірою спостерігався як при СНЗФВ, так і при СНЗнижФВ (Mandviwala and Deswal, 2016; Haass et al., 2011; Mandviwala et al., 2016; Kenchaiah et al., 2007).

При СНЗФВ є U-подібний зв'язок між ІМТ і смертністю від усіх причин, із найнижчою частотою подій при ІМТ від 32 до 34 кг/м<sup>2</sup>. Хоча цей парадокс часто приписують мимовільній втраті ваги в осіб із пізніми стадіями СН або супутнім раком, імовірно, що серед причин є інші чинники, зокрема систематична помилка різниці (lead-time bias) щодо визначення тривалості латентного періоду (Khalid et al., 2014).

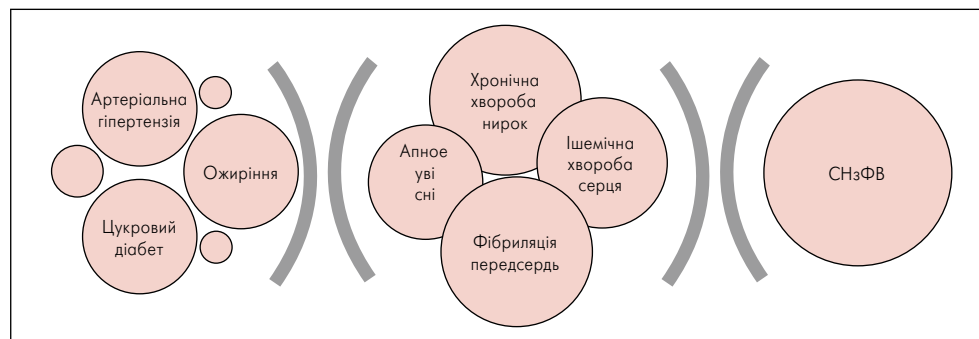


Рис. 10. Взаємодія супутніх захворювань у пацієнтів із СНЗФВ

Адаптовано за M.M. Kittleson et al., 2023.

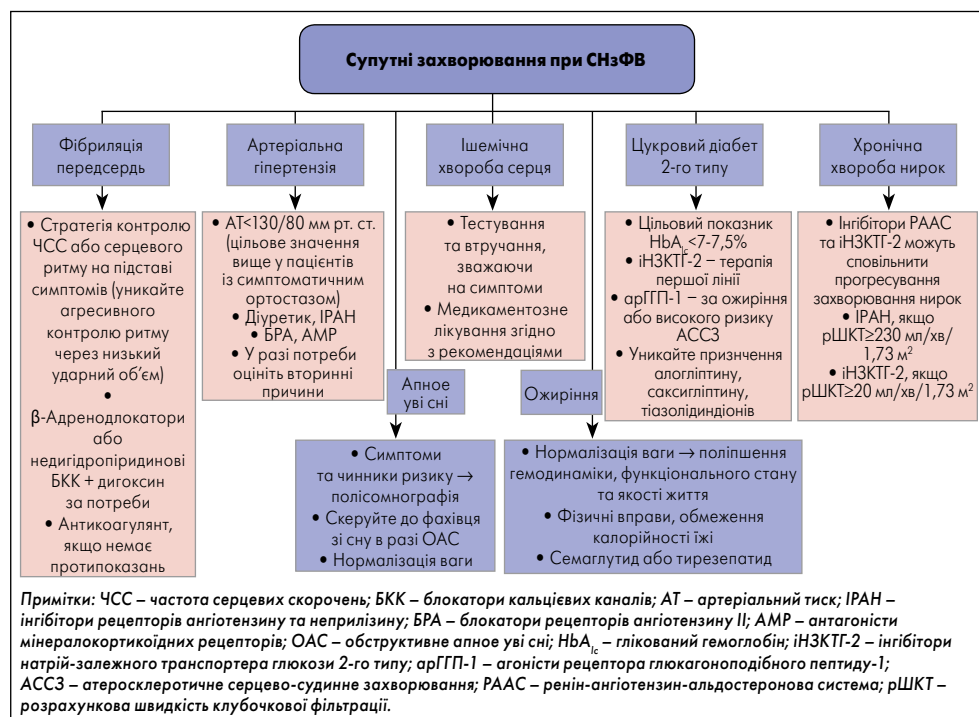


Рис. 11. Лікування коморбідних захворювань, асоційованих із СНЗФВ

Адаптовано за M.M. Kittleson et al., 2023.

Продовження на стор. 22



**Health-ua.com**  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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

**Ми у соцмережах:**

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

**ВІСНИК**  
**online**

щомісячний дайджест  
для лікарів

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

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

## З М І С Т

### КАРДІОЛОГІЯ

#### Консенсус щодо лікування

серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду . . . . .	5
---	---

#### Сучасний погляд

на стартову гіполіпідемічну терапію у пацієнтів із дуже високим ризиком . . . . .	12
---	----

#### Лікування пацієнтів

із гострим коронарним синдромом . . . . .	15
--	----

#### Управління ризиками

від первинної до вторинної профілактики серцево-судинних захворювань . . . . .	25
--	----

### РЕВМАТОЛОГІЯ

#### Що відомо про інгібітори янус-кінази:

перспективи застосування тофацитинібу . . . . .	10
---	----

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

#### Серцево-судинні захворювання,

дисліпідемія і цукровий діабет – реалізація рекомендацій ESC, 2023 . . . . .	3
--	---

#### Фіксовані комбінації

як стратегічний напрям сучасної антигіпертензивної терапії . . . . .	18
--	----

#### Німесулід: багатофакторний

механізм дії для подолання різних типів болю . . . . .	20
--	----

#### Лікування серцево-судинних

захворювань у пацієнтів з діабетом . . . . .	28
---	----



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

**Редакційна колегія**

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавець: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Медична газета «Здоров'я України»

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

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

Код ЄДРПОУ 41393830  
 Передплатний індекс: 37639

**Адреса для листів:**

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

E-mail: zu@health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція ..... +38 (067) 234-81-49

Відділ маркетингу ..... +38 (063) 599-39-91

Відділ передплати та розповсюдження ..... +38 (095) 476-72-79

Газету віддруковано в ТОВ «ПРИНТ-ІНК»

Україна, 03162, м. Київ, вул. Зодчих, буд. 50 А, офіс 1

Підписано до друку: грудень 2023 р.

Замовлення № 0515. Наклад 12 750 прим.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів

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

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

Юридично підтверджений наклад

**ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!**

**Здоров'я України**  
 МЕДИЧНА ГАЗЕТА

**Шановні читачі!**

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

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

**Передплатний індекс – 37639**

**Періодичність виходу – 6 разів на рік**

**Вартість передплати:**

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



**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

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



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



# Що відомо про інгібітори янус-кінази: перспективи застосування тофацитинібу

За матеріалами Науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум–2023 з міжнародною участю» (25-27 жовтня 2023 р., м. Київ)

За останні десятиліття підходи до лікування пацієнтів з аутоімунними захворюваннями досягли значного прогресу завдяки розробці сучасних біологічних засобів. Так, ефективними хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами (ХМАРП) нового покоління сьогодні визнано інгібітори янус-кінази (ЯК). Власне, про клінічне значення, безпеку та перспективи застосування окремих представників зазначеної групи ліків йшлося під час науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум–2023», який відбувся наприкінці жовтня.



Із доповіддю щодо еволюції лікування аксіального спондилоартриту та місця ЯК-інгібіторів у терапії виступив д.мед.н., професор кафедри внутрішніх хвороб № 3 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Дмитро Геннадійович Рекалов.

— Аксіальний спондилоартрит (АС) — це хронічне запальне ревматичне захворювання опорно-рухового апарату з переважним ураженням осцевого скелета. Група Міжнародного товариства спондилоартриту (ASAS, 2009) розробила критерії класифікації АС, які охоплюють два компоненти:

- Перший — для пацієнтів із даними візуалізації сакроілеїту на рентгенограмі або магнітно-резонансній томографії (МРТ) та щонайменше однією клінічною ознакою СпА, тобто рентгенографічний АС (р-АС, також відомий як анкілозуючий спондиліт).

- Другий — потребує наявності HLA B27 та щонайменше двох клінічних ознак СпА, окрім даних візуалізації — нерентгенографічний АС (нр-АС).

За ці роки було описано, що р-АС і нр-АС є захворюваннями одного спектра і пацієнти із цими діагнозами значною мірою мають подібну клінічну картину за ознаками, отримуваним лікуванням та відповіддю на нього (Ramiro et al., 2022).

Низька чутливість і специфічність цих критеріїв (83 і 84% відповідно) під час оцінювання в когорті пацієнтів, скерованих до лікаря-ревматолога з недіагностованим хронічним болем у спині та підозрою на СпА, стали вагомим аргументом для пошуку нових підходів до клінічної діагностики. Для перегляду попередньої класифікації керівний комітет ASAS (2023) скликав міжнародну робочу групу для експертного оцінювання відповідності діагностичних критеріїв раннього АС.

Зокрема, було визначено, що діагноз раннього АС може встановлюватися в разі тривалості аксіальних симптомів  $\leq 2$  років. Аксіальними симптомами можуть бути біль у хребті / сідницях або ранкова скутість, незалежно від рентгенологічного підтвердження. Ревматолог має розглядати ці скарги як такі, що пов'язані з АС, це сприятиме максимально ранньому початку ефективного лікування.

Основною метою лікування пацієнтів з АС є поліпшення довгострокової якості життя завдяки контролю симптомів і запалення, запобіганню прогресуючому структурному ушкодженню та збереженню / нормалізації функції та соціальної активності (Ramiro et al., 2022).

Власне, одним зі способів досягти цього є таргетна терапія, спрямована на основні сигнальні шляхи захворювання, які в кінцевому результаті впливають на якість життя пацієнта, а саме активність захворювання, структурне ушкодження

та функцію. Блокування передачі сигналів цитокінів є оптимальною фармакологічною мішенню у лікуванні СпА та інших аутоімунних захворювань.

Аксіальний спондилоартрит — це потенційно тяжке захворювання з різноманітними симптомами, які потребують мультидисциплінарного лікування, координованого лікарем-ревматологом (Ramiro et al., 2022). Оскільки симптоми АС є гетерогенними, під час персоналізованого підходу до лікування необхідно брати до уваги індивідуальні особливості захворювання та потреби пацієнтів.

Нещодавні докази того, що вищий індекс активності анкілозуючого спондилоартриту (ASDAS) свідчить про більше утворення синдесмофітів, робить контроль ASDAS однією з терапевтичних цілей. Зокрема, ASDAS  $< 2,1$  відповідає низькому ступеню активності захворювання, а ASDAS  $< 1,3$  свідчить про неактивну хворобу (Ramiro, 2014; Poddubnyu, 2016).

В оновлених рекомендаціях ASAS-EULAR (2022) також зазначено, що якщо неможливо застосувати ASDAS, краще використовувати Батський індекс активності анкілозуючого спондилоартриту (BASDAI), ніж взагалі не використовувати жоден інструмент, але бажано докладати всіх зусиль для впровадження у щоденну клінічну практику ASDAS.

Зростаюча доступність більшої кількості ліків із різними механізмами дії призводить до порушення питання щодо їхнього позиціонування у менеджменті захворювання.

Уперше в оновлених рекомендаціях представлено дані про препарати групи ЯК (Ramiro et al., 2022). **Як зазначають автори, після першої невдачі в лікуванні АС ХМАРП слід розглянути можливість переходу на інший ХМАРП біологічного походження або призначити ЯК-інгібітори.**

Інгібітори ЯК прямо та опосередковано блокують патогенетичні цитокінові шляхи при АС: прямо інгібують інтерлейкін-23 (IL-23) та IL-22, і опосередковано — IL-17 та фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Veale, 2019; Hammitsch, 2020).

Активне обговорення препаратів групи інгібіторів ЯК зумовлене тим, що сьогодні лікарі мають усе більше даних про ефективність застосування тофацитинібу. Так, результати аналізу даних другої фази дослідження M. Østergaard et al. (2023) щодо оцінювання ефективності застосування тофацитинібу в лікуванні запалення хребта у пацієнтів з активним анкілозуючим СпА підтвердили, що, за даними МРТ, тофацитиніб сприяє зменшенню запалення в тілах хребців через 12 тиж. порівняно з плацебо. Крім того, тофацитиніб опосередковано зменшує втому, зумовлену ранковою скутістю і болем, що є клінічно значущим ефектом, адже зменшення больового синдрому є ключовою метою лікування СпА (Kristenses et al., 2023).



Продовжила тему старший науковий співробітник Національного наукового центру «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» к.мед.н. Олена Олексіївна Гарміш.

— Спондилоартропатії охоплюють багато різних форм запального артрити, що можуть уражати хребет (АС) або периферичні суглоби (периферичний СпА) та поєднуватись з іншими патологіями, як-от увеїт, псоріаз, ентезит або запальні захворювання кишківнику (ЗЗК). Сьогодні наявність позасуглобових симптомів є складовою частиною класифікаційних критеріїв СпА. Шкіра (як зовнішній бар'єр тіла), і кишківник, і суглоби (як внутрішні бар'єри) особливо схильні до розвитку запальних процесів, оскільки зазнають найбільшого мікробного, хімічного і механічного впливу (Schett et al., 2021).

Високий рівень навантаження може постійно спричиняти імунну активацію, відповідно, ці бар'єри оснащені складними регуляторними системами, які контролюють, пригнічують і усувають запалення за допомогою протизапальних цитокінів та імунних регуляторних клітин (Serhan, 2018; Alivernini, 2020).

Найчастішим є поєднання ураження суглобів і кишківнику. Як зазначають E. Grasey et al. (2020), близько 60% когорти пацієнтів зі СпА мають ЗЗК, серед них 50% — це пацієнти із субклінічним перебігом захворювання.

За даними дослідження, клінічно виразне ЗЗК фіксують у 6-14% пацієнтів з анкілозуючим СпА (Fragoulis et al., 2019). Це може бути зумовлено тим, що ЗЗК та СпА мають кілька спільних патогенетичних механізмів.

Основна гіпотеза, яка підтверджує існування кишково-суглобової осі, полягає в тому, що запальний процес починається саме в кишківнику, де дисбактеріоз призводить до підвищення кишкової проникності, і як наслідок, до імунної активації з утворенням великої кількості цитокінів (рисунок) (Felice et al., 2023).

Кишкова мікробіота разом із генетичними, імунологічними та екологічними чинниками відіграє ключову роль у патогенезі ЗЗК і виступає прозапальним тригером в імунних захворюваннях суглобів (Pavel et al., 2021).

M.-C. Radu et al. (2021) описали декілька цікавих механізмів, намагаючись пояснити зв'язок дисбактеріозу і суглобового запалення, проте підтверджувальних даних поки бракує, щоб розглядати це як терапевтичний підхід.

Центральна роль у патогенезі імунного суглобового та кишкового запалення сьогодні належить цитокінам (Schett et al., 2021). Більшість доступних видів терапії, націленої на імунологічні мішені у разі ЗЗК або СпА, були розроблені на основі специфічної участі цитокінів у кожній клінічній ситуації.

На відміну від селективних цитокінових мішеней, інгібітори ЯК є ефективними для лікування кількох імуноопосередкованих запальних захворювань, отже, застосування цієї групи препаратів можна розглядати як додатковий ефективний терапевтичний



варіант для пацієнтів із поєднанням ЗЗК і СпА (Schwartz et al., 2017).

Головними клінічними маркерами, що підтверджують патофізіологічний взаємозв'язок ЗЗК і СпА, є підвищені рівні С-реактивного протеїну (СРП) і фекального кальпротектину під час обох захворювань. Тому важливо вчасно діагностувати ЗЗК у пацієнтів зі СпА та скаргами на кишкові розлади, оскільки це може мати вплив на вибір лікування.

**З погляду гастроентерології, СпА – це найчастіший позаінтестинальний клінічний симптом ЗЗК, який розвивається, за різними даними, у 18,1–47,5% пацієнтів (Felice et al., 2018).**

Так, за даними метааналізу, 10% випадків хвороби Крона, виразкового коліту та недиференційованого коліту супроводжуються сакроілеїтом, 3% – аксіальним СпА (АСпА), 13% – периферичним СпА. Також у метааналізі оцінювали поширеність ентезитів (діапазон поширеності від 1 до 54%) і дактиліту (діапазон поширеності від 0 до 6%) (Karreman et al., 2017).

Кумулятивна захворюваність на СпА доведено зростає з тривалістю спостереження за пацієнтами із ЗЗК (Shrestha et al., 2022).

Поєднання кишкових і суглобових симптомів зумовлює необхідність тандемної роботи гастроентеролога й ревматолога щодо визначення терапевтичної стратегії, яка була б ефективною для обох захворювань. Оскільки ЗЗК є хронічним станом, підтримуюча терапія має бути ефективною протягом тривалого періоду часу; в ідеалі лікування не має супроводжуватися підвищеним ризиком розвитку небезпечних подій.

Дані аналізу W.J. Sandborn (2022) продемонстрували, що тофацитиніб (5 мг двічі на добу) у пацієнтів із помірно-тяжким або тяжким активним виразковим колітом мав прийнятний профіль безпеки за тривалої терапії.

В іншому дослідженні зазначено, що перші позитивні ефекти застосування препарату, як-от значне зменшення частоти дефекації та вмісту крові в калі, фіксували вже через 3 дні лікування. У разі довгострокового спостереження було відмічено, що застосування тофацитинібу для лікування виразкового коліту сприяло розвитку швидкої (8-й тиждень) і тривалої (52-й тиждень) ремісії (Sandborn et al., 2022).

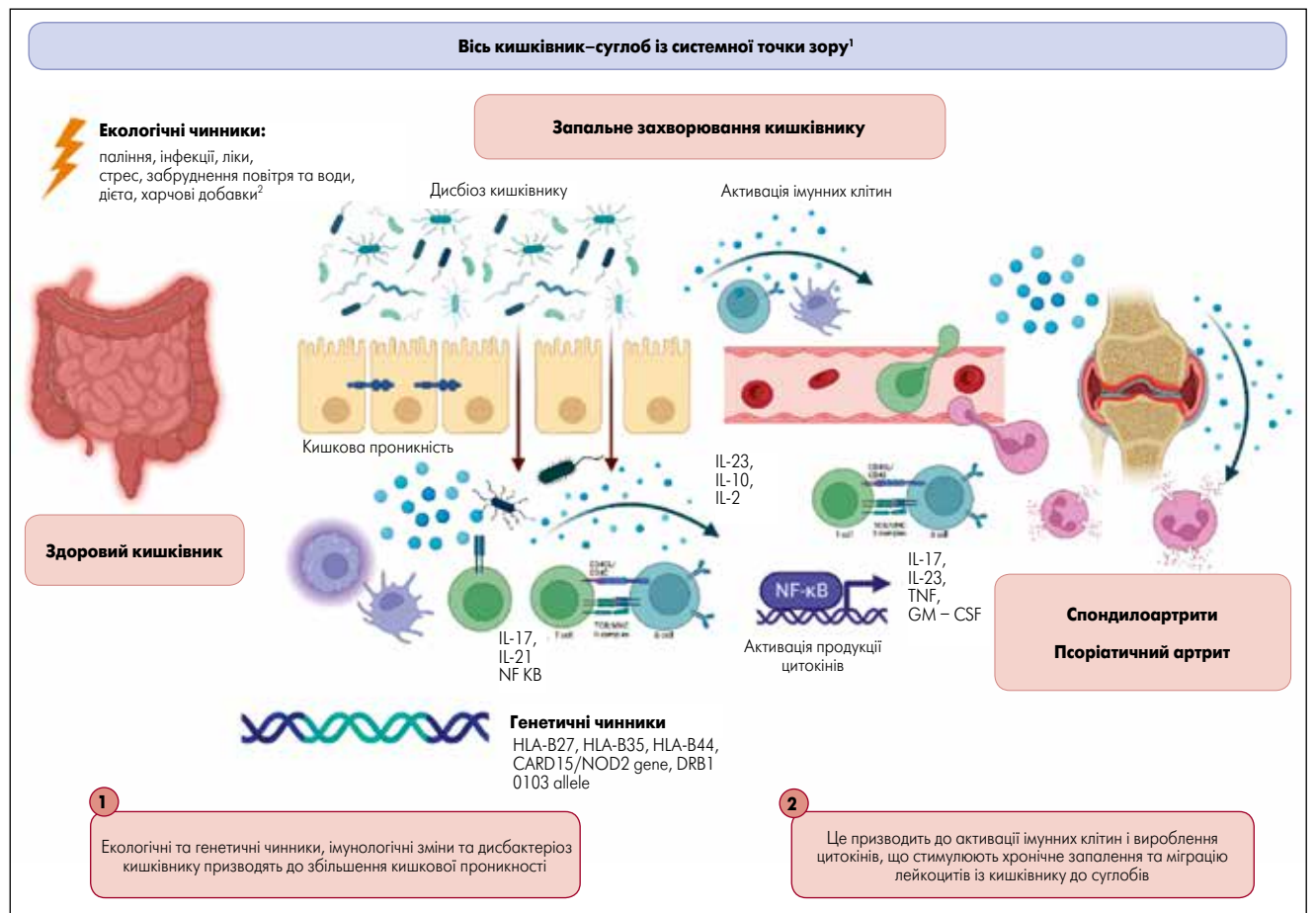


**Про основні показання до призначення тофацитинібу, профіль безпеки та перспективи його застосування розповів у своїй доповіді д.мед.н., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, професор Олег Борисович Яременко.**

— Інгібітори JAK належать до нового класу пероральних лікарських засобів із характерним механізмом дії, що відрізняється від інших препаратів. Він полягає у внутрішньоклітинному перериванні шляху JAK-STAT, який має вирішальне значення для імунної відповіді. Завдяки їхній центральній ролі в імунній відповіді та зв'язку з рецепторами одразу до декількох цитокінів (тоді як біологічні ХМАРП впливають на окремі запальні цитокіни і/або клітинну функцію) інгібування JAK виявилось перспективною стратегією (Bellinvia et al., 2018).

Тофацитиніб – перший пероральний JAK-інгібітор, затверджений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) та Європейським агентством із лікарських засобів (EMA) для лікування ревматоїдного артриту (РА), псоріатичного артриту, анкілозуючого СпА, ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) та виразкового коліту.

Тофацитиніб внесено до рекомендацій із лікування РА та ЮІА (AEULAR, 2022). В Україні зареєстровано показання щодо менеджменту пацієнтів із РА та ЮІА.



**Рис. Імунологічні зміни кишково-суглобової системи**

Адаптовано за С. Felice et al., 2023.

Результати кількох рандомізованих контрольованих досліджень за участю дорослих пацієнтів із РА достовірно засвідчили, що тофацитиніб є ефективним як засіб монотерапії, у комбінації із ХМАРП, а також у пацієнтів, які раніше не отримували лікування (Fleischmann et al., 2016, 2012; Kremer et al., 2013; Fleischmann et al., 2017).

Під час дослідження ефективності тофацитинібу у пацієнтів із РА спостерігали статистично та клінічно значуще поліпшення перебігу захворювання, яке оцінювали за категоріальними критеріями відповіді на терапію Американського коледжу ревматології (ACR 20, 50 і 70) та за допомогою інших інструментів. Зокрема, було підтверджено, що тофацитиніб впливає на перебіг захворювання та запобігає прогресуванню структурного ушкодження суглобів (Strand et al., 2016).

Важливо, що лікування тофацитинібом забезпечує швидке покращення стану, про яке повідомляють пацієнти. Це підтверджено результатами 6-місячного дослідження ORAL Solo, у якому застосування тофацитинібу було пов'язане зі статистично значущим поліпшенням критеріїв відповіді ACR 20 через 3 міс. та клінічно значущим поліпшенням загальної оцінки пацієнта активності захворювання (PtGA), оцінки болю та втоми за функціональною оцінкою хронічної хвороби (FACIT-F) (Fleischmann et al., 2012).

Швидкість настання ефекту була вражаючою: покращення показника PtGA і оцінки болю проти вихідного рівня фіксували вже через 3 дні після початку лікування (Strand, 2015).

За даними проведеного 12-місячного дослідження ORAL Sync, у якому вивчали ефективність і безпеку застосування тофацитинібу в комбінації з небіологічними ХМАРП, тофацитиніб продемонстрував швидкий початок дії зі значною різницею показників відповіді на терапію ACR 20 і ACR 50 уже на 2-му тижні та ACR 70 – на 4-му тижні (Kremer et al., 2013).

Результати кількох клінічних досліджень тривалістю  $\leq 24$  міс. засвідчили, що монотерапія тофацитинібом (як лікування першої або другої лінії) і комбінована терапія із синтетичним ХМАРП (як лікування другої або третьої лінії) була ефективною стратегією для зменшення виразності ознак і симптомів захворювання та поліпшення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HR-QOL). Зокрема, переваги такої комбінації зберігаються за тривалої терапії ( $\leq 96$  міс.) (Burmester et al., 2013).

Монотерапія тофацитинібом протягом  $\leq 24$  міс. пригнічувала прогресування структурних ушкоджень у пацієнтів, які раніше не отримували метотрексат. Причому сприятливий ефект також спостерігали в пацієнтів, які застосовували тофацитиніб і метотрексат як терапію другої лінії протягом 12 міс. (van der Heijde et al., 2013).

У когорті пацієнтів з ЮІА було виконано дослідження за участю осіб із поліартикулярним перебігом захворювання віком від 2 до 18 років (Ruperto et al., 2021). Під час першої частини дослідження учасники отримували пероральний тофацитиніб протягом 18 тиж. Пацієнти, у яких спостерігали відповідь згідно з показниками JIA/ACR30, у випадковий спосіб були розподілені для продовження терапії тофацитинібом або переходу на плацебо в другій частині дослідження (упродовж 26 тиж.).

За результатами дослідження, частота загострень захворювання на 44-му тижні була значно нижчою в разі застосування тофацитинібу – 21 (29%) із 72 пацієнтів, ніж за приймання плацебо – 37 (53%) із 70 пацієнтів. Отримані дані підтверджують, що тофацитиніб є ефективним засобом лікування пацієнтів із поліартикулярним перебігом ЮІА, що особливо важливо, він є препаратом із високим комплаєнсом серед дітей і підлітків, які бажають уникати ін'єкцій (Ruperto et al., 2021).

Побічні ефекти у другій частині дослідження виникали у 68 (77%) із 88 пацієнтів, які отримували тофацитиніб, і у 63 (74%) із 85 – у тих, хто приймав плацебо. Загалом тофацитиніб добре переносився протягом  $\leq 14$  міс. лікування, більшість побічних явищ були легкого або середнього ступеня тяжкості. Профіль переносимості тофацитинібу був подібним до біологічних ХМАРП (Bellinvia, 2018; Taylor, 2019).

Відповідно до даних Американського реєстру Согона RA (20122017), який оцінював частоту виникнення серйозних інфекцій, туберкульозу, СС-подій, онкологічних захворювань, гастроінтестинальних перфорацій та оперізуючого герпесу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб та інші синтетичні або біологічні ХМАРП, тофацитиніб вирізнявся лише за частотою розвитку інфекції, спричиненої *Herpes zoster* (ACR/ARHP, 2018).

**Отже, тофацитиніб – це це високоефективна сучасна терапія РА і ЮІА та перспективний засіб у лікуванні АС, ПсА та ВК, що підтверджують останні міжнародні рекомендації.**

Підготувала **Ольга Загора**



Час діяти

НОВИНКА

# Клівас® Плюс

## Потужне рішення проти стійко підвищеного холестерину

Фіксована комбінація статин + езетиміб корисніша в зниженні рівня ХС ЛПНЩ та запобігання MACE\* в порівнянні з терапією поокремо<sup>1</sup>

Комбінована терапія статин + езетиміб рекомендована пацієнтам високого та дуже високого ризику, як основний стандарт лікування для досягнення більш раннього зниження >50% холестерину ЛПНЩ<sup>2</sup>

Менший рівень відмов від терапії в порівнянні з високоінтенсивною терапією статинами<sup>3</sup>



\* великі серцеві та/або цереброваскулярні події

### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас® Плюс.

**Склад.** 1 таблетка містить езетимібу 10,0 мг та розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг, або 41,6 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг, 20 мг або 40 мг).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.  
**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВФ06.

**Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), та збільшує кількість рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ. Езетиміб належить до класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують всмоктування в кишечнику холестерину та зав'язаних з ним рослинних стеролів.

**Показання.** Первинна гіперхолістеринемія. Профілактика серцево-судинних захворювань. Побічні реакції. Зазвичай слабкі та тимчасові. Головний біль, запаморочення, запор, діарея, нудота, блювота, печія, біль в животі, біль у м'язах, астенія.

**Категорія випуску.** За рецептом.  
**Р.П. №** UA 19917/01/01, UA 19917/01/02, UA 19917/01/03.  
**Виробник:** ЕЛПЕН ФАРМАСЬОТІКАЛ КО., ІНК  
Маратхонос Аве. 95, Пікермі Аттики, 19009, Греція.

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1 – Farnier M. et al; Projected impact of treatment intensification with statin, ezetimibe, and statin plus ezetimibe fixed-dose combination on MACE across six countries. Eur J of Prev Cardiol 2022;29:2264–2271; <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac214>.

2 – Kausik K. et al; Combination lipid-lowering therapy as first line

strategy in very high-risk patients. Eur Heart J 2022, 21:830–833, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab71>.  
3 – Yong-Joon Lee et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial. Eur Heart J, 2023 (14):972–983 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac709>.

**ТОВ «АСІНО Україна»,**  
Київ, 6-р Вацлава Гавела, 8, 03124  
Компанія Acino Group, Швейцарія,  
+38 044 281 2333,  
[acino.ua](http://acino.ua)

 **acino**



# Сучасний погляд на стартову гіполіпідемічну терапію у пацієнтів із дуже високим ризиком

**Монотерапія статинами, навіть високоінтенсивна статинотерапія, може бути недостатньою для більшості пацієнтів щодо досягнення рекомендованих цілей холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для пацієнтів із дуже високим ризиком фахівці рекомендують зміну парадигми від «стартової інтенсивної терапії статинами» до «інтенсивної гіполіпідемічної терапії». Це передбачає старт лікування комбінацією статином та езетимібом для досягнення зниження ХС ЛПНЩ на >50%. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS, 2019), фармакологічне зниження ХС ЛПНЩ на 1-му етапі передбачає призначення високоактивних статинів до найвищої толерантної дози для зниження ризику ССЗ (клас рекомендації I, рівень доказовості А). Якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не вдається досягти, на 2-му етапі до статину слід додати езетиміб (клас рекомендації I, рівень доказовості В). Сьогодні на вітчизняний ринок виходить новий препарат від АСІНО Клівас Плюс (виробник ЕЛПЕН ФАРМАСЬТІКАЛ КО., Греція), що є фіксованою комбінацією розувастатину (10 мг/20/ мг/40 мг) та езетимібу (10 мг).**

## Ефективність комбінації фіксованих доз статину та езетимібу для запобігання основним несприятливим серцево-судинним подіям

Підвищення ХС ЛПНЩ визначено як третій провідний модифікований чинник ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) після високого систолічного артеріального тиску (АТ) і дієтичних ризиків. Зниження ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л сприяє зниженню серцево-судинного ризику на 21% (Ference et al., 2017).

За результатами генетичних досліджень, ще більшого зниження ризику ССЗ – 50-55% на 1 ммоль/л ХС ЛПНЩ вдається досягнути завдяки кумулятивному зниженню протягом усього життя (Sabatine et al., 2017; Ray et al., 2021).

Експерти Інституту показників і оцінювання здоров'я (США) вивчали вплив застосування статину, езетимібу та комбінації фіксованих доз статину та езетимібу на досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ і частоту основних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ) у шести країнах (Бразилія, Китай, Італія, Франція, Іспанія, РФ) (Farnier, 2022).

Як зазначають дослідники, така оцінка ґрунтувалася на дослідженні глобального тягаря захворювань та на імітаційній моделі (Collins et al., 2019; Roth et al., 2020). Первинною кінцевою точкою були МАСЕ, визначені як поєднання інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та серцево-судинної смерті.

Кумулятивну частоту первинних кінцевих точок на рівні країни вивчали для таких стратегій лікування:

- Сценарій «Business as Usual» (BAU; «звичайний хід подій») – продовження клінічної практики станом на початок 2020 р.

- Сценарій втручання 1 – лікування згідно з настановою ESC/ EAS (2019) із використанням монотерапії статином або комбінації статину та езетимібу як окремих таблетованих препаратів.

- Сценарій втручання 2 – лікування згідно з настановою ESC/EAS (2019) із застосуванням ліпідознижувальної терапії лише статином або статином та езетимібом разом у формі комбінації фіксованих доз.

Різницю щодо первинної кінцевої точки, що представляє сценарії втручання 1 і 2 проти ВАУ, оцінювали на рівні окремої країни. Середній рівень ХС ЛПНЩ через 5 років було знижено із 4,25 ммоль/л за сценарієм ВАУ до 3,65 ммоль/л – у сценарії втручання 1 (зменшення на 0,60 ммоль/л) до 3,59 ммоль/л – у сценарії втручання 2 (зниження на 0,66 ммоль/л).

Результати дослідження продемонстрували, що згідно з рекомендаціями ESC/EAS (2019) інтенсифікація лікування на основі статинів, езетимібу та фіксованої комбінації статину та езетимібу сприяла досягненню значної користі для запобігання МАСЕ. Порівняно з ВАУ відносно зниження МАСЕ становило 5,4 і 6,4% для сценаріїв втручання 1 і 2 відповідно.

Так, абсолютна частота МАСЕ зменшилася б на 3 692 902 випадки для сценарію втручання 1 і на 4 360 530 випадки для сценарію втручання 2 порівняно з ВАУ. Коли лікування для тих, хто отримував статин і додатковий езетиміб як окремі препарати, було замінено на фіксовану комбінацію статину та езетимібу, абсолютна частота МАСЕ додатково зменшилася б на 667 626 випадків. За оцінками, близько 3,7 і 4,4 млн МАСЕ можна було б запобігти в шести країнах протягом 5 років за сценаріями втручання 1 та 2 відповідно порівняно з ВАУ.

Інтенсифікація гіполіпідемічної терапії за допомогою стратегії комбінованої терапії статином та езетимібом, зокрема із застосуванням фіксованих комбінацій, допоможе досягти кращого цільового рівня ХС ЛПНЩ та запобігти МАСЕ на популяційному рівні.

## Стартова комбінована гіполіпідемічна терапія

За рекомендаціями ESC/EAS (2019) щодо лікування дисліпідемії, для пацієнтів дуже високого ризику цільові показники ХС ЛПНЩ було знижено з 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) до 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) на додаток до досягнення цілі зниження його на 50% проти вихідного рівня. При цьому дуже високий ризик визначається як задокументоване АССЗ або профілактика дуже високого ризику за цукрового діабету (ЦД) з ураженням органів-мішеней або  $\geq 3$  основних чинників ризику, або ранній початок довготривалого ЦД 1-го типу, тяжка хронічна хвороба нирок (ХХН), розрахунковий ризик за шкалою SCORE  $\geq 10\%$  для 10-річного ризику смерті від ССЗ, сімейна гіперхолестеринемія з одним чинником ризику (Mach et al., 2020).

До групи з надзвичайно високим ризиком належать пацієнти, які мають:

- післягострий коронарний синдром та іншу судинну подію в анамнезі за останні два роки;
- післягострий коронарний синдром і захворювання периферичних артерій або полівазулярні захворювання;
- післягострий коронарний синдром і полівазулярне захворювання коронарних артерій;
- післягострий коронарний синдром і сімейну гіперхолестеринемію (Solnica et al., 2020).

У пацієнтів із дуже високим і надзвичайно високим ризиком рівень ХС ЛПНЩ слід знижувати ефективно та без зволікань (Ray et al., 2022).

Розширення арсеналу ліпідознижувальної терапії протягом останнього десятиліття допомагає надійно контролювати рівень ХС ЛПНЩ завдяки спрощеному алгоритму лікування для пацієнтів із дуже високим ризиком (рисунок).

Першим кроком такої тактики є початок із комбінації терапії статинами та езетимібом для досягнення значного зниження

на >50% ХС ЛПНЩ на ранній стадії. Езетиміб є найпоширенішим нестатинним препаратом у ліпідознижувальній терапії, який пригнічує всмоктування холестерину з кишечника через блокування С1-подібного 1 рецептора Німана-Піка, додатково знижуючи рівень ХС ЛПНЩ на 23-24% при застосуванні разом зі статинами (Cannon et al., 2015).

Комбіновану терапію езетимібом зі статинами меншої інтенсивності можна розглядати як альтернативну стратегію статинами високої інтенсивності, особливо у пацієнтів, які не переносять високоінтенсивну статинотерапію.

Зокрема, для пацієнтів із надзвичайно високим ризиком слід розглянути безпосередній початок потрібної терапії перед випискою з лікарні в разі гострої події (наприклад, повторної події протягом 2 років). Оскільки відносна користь додаткового зниження ХС ЛПНЩ становить 50% протягом першого року лікування порівняно з останніми роками, потрібне більше зниження ХС ЛПНЩ для досягнення значущих переваг для серцево-судинної системи за перший рік після інфаркту міокарда.

Якщо пацієнт не досягає зниження ХС ЛПНЩ на >50% і цільового рівня <1,4 ммоль/л, слід перейти до третьої лінії ліпідознижувальної терапії: бемпедоева кислота або цільова терапія PCSK9, або моноклональні антитіла проти PCSK9 (алірокумаб або еволокумаб), або PCSK9 siRNA-терапія (інклісіран).

У пацієнтів із непереносимістю статинів першим етапом терапевтичного режиму також має бути комбінована терапія, наприклад езетиміб і бемпедоева кислота або езетиміб і цільова терапія PCSK9.

Загалом застосування комбінації ліпідознижувальних препаратів із фіксованою дозою в одній таблетці сприяє ефективнішому зниженню рівня ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією, а також покращує прихильність до лікування (Katzmann et al., 2020).

Поєднання статину та езетимібу в одній таблетці підвищує прихильність до ліпідознижувальної терапії у пацієнтів різних вікових груп та з різними рівнями серцево-судинного ризику (Rea et al., 2021).

## Клінічна ефективність і безпека комбінації розувастатину та езетимібу у пацієнтів із цукровим діабетом та атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями

У світі близько 537 млн дорослих 2021 р. мали ЦД (Sun et al., 2022). Пацієнти із супутнім ЦД та АССЗ мають підвищений базовий ризик майбутніх серцево-судинних подій, тому потребують інтенсивних зусиль для зниження рівня ХС ЛПНЩ за допомогою статинів високої інтенсивності відповідно до поточних рекомендацій (Cosentino et al., 2020). Проте значна частина пацієнтів, які могли б отримати користь внаслідок терапії статинами високої інтенсивності, зокрема хворі на ЦД та АССЗ, не в змозі продовжувати таке лікування через побічні ефекти або непереносимість ліків (Ward et al., 2019).

У цій популяції пацієнтів комбінована медикаментозна терапія статинами та нестатинними препаратами може бути прийнятним альтернативним підходом замість простого збільшення дози або інтенсивності

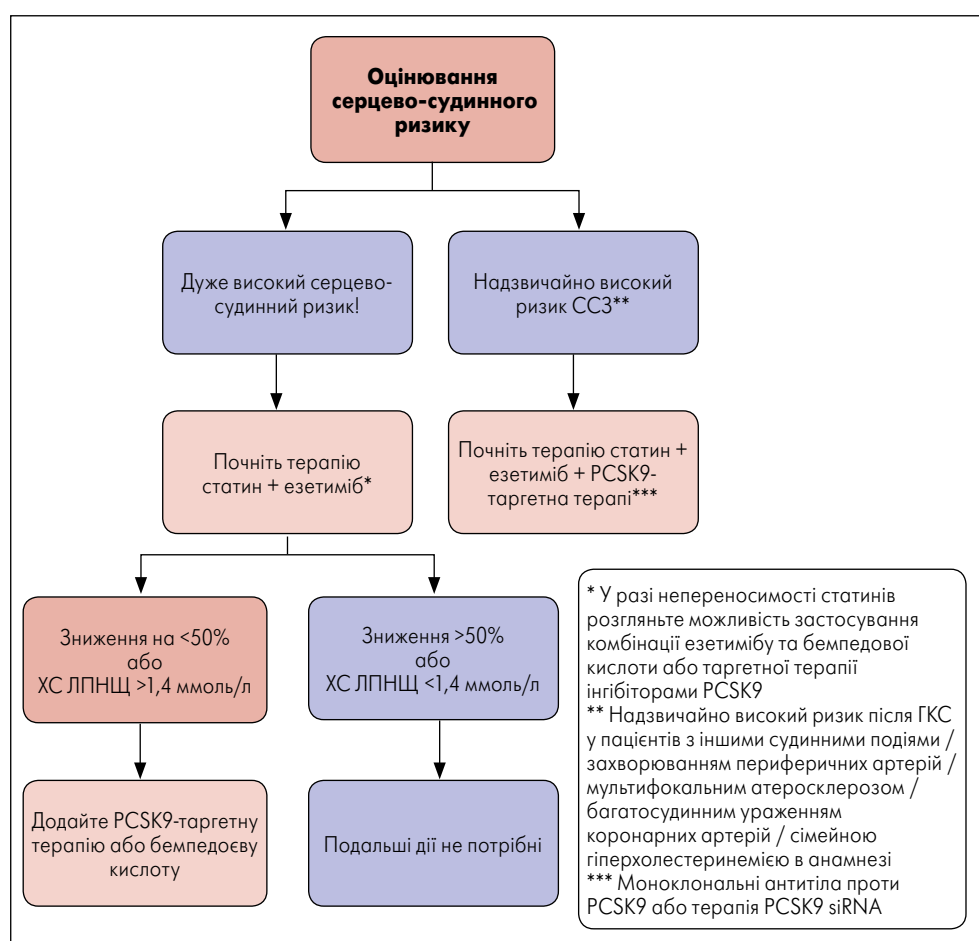


Рисунок. Спрощений алгоритм лікування пацієнтів групи високого ризику з АССЗ  
Адаптовано за W.A. Ray et al., 2021.

Продовження на наст. стор.



## Початок на попередній стор.

статинів. За даними багаточетного рандомізованого контрольованого плацебо дослідження RACING, застосування комбінації статину та езетимібу в пацієнтів із високим ризиком демонстрували не меншу ефективність за комбіновану терапію статинами середньої інтенсивності з езетимібом порівняно з монотерапією статинами високої інтенсивності щодо 3-річних сукупних серцево-судинних результатів у пацієнтів із АССЗ (n=3780) (Kim et al., 2022).

Пацієнти з АССЗ, які отримували лікування у 26 клінічних центрах Південної Кореї, у випадковий спосіб були розподілені 1:1 для приймання статинів середньої інтенсивності (розувастатин 10 мг) з езетимібом 10 мг (n=1894) або високоінтенсивної монотерапії статинами (розувастатин 20 мг) (n=1886).

Первинний результат був сукупністю серцево-судинної смерті, основних серцево-судинних подій або нелетального інсульту через 3 роки.

До основних серцево-судинних подій належали ревазуляризація коронарних або периферичних артерій або госпіталізація з приводу серцево-судинних подій. Зокрема, первинну кінцеву точку було зафіксовано у 172 пацієнтів (9,1%) у групі застосування комбінованої терапії та у 186 осіб (9,9%) – за високоінтенсивної монотерапії статинами.

Концентрації ХС ЛПНЩ <70 мг/дл через 1, 2 і 3 роки досягли 73, 75 і 72% пацієнтів у групі комбінованої терапії відповідно, а також 55, 60 і 58% осіб – у групі високоінтенсивної монотерапії статинами відповідно (усі p<0,0001). Припинення або зменшення дози досліджуваного препарату через непереносимість було виявлено у 88 пацієнтів (4,8%) у групі приймання комбінованої терапії та у 150 осіб (8,2%) – у групі монотерапії

(p<0,0001). Серед пацієнтів з АССЗ ефект комбінованої терапії розувастатином 10 мг з езетимібом 10 мг був не нижчий за вплив монотерапії розувастатином 20 мг щодо 3-річних сукупних результатів, із більшою часткою пацієнтів, які досягли ХС ЛПНЩ <70 мг/дл, та з меншою частотою припинення застосування або зменшення дози препарату через непереносимість ліків.

Метою попередньо визначеного стратифікованого аналізу підгруп у дослідженні RACING було оцінювання ефекту комбінованої терапії статинів середньої інтенсивності з езетимібом порівняно з монотерапією статинами високої інтенсивності серед пацієнтів із ЦД (Lee et al., 2022).

Первинним результатом була 3-річна комбінація серцево-судинної смерті, МАСЕ або нелетального інсульту. Вторинні кінцеві точки охоплювали результати клінічної ефективності та безпеки.

Результати ефективності лікування:

- досягнення через 1, 2 і 3 роки рівня ХС ЛПНЩ <70 мг/дл;
- сукупний показник смерті з усіх причин, великих серцево-судинних подій або нелетального інсульту;
- будь-який окремий компонент первинного результату.

Пацієнтів, у яких рівень ХС ЛПНЩ становив <55 мг/дл, теж залучали до ретроспективного аналізу, оскільки значущий цільовий рівень холестерину рекомендований для вторинної профілактики у пацієнтів з АССЗ, відповідно до рекомендацій ESC/EAS (2019), які було опубліковано вже після початку дослідження RACING.

Результатами щодо безпеки вважали: припинення лікування або зменшення дози досліджуваного препарату через непереносимість та побічні ефекти, зокрема вперше виявлений ЦД, небажані явища, пов'язані з м'язами, печінкою чи жовчним

міхуром, або діагностований рак. На початку дослідження серед загальної кількості учасників 1398 (37,0%) мали ЦД. Частота первинного результату становила 10,0 і 11,3% серед пацієнтів із ЦД, рандомізованих для комбінованої терапії розувастатином та езетимібом проти високоінтенсивної монотерапії статинами відповідно. Частота припинення або зниження дози досліджуваного препарату через непереносимість була нижчою в групі застосування комбінованої терапії, ніж за високоінтенсивної монотерапії статинами (5,2 проти 8,7%; p=0,014).

Тоді як серед пацієнтів без ЦД частота первинного результату становила 8,9% у групі приймання комбінованої терапії езетимібом і 9,4% – у групі високоінтенсивної монотерапії статинами. Частота припинення або зниження дози досліджуваного препарату через непереносимість була також нижчою в групі приймання комбінованої терапії, ніж за високоінтенсивної монотерапії статинами (4,5 проти 7,9%; p=0,001). Частота розвитку вперше виниклого ЦД не різнилася між двома групами терапії (12,4 – у групі приймання комбінованої терапії проти 13,8% – у групі монотерапії; p=0,366). Рівні ХС ЛПНЩ <70 мг/дл через 1, 2 і 3 роки фіксували у 81,0; 83,1 і 79,9% пацієнтів у групі застосування комбінованої терапії та у 64,1; 70,2 і 66,8% – у групі високоінтенсивної монотерапії статинами (усі p<0,001).

За комбінованої терапії езетимібом спостерігали зниження рівня загального холестерину та тригліцеридів, тоді як рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності не різнилися між двома групами терапії, як у пацієнтів із ЦД, так і без нього. Показники інших вторинних результатів ефективності та безпеки були подібними у двох групах терапії. Не виявлено значущих взаємодій між статусом ЦД і терапією

щодо первинного результату, пов'язаного з непереносимістю припинення або зменшення дози, а також частки пацієнтів із рівнем ХС ЛПНЩ <70 мг/дл.

Ефекти комбінованої терапії статинами та езетимібом, які спостерігали у дослідженні RACING, зберігаються серед пацієнтів із ЦД. Результати комбінованої терапії статинами та езетимібом корелювали з меншою відміною препарату або зниженням його дози через непереносимість і більшою часткою пацієнтів, які досягли рівня ХС ЛПНЩ <70 мг/дл. Ці дані підтверджують доцільність застосування фіксованих комбінацій статинів з езетимібом як відповідної альтернативи монотерапії, якщо статини високої інтенсивності не переносяться або потрібне подальше зниження рівня ХС ЛПНЩ відповідно до поточних рекомендацій щодо лікування дисліпідемії у хворих на ЦД та АССЗ.

## Висновки

Отже, відповідно до сучасних рекомендацій ESC/EAS (2019), лікування пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком слід розпочинати з комбінованої терапії статинами та езетимібом. Фіксована комбінація статину та езетимібу є ефективнішою щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ та запобігання МАСЕ порівняно з монотерапією. Комбінована терапія статинами та езетимібом рекомендована пацієнтам із високим та дуже високим ризиком як основний стандарт лікування для досягнення більш раннього зниження >50% ХС ЛПНЩ. На відміну від високоінтенсивної статинотерапії, застосування фіксованих комбінацій статину та езетимібу асоційовано з меншою частотою відмови від лікування.

Підготувала **Олександра Демецька**



## ІНФОРМАЦІЯ

## НОВИНИ МОЗ

## Відчуття тривоги та порушення сну – найпоширеніші причини звернень до сімейного лікаря з приводу психічного здоров'я

Близько 85,5 тис. пацієнтів звернулися по психологічну підтримку до лікарів «первинки» (сімейного лікаря, терапевта чи педіатра) протягом року дії пакета ПМГ «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги».

За даними електронної системи охорони здоров'я, найчастіше пацієнти скаржилися на:

- відчуття тривоги / нервованості / напруженості – 31 070 епізодів,
- порушення сну – понад 22 тис. епізодів,
- психологічні симптоми – близько 12 тис. епізодів,
- пригнічений настрій – близько 5,5 тис. епізодів,
- дитяча поведінка – близько 3,8 тис. епізодів,
- порушення пам'яті – 3,2 тис. епізодів,
- гостра реакція на стрес – близько 2,7 тис. епізодів.

Також серед поширених симптомів – психологічні розлади та відчуття роздратованості, злості.

Наразі допомогу у сфері ментального здоров'я надають сімейні лікарі, терапевти та педіатри, які працюють в закладах, що підписали контракт із НСЗУ на пакет Програми медичних гарантій (ПМГ) «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги». Станом на сьогодні це близько 870 медзакладів за майже трьома тисячами місць надання меддопомоги. У них майже 8,5 тис. лікарів первинної ланки меддопомоги надають психологічні послуги пацієнтам.

Ці фахівці пройшли спеціальне навчання ВООЗ mhGAP, що масштабується у рамках Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?» за ініціатииви Олени Зеленської. Знання, отримані на курсі, дають можливість лікарям первинної ланки надавати першу психологічну допомогу, розпізнати симптоми психічних розладів та скерувати пацієнта до фахівця в разі потреби. Знайти закороткований медзаклад можна за допомогою онлайн-мапи на сайті Національної служби здоров'я України (НСЗУ). Дізнатися про найближчий до вас медзаклад, у якому можна отримати психологічну допомогу, можна також в оператора контакт-центру НСЗУ за номером 16-77. Детальніше, як знати сімейного лікаря, який надає допомогу у сфері психічного здоров'я, можна подивитися у відеороз'ясненні НСЗУ: <https://cutt.ly/ZwU176ih>.

За матеріалами: <https://moz.gov.ua>

## Психологічна допомога, фахова та доступна кожному в будь-якому куточку України – мета Всеукраїнської програми ментального здоров'я

Як і будь-яка допомога, послуги з ментального здоров'я мають починатися в громаді, якомога ближче до людини. І ці послуги мають стати частиною комплексного сервісу для українців, що передбачатиме також доступну соціальну, юридичну допомогу, допомогу в пошуку роботи, реабілітації тощо. Це все єдине коло підтримки, у якому роль регіональних координаторів і місцевої влади стає ключовою.

Про це йшлося під час зустрічі Олени Зеленської з представниками регіонів, відповідальними за впровадження Всеукраїнської програми ментального здоров'я. «Послугу (з охорони ментального здоров'я) можна отримати у того, кому українці довіряють здоров'я цілої родини, – у сімейного лікаря. Сімейні лікарі, які пройшли навчання mhGAP, можуть допомагати своїм пацієнтам, які мають порушення сну, апетиту, депресію. А в разі потреби – скерувати

до профільного фахівця», – зазначила Олена Зеленська. Отже, роль регіональних координаторів та місцевої влади стає ключовою. Їхні зусилля мають масштабувати й наповнювати наявні сервіси новими можливостями. Тому наступного року в регіонах мають бути розроблено обласні програми комплексної психосоціальної підтримки із залученням усіх секторів: охорони здоров'я, освіти, соціальної сфери, зайнятості, неурядового сектору, груп підтримки, програми «рівний – рівному» – щоб ця підтримка працювала в усіх сферах життя українців. До того ж триватиме навчання для надавачів послуг усіх напрямів та визначення маршрутів для їх отримувачів на всіх рівнях.

Під час зустрічі підбили підсумки роботи за рік, що минає. Зокрема, учасники згадали про таке:

- У кожній області сформовано свою команду – із заступників голів обласних військових адміністрацій та регіональних координаторів.
- Регіональні команди здійснюють оперативну координацію впровадження Всеукраїнської програми ментального здоров'я на місцях та провадять просвітницьку роботу щодо важливості психічного здоров'я й поширення технік самодопомоги.
- Десятого жовтня, до Дня ментального здоров'я, в усіх регіонах відбулися просвітницькі заходи, участь у яких узяли понад 30 тис. українців.
- Важливим проектом регіональної координації Всеукраїнської програми ментального здоров'я стало проведення масштабного анкетування надавачів та отримувачів послуг. Було опитано понад 114 тис. респондентів щодо рівня задоволеності послугами, визначено кількісні та вікові показники потенційних отримувачів, сформульовано потреби. Лідером за кількістю опитаних стала Харківська область – понад 16 тис. анкет. Серед опитаних – 43 749 надавачів послуг зі сфер охорони здоров'я, освіти, соціального захисту, громадського сектору.

Регіональні координатори та заступники начальників ОВА пройшли низку професійних тренінгів, зокрема щодо взаємодії з людьми з бойовим досвідом та їхніми родинами. Уже проведено 295 тренінгів, до кінця року заплановано ще 377 занять для працівників ЦНАПів, служб соціального захисту, навчальних закладів, сфери обслуговування.

Нині послугу з ментального здоров'я можна отримати в сімейних лікарів, які пройшли навчання за програмою ВООЗ mhGAP. Сьогодні кожен третій сімейний лікар (загалом понад 15 200 медиків) готовий надати таку підтримку своїм пацієнтам. У разі потреби він скерує до вузького спеціаліста – психолога, психотерапевта або психіатра.

Нагадаємо, регіональну координацію програми було створено навесні 2023 року рішенням Міжвідомчої координаційної ради з питань охорони психічного здоров'я та надання психологічної допомоги особам, які постраждали внаслідок збройної агресії РФ проти України. Нині координацію програми на місцях здійснюють заступники начальників військових адміністрацій та регіональні координатори.

Наразі ті, хто втілюють Всеукраїнську програму ментального здоров'я, мають долати не лише воєнний стрес у 90% населення, а й давні суспільні упередження. За даними опитування, виконаного до третього Саміту перших леді та джентльменів, виявилось, що не лише літні люди мають упередження і стигму щодо психологічної допомоги. Молодь теж уникає розмов про психічне здоров'я з фахівцями. Майже кожен другий віком 13-24 років думає, що це соромно. А 38% побоюються, що це може мати вплив на їхню репутацію в родині або на роботі. І це при тому, що молоді люди до 24 років, згідно з нашим дослідженням, виявилися ще вразливішими перед стресами, ніж старші. Тож ключове завдання – не просто створювати послуги, а й інвестувати в просвіту, долати стигму. Щоб сором чи якісь страхи не були тим бар'єром, який відділяє людину від послуги\*.

Довідка: \* супровід розробки та впровадження Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?» (<https://howageu.com>), яку ініціювала перша леді Олена Зеленська, забезпечує Координаційний центр з психічного здоров'я Кабінету Міністрів України за експертного партнерства та підтримки ВООЗ. Майданчиком для ухвалення рішень є Міжвідомча координаційна рада КМУ.

За матеріалами: <https://moz.gov.ua>



# Лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом

**Гострий коронарний синдром (ГКС) являє собою сукупність клінічних симптомів, які вирізняються гострою ішемією міокарда при порушенні кровопостачання серцевого м'язу, що відбувається через зменшення кровотоку в коронарних артеріях (КА). Внаслідок цього може розвинути некроз тканин або статися зупинка серця. За своєчасної діагностики й терапії повне одужання пацієнта із ГКС є цілком можливим, зволікання ж нерідко призводить до летальних наслідків. Робоча група з лікування ГКС Європейського товариства кардіологів (ESC, 2023) розробила настанови щодо лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом, у якій оцінено й узагальнено сучасні наукові докази для допомоги клініцистам під час вибору оптимальної діагностичної або терапевтичної тактики в цій популяції хворих. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цих рекомендацій.**

Як відомо, ГКС пов'язаний із широким спектром клінічних ознак. Так, на момент звернення до лікаря симптомів може не бути, або можливі скарги на стійкий дискомфорт / біль за грудниною, а також зупинка серця, електрична / гемодинамічна нестабільність чи кардіогенний шок (КШ). Загалом під ГКС розуміють два стани з подібними ознаками: інфаркт міокарда (ІМ), що виникає через закупорювання судини на >70%, і нестабільну стенокардію — період загострення ішемічної хвороби серця.

Насамперед в осіб із підозрою на ГКС рекомендовано виконати електрокардіограму (ЕКГ), а потім визначити рівень серцевого тропоніну (сТр). Ці ознаки є важливими для класифікації пацієнтів із ГКС на групи ризику для відповідної діагностики та визначення початкової стратегії терапії. Після фази невідкладного лікування та стабілізації стану хворих більшість аспектів подальшої терапії є спільними для всіх пацієнтів із ГКС незалежно від початкових результатів обстеження. Однак на кожному етапі ведення пацієнтів із ГКС клініцисти мають приділяти значну увагу іншим диференціальним діагнозам, оскільки вони можуть бути пов'язані зі складними патологічними механізмами, мати різні прогнози та нерідко потребувати окремих підходів до лікування.

У таблицях 1 і 2 наведено класи рекомендацій і рівні доказовості, що лежать в основі настанов з лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом.

## Діагностична оцінка та диференціація хворих

### Клінічна картина

Гострий дискомфорт у грудній клітці, який можна описати як біль, стиснення, тяжкість або печіння, є основним симптомом, що свідчить про наявність у пацієнта ГКС та необхідність проведення початкового тестування відповідно до специфічних діагностичних алгоритмів. Симптомами, еквівалентними болу у грудях, є задишка, біль в епігастральній ділянці, лівий / правий руці або шиї / шелепі. Помилковий діагноз або пізні його встановлення інколи зумовлені неповним анамнезом або труднощами у виявленні симптомів. Для чіткого розуміння складності симптоматики, пов'язаної з ГКС, вирішальне значення мають ретельний збір анамнезу та взаємодія із хворим,

що може сприяти ранній, точній діагностиці та, відповідно, визначенню швидкого та оптимального лікування.

### Клініко-діагностичне обстеження в разі підозри на ГКС

Діагностика і початкова короткострокова стратифікація ризику ГКС мають ґрунтуватися на аналізі клінічного анамнезу, симптомів, життєво важливих ознак, інших фізикальних даних, ЕКГ і рівні високочутливого сТр (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Collet et al., 2021).

ЕКГ у 12 відведеннях у стані спокою є діагностичним інструментом першої лінії під час обстеження осіб із підозрою на ГКС. Рекомендовано якнайшвидше зробити запис та інтерпретацію ЕКГ у 12 відведеннях під час першого медичного контакту з цільовою тривалістю <10 хв (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Rokos et al., 2009).

Пацієнтів із підозрою на ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI) слід негайно скеровувати для здійснення екстреної реперфузійної терапії (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

Крім того, у всіх осіб із підозрою на STEMI, ГКС з іншими змінами на ЕКГ або болем у грудях, що триває, і після підтвердження діагнозу ІМ важливо виконати безперервний ЕКГ-моніторинг, а також має бути можливість застосування дефібрилятора (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Mehta et al., 2009).

Використання додаткових відведень ЕКГ (V<sub>3</sub>R, V<sub>4</sub>R і V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub>) рекомендовано у разі нижньої STEMI, або якщо є підозра щодо наявності повної оклюзії судини, а стандартні відведення не дають точних результатів (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Zalenski et al., 1997).

У разі виникнення рецидиву симптомів або неможливості встановити діагноз доцільно виконати додаткову ЕКГ у 12 відведеннях (клас рекомендації I, рівень доказовості C). Слід якнайшвидше визначити концентрацію сТр за допомогою високочутливих досліджень та отримати результати протягом 60 хв після забору крові (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Reichlin et al., 2012; Neumann et al., 2019).

Для підтвердження чи виключення ІМ без елевації сегмента ST (NSTEMI) рекомендовано використовувати алгоритмічний

підхід ESC із послідовними визначеннями високочутливого сТр (0 год/1 год або 0 год/2 год) (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Voedinghaus et al., 2021; Koechlin et al., 2021).

Якщо перші два визначення високочутливого сТр за алгоритмом 0 год/1 год не дали чітких результатів, і не встановлено альтернативних діагнозів, що пояснюють стан хворого, доцільним є додаткове тестування через 3 год (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Lopez-Ayala et al., 2021).

### Неінвазивна візуалізація під час первинного обстеження

За підозри в пацієнта ГКС і наявності нечітких діагностичних результатів може бути корисною трансторакальна ехокардіографія для виявлення ознак, які вказують на ішемію, що триває, або перенесений ІМ. Невідкладну трансторакальну ехокардіографію слід виконувати пацієнтам із підозрою на ГКС та КШ або можливими механічними ускладненнями (клас рекомендації I, рівень доказовості C). Не рекомендовано рутинну ранню комп'ютерно-томографічну ангіографію КА особам із підозрою на ГКС (клас рекомендації III, рівень доказовості B) (Gray et al., 2021).

### Принципи надання первинної допомоги при ГКС

Особи з підозрою на STEMI мають високий ризик негайних ускладнень, що загрожують життю, наприклад фібриляції шлуночків. Це передбачає можливість оперативного та ефективного застосування реперфузійної терапії, до того ж первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) має бути доступним для якомога більшої кількості пацієнтів (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Kalla et al., 2006).

Послуги щодо виконання ЧКВ у спеціалізованих центрах мають надаватися цілодобово, без вихідних і зволікань (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Hall et al., 2016).

Адже час до початку терапевтичного втручання у пацієнтів із попереднім діагнозом STEMI має важливе значення. Кандидатів на первинне ЧКВ слід скеровувати безпосередньо до лабораторії катетеризації, минаючи відділення невідкладної допомоги та реанімації / інтенсивної терапії (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Vagan et al., 2010; Vagai et al., 2013).

Застосування кисневої терапії рекомендоване особам із підозрою на STEMI та гіпоксемією (сатурація O<sub>2</sub> <90%) (клас рекомендації I, рівень доказовості C). За сатурації кисню >90% у таких хворих потреби в кисневій терапії немає (клас рекомендації III, рівень доказовості A) (Stub et al., 2015).

Бригади швидкої допомоги мають бути навчені та обладнані для виявлення ЕКГ-патернів, що вказують на гостру коронарну оклюзію, а також для проведення початкового лікування, зокрема дефібриляції та фібринолізу, якщо це можливо (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Welsh et al., 2005). Усі лікарні та служби швидкої медичної допомоги мають реєструвати й перевіряти час затримки під час надання допомоги пацієнтам із попереднім діагнозом STEMI та працювати разом для досягнення і підтримання належної якості послуг (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

### Реперфузійна терапія та інвазивні стратегії

#### Процедури реперфузії у пацієнтів зі STEMI

Реперфузійну терапію рекомендовано всім хворим зі встановленим діагнозом STEMI та симптомами ішемії тривалістю ≤12 год (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Betriu et al., 2005). Первинне ЧКВ має переваги перед фібринолізом, якщо очікуваний час від встановлення діагнозу до ЧКВ становить ≤120 хв (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Dalby et al., 2003). Якщо в пацієнтів із попереднім діагнозом STEMI виконання своєчасного первинного ЧКВ (<120 хв) неможливе, доцільною є фібринолітична терапія протягом 12 год після появи симптомів за відсутності протипоказань (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Pinto et al., 2011).

Рятувальне ЧКВ рекомендоване в разі невдалого фібринолізу (за регресії сегмента ST <50% упродовж 60-90 хв після введення фібринолітика) або наявності гемодинамічної/електричної нестабільності, погіршення ішемії чи постійного болу у грудях (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Armstrong et al., 2013; Gershlick et al., 2005).

Крім того, у пацієнтів із підозрою на STEMI та часом від появи симптомів >12 год варто виконати первинне ЧКВ за наявності стійких симптомів, що вказують на ішемію, гемодинамічну нестабільність або небезпечні для життя аритмії (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Gierlotka et al., 2011). Рутинне ЧКВ на оклюзованій інфаркт-пов'язаній артерії (ІПА) не рекомендоване особам зі STEMI, якщо пройшло >48 год після виникнення симптомів та якщо стан пацієнтів є нестійким (клас рекомендації III, рівень доказовості A) (Menon et al., 2009).

#### Втручання після фібринолізу

Усіх пацієнтів після фібринолізу необхідно перевести до спеціалізованого центру з можливістю проведення ЧКВ (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Bohmer et al., 2010; Cantor et al., 2009).

Невідкладна ангіографія та ЧКВ на ІПА рекомендовані особам з уперше виниклою або стійкою серцевою недостатністю (СН) / КШ після фібринолізу за наявності показань (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Hochman et al., 2001).

За наявності показань ангіографію та ЧКВ на ІПА слід виконувати через 2-24 год після успішного фібринолізу (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Madan et al., 2015; Fernandez-Aviles et al., 2004).

#### Інвазивні стратегії в осіб із NSTEMI-ACS

Інвазивні стратегії при госпіталізації рекомендовані пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST (NSTEMI-ACS) і критеріями високого ризику або високим індексом підозри на нестабільну стенокардію (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

Селективний інвазивний підхід доцільний у хворих без ознак високого або дуже високого ризику та з низьким індексом підозри на NSTEMI-ACS (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Knuuti et al., 2020; Bouisset et al., 2021).

Негайні інвазивні процедури слід виконувати в осіб зі встановленим діагнозом NSTEMI-ACS та принаймні з одним із таких критеріїв дуже високого ризику:

- гемодинамічна нестабільність або КШ;
- повторюваний або рефрактерний біль у грудях, попри медикаментозне лікування;

Продовження на наст. стор.

Клас	Визначення	Роз'яснення
Клас I	Докази та/або загальна згода стосовно того, що лікування чи процедура мають переваги, є корисними та ефективними	Рекомендовано або показано
Клас II (IIa, IIb)	Суперечливі докази та/або розбіжності в думках щодо користі / ефективності лікування чи процедури	Слід (IIa) або можна (IIb) розглянути
Клас III	Докази або загальна згода, що лікування чи процедура не є корисними / ефективними, а в деяких випадках можуть бути шкідливими	Не рекомендовано

Рівень	Визначення
Рівень A	Дані, отримані з багатьох рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
Рівень B	Дані, отримані з одного рандомізованого клінічного випробування або великих нерандомізованих досліджень
Рівень C	Консенсус думок експертів та/або дані, отримані з невеликих, ретроспективних досліджень, реєстрів



## Початок на попередній стор.

- внутрішньолікарняні аритмії, що загрожують життю;
- механічні ускладнення ІМ;
- гостра СН, ймовірно, вторинна до ішемії міокарда, що триває;
- рецидивні динамічні зміни сегмента ST або зубця T, зокрема періодична елевація сегмента ST (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

## Антитромботична терапія при ГКС

Антитромботична терапія є важливим компонентом лікування всіх пацієнтів із ГКС. Вибір терапії, час її початку і тривалість залежать від індивідуальних особливостей пацієнтів і процедурних чинників. Рішення про лікування слід приймати, зважаючи на переваги антитромботичної терапії та ризику кровотеч, зокрема тяжких, що загрожують життю (Vranckx et al., 2016; Ndrepera et al., 2008). У таблиці 3 узагальнено рекомендації щодо застосування антиагрегантів та антикоагулянтів у відповідних дозуваннях під час та після ГКС.

## Застосування антиагрегантів

Антиагреганти відіграють ключову роль у гострій фазі лікування ГКС. Під час вибору антитромботичної терапії важливо враховувати ризик кровотечі в пацієнта (Urban et al., 2019). Ацетилсаліцилову кислоту (АСК) перорально у початковій навантажувальній дозі 150-300 мг або 75-250 мг внутрішньовенно (в/в) та підтримувальній дозі 75-100 мг/добу як засіб тривалого лікування рекомендовано всім пацієнтам із ГКС без протипоказань (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

Також за наявними даними, подвійна антитромботична терапія (ПАТТ), що передбачає застосування АСК

та прасугрелу або тикагрелору, є оптимальною стратегією для осіб із ГКС (Wallentin et al., 2009). Тож усім хворим слід на додаток до АСК призначити інгібітор P2Y<sub>12</sub>-рецепторів у початковій навантажувальній дозі перорально з подальшим переходом на підтримувальну дозу протягом 12 міс., якщо немає високого ризику кровотечі (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

Пацієнтам, які раніше не отримували інгібітор P2Y<sub>12</sub>-рецепторів та є кандидатами для ЧКВ, рекомендовано прасугрел у навантажувальній дозі 60 мг і підтримувальній – 10 мг/добу або для пацієнтів віком ≥75 років чи з масою тіла <60 кг – 5 мг/добу (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Тикагрелор застосовують незалежно від стратегії лікування (інвазивного чи консервативного) у навантажувальній дозі 180 мг і підтримувальній – 90 мг двічі на добу (клас рекомендації I, рівень доказовості B). Лікування клопідогрелем перорально в навантажувальній дозі 300-600 мг та підтримувальній – 75 мг/добу є доцільним, якщо прасугрел або тикагрелор недоступні, не переносяться або протипоказані (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Aragi et al., 2015; Gimbel et al., 2020).

Для осіб із ГКС, які перенесли ЧКВ, слід розглянути застосування прасугрелу, на відміну від тикагрелору, у межах ПАТТ. За доступними даними, стратегія ПАТТ із прасугрелем порівняно з тикагрелором значно знижувала частоту загальної кінцевої точки (смерть, ІМ чи інсульт без збільшення кількості кровотеч) (Schurpke et al., 2019).

Інгібітор протонної помпи в поєднанні з ПАТТ доцільно застосовувати особам із ГКС та високим ризиком шлунково-кишкової кровотечі (клас рекомендації I, рівень доказовості A). Якщо пацієнти з ГКС припиняють отримувати ПАТТ

перед виконанням аортокоронарного шунтування (АКШ), рекомендовано відновити ПАТТ після операції щонайменше на період протягом 12 місяців (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

У пацієнтів із підозрою на STEMI, які є кандидатами для первинного ЧКВ, можна розглянути попереднє лікування інгібітором P2Y<sub>12</sub>-рецепторів. Своєю чергою, у хворих на NSTEMI-ACS, у яких анатомія КА невідома та заплановане раннє інвазивне втручання (<24 год), не рекомендована рутинна попередня терапія інгібітором P2Y<sub>12</sub>-рецепторів (клас рекомендації III, рівень доказовості A) (Montalescot et al., 2014).

Наразі бракує переконливих доказів додаткової користі внаслідок рутинного застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів (ІІb/ІІІa) в осіб із ГКС, яким призначено коронарографію (клас рекомендації III, рівень доказовості A). Проте їх застосування можна розглянути під час надання екстреної допомоги, якщо немає рефлюксу або тромботичних ускладнень під час ЧКВ. Іншою потенційною причиною призначення цих препаратів є ЧКВ високого ризику в пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори P2Y<sub>12</sub>-рецепторів (Neumann et al., 2019).

Антитромботичне лікування є обов'язковим для пацієнтів із ГКС після ревааскуляризації на відміну від антикоагулянтної терапії, що не є критичною для переважної більшості хворих (у яких немає показання для довгострокового застосування пероральних антикоагулянтів). Рекомендації з антитромботичної терапії в осіб із ГКС без показань до застосування пероральних антикоагулянтів подано на рисунку 1.

## Призначення антикоагулянтів

Антикоагулянтна терапія є стратегією початкового лікування ГКС перипроцедурного

ведення пацієнтів, у яких застосовують інвазивні втручання. Парентеральна антикоагулянтна терапія рекомендована всім пацієнтам із ГКС, щойно встановлено діагноз (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Eikelboom et al., 2000).

У хворих, які перенесли ЧКВ, слід використовувати рутинне болюсне введення нефракціонованого гепарину (НФГ) в/в у дозуванні 70-100 МО/кг під час ЧКВ із поправкою на вагу (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Проте загалом у разі ГКС необхідно уникати перехресного застосування антикоагулянтів (особливо НФГ і низькомолекулярного гепарину), за винятком додавання НФГ до фондапаринуксу в пацієнтів із NSTEMI-ACS, які є кандидатами для проведення ЧКВ після періоду лікування фондапаринуксом (Ferguson et al., 2004; Cohen et al., 2006).

Доцільно наголосити, що антикоагулянтну терапію зазвичай припиняють відразу після ЧКВ, за винятком особливих клінічних ситуацій, як-от підтверджена наявність аневризми лівого шлуночка (ЛШ) з утворенням тромбу або фібриляція передсердь (ФП), що потребує призначення антикоагулянтів.

Фондапаринукс не варто призначати особам зі STEMI, які перенесли первинне ЧКВ (клас рекомендації III, рівень доказовості B). Пацієнтам із NSTEMI-ACS, у яких не заплановано ранню інвазивну ангіографію (протягом 24 год), фондапаринукс не рекомендований (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Тривалу пероральну антикоагулянтну терапію, рекомендовану певній категорії хворих, які перенесли ЧКВ, слід продовжувати під час інвазивних процедур. Переривання довгострокового застосування пероральних антикоагулянтів і перехід на парентеральні може призвести до збільшення кількості тромбоемболічних епізодів і кровотеч (Lip et al., 2014; Ruiz-Nodar et al., 2008).

## Поєднання антиагрегантів і пероральних антикоагулянтів

Для пацієнтів із ФП та балом за шкалою оцінювання ризику інсульту й системної тромбоемболії при ФП (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) ≥1 у чоловіків та ≥2 у жінок для профілактики інсульту доцільною стратегією є ПАТТ із застосуванням перорального антикоагулянту, що не є антагоністом вітаміну К (ПОАК), у рекомендованій дозі та перорального антиагреганту (бажано клопідогрелю) протягом 12 міс. через тиждень потрійної антитромботичної терапії після ГКС (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Lopes et al., 2019; Gargiulo et al., 2019).

Під час ЧКВ слід болюсно вводити НФГ за будь-якої з наступних обставин:

- якщо хворі отримують ПОАК;
- якщо в пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К, міжнародне нормалізоване відношення становить <2,5 (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Beuger-Westendorf et al., 2014).

Застосування тикагрелору або прасугрелу як частини потрійної антитромботичної терапії не рекомендоване (клас рекомендації III, рівень доказовості C).

Рекомендації з антитромботичної терапії у пацієнтів із ГКС і показаннями до застосування пероральних антикоагулянтів наведено на рисунку 2.

## Альтернативні схеми антитромботичної терапії

У пацієнтів із ГКС, які отримують пероральний антикоагулянт, рекомендовано припинити застосування антиагрегантів через 12 місяців (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Деескалація антитромботичної терапії у перші 30 днів після ГКС не є доцільною (клас рекомендації III, рівень доказовості B).

Таблиця 3. Режим дозування препаратів, застосовуваних у межах антитромботичної терапії в пацієнтів із ГКС

Антитромботична терапія	
Ацетилсаліцилова кислота	Початкова НД – 150-300 мг перорально або 75-250 мг в/в, якщо пероральний спосіб неможливий, далі ПД – 75-100 мг/добу; у пацієнтів із ХХН немає потреби в спеціальному коригуванні дози
Інгібітори P2Y <sub>12</sub> -рецепторів (перорально або в/в)	
Клопідогрель	НД – 300-600 мг перорально, потім ПД – 75 мг/добу; у пацієнтів із ХХН немає потреби в спеціальному коригуванні дози Під час фібринолізу початкова доза становить 300 мг (75 мг для пацієнтів віком >75 років)
Прасугрел	НД – 60 мг перорально, потім ПД – 10 мг/добу. Для пацієнтів із масою тіла <60 кг ПД становить 5 мг/добу. У хворих віком ≥75 років препарат слід застосовувати з обережністю, але ПД 5 мг/добу є доцільною, якщо лікування вважають необхідним. В осіб із ХХН немає потреби в спеціальному коригуванні дози Перенесений інсульт є протипоказанням
Тикагрелор	НД – 180 мг перорально, потім ПД – 90 мг двічі на добу; у пацієнтів із ХХН немає потреби в спеціальному коригуванні дози
Кангрелор	Болюс – 30 мкг/кг в/в із подальшою інфузією 4 мкг/кг/хв упродовж щонайменше 2 год або під час процедури (залежно від того, що довше) У разі переходу з кангрелору на тієнопіридин останній слід вводити у НД (клопідогрель – 600 мг, прасугрел – 60 мг) відразу після відміни кангрелору; щоб уникнути потенційної медикаментозної взаємодії, прасугрел також можна вводити за 30 хв до припинення інфузії кангрелору. Тикагрелор (НД – 180 мг) слід використовувати під час ЧКВ, аби мінімізувати потенційний розрив в інгібуванні тромбоцитів під час перехідної фази
Інгібітори глікопротеїнових рецепторів (ІІb/ІІІa)	
Ептифібатид	Подвійний болюс – 180 мкг/кг в/в (з інтервалом 10 хв) із подальшою інфузією 2,0 мкг/кг/хв до 18 год У разі КК 30-50 мл/хв: перша НД – 180 мкг/кг в/в болюсно (максимальна – 22,6 мг); інфузія ПД – 1 мкг/кг/хв (максимальна – 7,5 мг/год). Друга НД (при ЧКВ) – 180 мкг/кг в/в болюсно (максимальна – 22,6 мг) через 10 хв після першого болюсу Протипоказано пацієнтам із термінальною стадією ниркової недостатності та перенесеним внутрішньомозковим крововиливом, ішемічним інсультом протягом 30 днів, фібринолізом або кількістю тромбоцитів <100 000/мм <sup>3</sup>
Тирофібан	Болюс – 25 мкг/кг в/в упродовж 3 хв із подальшою інфузією 0,15 мкг/кг/хв до 18 год Якщо КК ≤60 мл/хв: НД – 25 мкг/кг в/в упродовж 5 хв; інфузія ПД – 0,075 мкг/кг/хв упродовж 18 год Протипоказано пацієнтам із перенесеним внутрішньомозковим крововиливом, ішемічним інсультом протягом 30 днів, фібринолізом або кількістю тромбоцитів <100 000/мм <sup>3</sup>
Антикоагулянтна терапія	
Нефракціонований гепарин	Початкове лікування: в/в болюсно по 70-100 ОД/кг із подальшою в/в інфузією з титруванням дози до досягнення АЧТЧ 60-80 с Під час ЧКВ: 70-100 ОД/кг в/в болюсно або відповідно до АЧЗК у разі попереднього лікування НФГ
Еноксапарин	Початкове лікування: 1 мг/кг двічі на добу п/ш протягом принаймні 2 днів і продовжувати до клінічної стабілізації. Якщо КК 30 мл/хв, дозу слід зменшити до 1 мг/кг/добу Під час ЧКВ: якщо останню дозу препарату було введено <8 год до роздування балона, для пацієнтів, яким виконували ЧКВ, додаткове дозування не потрібне. Якщо востаннє його застосовували п/ш >8 год до роздування балона, слід ввести 0,3 мг/кг еноксапарину натрію в/в болюсно
Бівалірудин	Під час первинного ЧКВ: 0,75 мг/кг в/в болюсно з подальшою в/в інфузією у дозі 1,75 мг/кг/год протягом 4 год після процедури У пацієнтів із КК <30 мл/хв підтримувальну інфузію слід зменшити до 1 мг/кг/год
Фондапаринукс	Початкове лікування: 2,5 мг/добу п/ш Під час ЧКВ: одноразовий болюс НФГ Уникайте призначення препарату, якщо КК <20 мл/хв
Примітки: НД – навантажувальна доза, ПД – підтримувальна доза, ХХН – хронічна хвороба нирок, в/в – внутрішньовенно, п/ш – підшкірно, КК – кліренс креатиніну, АЧТЧ – активований частковий тромбластиновий час, АЧЗК – активований час згортання крові.	



**Лікування фібринолітиками**

Якщо фібриноліз є оптимальною стратегією реперфузії, слід розпочати його на догоспітальному етапі якомога швидше після встановлення діагнозу (цільовий час до літичної терапії становить <10 хв) (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Bonney et al., 2009).

За фібринолізу варто віддавати перевагу фібрин-специфічним засобам, як-от тенектеплаза, альтеплаза або ретеплаза (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (ASSENT-2 Investigators, 1999).

У разі, якщо разом із фібринолітичною терапією пацієнту необхідне застосування антиагрегантів, рекомендовано призначити АСК і клопідогрель (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Sabatine et al., 2005).

Свою чергою, антикоагулянти призначають хворим, які перебувають на фібринолізі, до ревазуляризації (якщо її показано) або під час перебування у стаціонарі (до 8 днів) (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Wallentin et al., 2003; Giraldez et al., 2008).

Еноксапарин в/в із подальшим введенням підшкірно є антикоагулянтом вибору (клас рекомендації I, рівень доказовості A). Якщо еноксапарин недоступний, доцільно використовувати НФГ в/в болюсно з поправкою на вагу з наступною інфузією (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Antman et al., 2002).

**Ведення хворих на ГКС із нестабільним станом****Зупинка серця**

Більшість випадків зупинки серця у дорослих пацієнтів пов'язана з обструктивною ішемічною хворобою серця, своєю чергою, ГКС може бути диференційним діагнозом (Vugne et al., 2008).

ГКС є найпоширенішою причиною позагоспітальної зупинки серця (Patterson et al., 2018; Kroupa et al., 2017).

Первинну ЧКВ рекомендовано виконувати особам із реанімованою зупинкою серця та стійким підйомом сегмента ST (або еквівалентами) за даними ЕКГ (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Garot et al., 2007).

Контроль температури (тобто безперервний моніторинг внутрішньої температури та активну профілактику лихоманки) слід здійснювати після позагоспітальної або госпітальної зупинки серця у дорослих хворих, які не відповідають на лікування після відновлення спонтанного кровообігу (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Dankiewicz et al., 2021).

Не варто виконувати рутинну невідкладну ангіографію після реанімаційної зупинки серця у гемодинамічно стабільних пацієнтів без стійкого підйому сегмента ST (або його еквівалентів) (клас рекомендації III, рівень доказовості A) (Desch et al., 2021; Nauw-Berlemont et al., 2022).

Оцінювання неврологічного прогнозу (не раніше ніж через 72 год після госпіталізації) необхідно виконувати в усіх пацієнтів, які перебувають у комі після зупинки серця.

**Кардіогенний шок**

Ранню ревазуляризацію за допомогою ЧКВ або АКШ виконують в осіб із гострим ІМ, ускладненим КШ (Hochman et al., 2006). Так, пацієнтам із КШ як негативним проявом ГКС рекомендовано якнайшвидше здійснити коронарографію та ЧКВ на ІПА (за наявності показань) (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Thiele et al., 2017). Невідкладне АКШ є доцільним, якщо ЧКВ на ІПА неможливе / неуспішне (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

У разі гемодинамічної нестабільності слід призначити екстрене хірургічне / катетерне лікування механічних ускладнень ГКС на підставі обговорення кардіологічною командою (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (White et al., 2005).

Рутинне використання внутрішньо-аортального балонного насоса в осіб із ГКС із КШ та без механічних ускладнень не рекомендовано (клас рекомендації III, рівень доказовості B) (Unverzagt et al., 2015).

**Лікування пацієнтів із багатосудинним ураженням КА**

Близько половини пацієнтів із ГКС мають багатосудинне ураження КА (Secemsky et al.,

2021). Лікування ушкодження, не пов'язаного з ІПА, залежить від клінічної ситуації. Стратегія ревазуляризації, як-от ЧКВ на ІПА, ЧКВ/АКШ за багатосудинного ураження КА, має ґрунтуватися на клінічному статусі пацієнта та супутніх захворюваннях, а також складності патології (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Sabatine et al., 2021; Head et al., 2018).

В осіб із ГКС та КШ, які мають багатосудинне ушкодження КА, процедура індексної передбачає виконання ЧКВ лише на ІПА (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Thiele et al., 2018).

За багатосудинного ураження у гемодинамічно стабільних пацієнтів зі STEMI, які перенесли первинне ЧКВ, рекомендовано виконувати повну ревазуляризацію під час процедури індексного ЧКВ або протягом 45 днів (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Smits et al., 2017; Mehta et al., 2019). ЧКВ на ІПА має базуватися на тяжкості стану за даними ангіографії (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Puymirat et al., 2021).

**Менеджмент осіб з ІМ без обструктивного ураження КА**

ІМ без обструктивного ураження КА (MINOCA) спостерігають у пацієнтів із симптомами ГКС, підвищенням рівня тропоніну та наявністю необструктивних КА за даними коронарографії (Pasupathy et al., 2015). MINOCA охоплює різномірну групу основних причин (як коронарну, так і некоронарну патологію), причому останні передбачають кардіальні та екстракардіальні порушення (Matta et al., 2022; Pargaonkar et al., 2021).

Пацієнтам із попереднім діагнозом MINOCA рекомендовано провести магнітно-резонансну томографію серця після інвазивної ангіографії, якщо остаточний діагноз неясний (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Reynolds et al., 2021).

Варто зауважити, що під час ведення хворих із підозрою на MINOCA важливо дотримуватися діагностичного алгоритму для визначення основного остаточного діагнозу (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Лікування MINOCA слід призначити відповідно до остаточно встановленого основного діагнозу на основі рекомендацій щодо конкретного захворювання (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Cerrato et al., 2021).

**Терапія пацієнтів із пов'язаними з ГКС ускладненнями****Фібриляція передсердь**

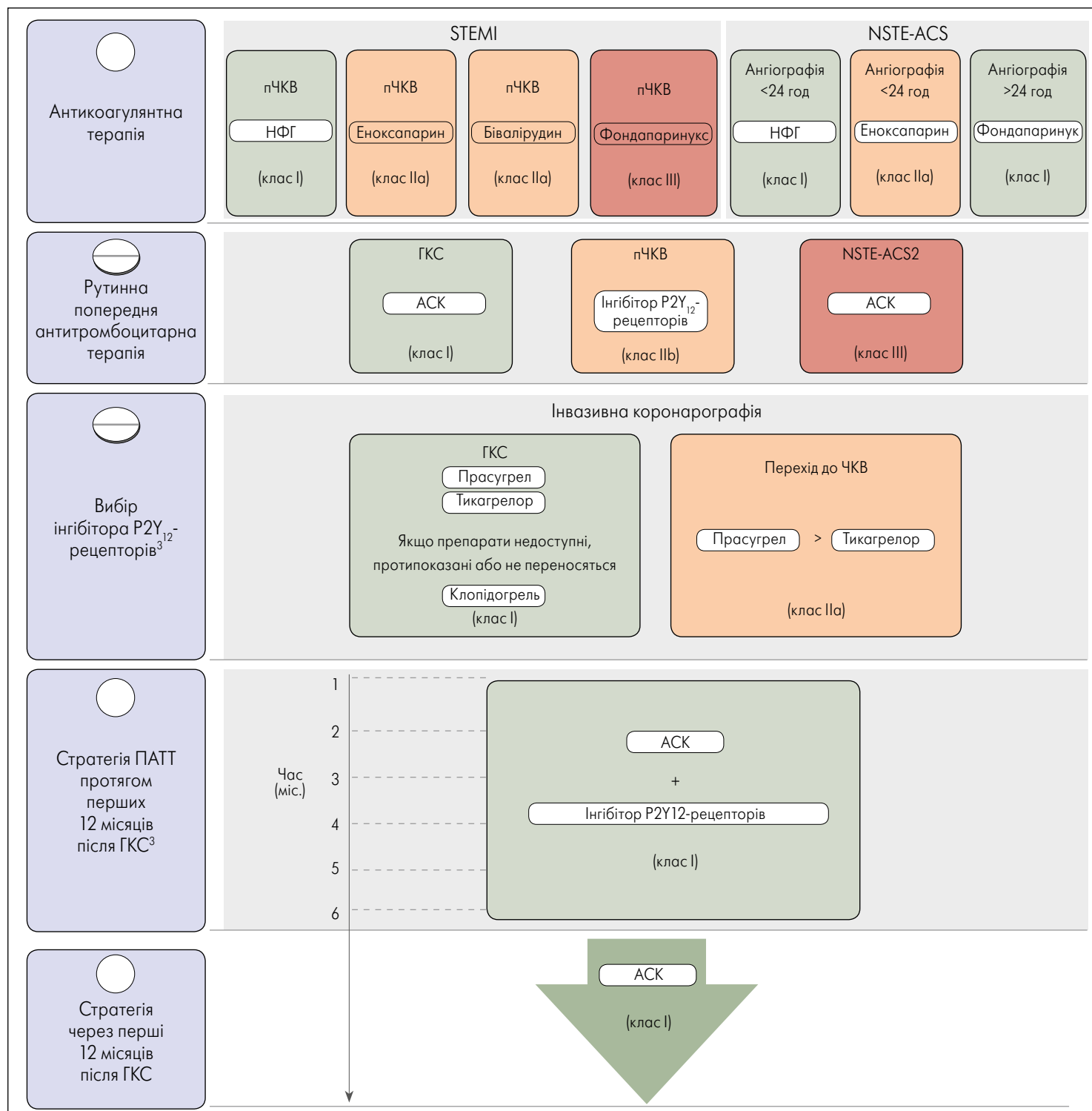
ФП є найчастішою надшлуночковою аритмією у пацієнтів із ГКС. Хворі на ГКС і ФП мають більше супутніх захворювань порівняно з такими без ФП і вищий ризик ускладнень (Reynolds et al., 2021).

Застосування β-блокаторів в/в рекомендоване пацієнтам із ГКС, які потребують контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) без гострої СН або артеріальної гіпотензії (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Segal et al., 2000).

Свою чергою, введення аміодарону в/в є доцільним за потреби моніторингу ЧСС, наявності гострої СН і відсутності гіпотонії у таких хворих (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Hou et al., 1995).

Невідкладну електричну кардіоверсію виконують в осіб із ГКС і гемодинамічною нестабільністю, а також у випадках, коли неможливо швидко досягти адекватного контролю ЧСС за допомогою фармакологічних засобів (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Застосування аміодарону в/в рекомендовано для полегшення електричної кардіоверсії та/або зниження ризику раннього рецидиву ФП після процедури в нестабільних пацієнтів із нещодавно виниклою ФП (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Hofmann et al., 2004).



**Рис. 1. Схеми антитромботичної терапії у пацієнтів із ГКС без показань до застосування пероральних антикоагулянтів**

Примітки:<sup>1</sup> Рекомендовано віддавати перевагу фондапарину (плюс один болюс НФГ під час ЧКВ) перед еноксапарином і особі із NSTEMI-ACS за фармакотерапії або наявності обмежень для переведення пацієнта на ЧКВ протягом 24 год після появи симптомів.<sup>2</sup> Не рекомендовано попереднє рутинне лікування інгібітором P2Y<sub>12</sub>-рецепторів у хворих на NSTEMI-ACS із невідомою анатомією КА та запланованим раннім інвазивним втручанням (<24 год); однак таку терапію можна розглянути для пацієнтів із NSTEMI-ACS без запланованого раннього інвазивного втручання (<24 год) та високого ризику кровотеч.<sup>3</sup> Клопідогрель рекомендовано приймати впродовж 12 міс. ПАТТ, якщо прасугрел і тикагрелор недоступні, не переносяться або протипоказані, і можна розглянути для призначення пацієнтам старшого віку з ГКС (зазвичай >70-80 років).



# Фіксовані комбінації як стратегічний напрям сучасної антигіпертензивної терапії

До 2018 р. рекомендації Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) здебільшого зосереджувалися на поетапному підході до лікування артеріальної гіпертензії (АГ), починаючи з низки різних варіантів монотерапії, із послідовним додаванням інших препаратів, доки не вдавалося досягти контролю артеріального тиску (АТ). Розпочинати лікування з комбінації двох препаратів було запропоновано лише в пацієнтів зі значним підвищенням АТ і/або високим / дуже високим серцево-судинним ризиком. Попри попередню антигіпертензивну терапію, пацієнти не досягали цільового рівня АТ. Вочевидь, така стратегія поетапного лікування була недостатньо ефективною, що потребувало розроблення іншого підходу до лікування пацієнтів з АГ.

## Обґрунтування початкової комбінованої терапії двома препаратами в сучасних рекомендаціях

Відповідно до результатів численних досліджень, більшість пацієнтів з АГ потребуватимуть комбінованої терапії. Як зазначають дослідники, початкова комбінована терапія ефективніше знижує АТ, ніж монотерапія, і справді, навіть такий підхід із застосуванням низьких доз зазвичай ефективніший, ніж лікування окремими антигіпертензивними препаратами у максимальних переносимих дозах. Результати метааналізу 42 досліджень (n=10 968) засвідчили, що комбінація двох препаратів забезпечувала адитивний ефект щодо зниження АТ (100% додаткове зниження АТ на 100%), що було майже в п'ять разів більше, ніж подвоєння дози монотерапії (додаткове зниження АТ лише на 22%) (Salam et al., 2020).

По-перше, комбінація препаратів, спрямованих на численні механізми АГ, зменшує гетерогенність відповіді АТ на початкове лікування та забезпечує потужніший ефект «доза-відповідь», ніж той, що його спостерігають у разі збільшення дозувань препаратів монотерапії. Фіксована комбінація є безпечною і добре переноситься, без або із незначним підвищенням ризику епізодів гіпотензії, навіть якщо її застосовують у пацієнтів із гіпертензією I-го ступеня.

По-друге, дані проведених спостережень підтверджують, що час, необхідний для досягнення контролю АТ, є важливим чинником, який визначає клінічні результати, особливо у пацієнтів із високим ризиком. Зокрема, початкова комбінація двох антигіпертензивних препаратів пов'язана зі швидшим зниженням АТ порівняно з монотерапією, а отже, зі швидшим досягненням цільового його рівня (<130/80 мм рт. ст.) та меншим ризиком (Xu et al., 2015).

По-третє, за даними більш загальної популяції пацієнтів з АГ, порівняно з особами, які отримували початкову монотерапію, ті, хто розпочав лікування з комбінації двох препаратів, частіше досягали контролю АТ (Egan et al., 2012).

Імовірно, це пов'язано з тим, що початкове комбіноване лікування запобігає терапевтичній інерції, а початкова комбінація двох препаратів асоційована з кращою тривалою прихильністю до призначеного режиму лікування (Rea et al., 2018; Parati et al., 2021; Mancía et al., 2014).

Результати інших досліджень за участю великих когорт пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію, підтвердили, що початкове комбіноване лікування допомагає зменшити ризик серцево-судинних подій порівняно з початковою монотерапією з подальшим традиційним поетапним підходом (Gradman et al., 2013; Rea et al., 2021).

В одному з досліджень вдалося проаналізувати дані понад 2200 пацієнтів з АГ, які впродовж року перенесли госпіталізацію з приводу серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також перейшли від початкового комбінованого лікування до монотерапії, або навпаки. За результатами цього дослідження, ризик госпіталізації був значно меншим, коли пацієнти отримували комбіноване лікування, порівняно з монотерапією (Egan et al., 2012).

У рекомендаціях ESH/ESC (2018) автори віддають перевагу використанню двох антигіпертензивних препаратів в одній таблетці, оскільки зменшення кількості таблеток, які потрібно приймати щодня, поліпшує прихильність до лікування та сприяє пришвидшенню досягнення контролю АТ (Williams et al., 2018).

Застосування комбінованої терапії для зниження АТ також схвалено низкою інших рекомендацій, зокрема Національного інституту здоров'я та досконалості Великої Британії (NICE, 2019), пакетом технічних заходів «HEARTS» Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO HEARTS, 2018) та ін. Також цю позицію підтримано в Рекомендаціях з лікування АГ, розроблених робочою групою Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2023) та схвалено Європейською нирковою асоціацією (ERA) та Міжнародним товариством гіпертензії (ISH) (Mancía et al., 2023).

Відповідно до цих настанов, початкова монотерапія рекомендована пацієнтам із дуже високим серцево-судинним ризиком і високим нормальним АТ; дуже старим і слабким особам; із низьким ризиком і гіпертензією I-ї стадії з незначним підвищенням АТ (систолічний АТ (САТ) <150 мм рт. ст. і діастолічний АТ (ДАТ) <95 мм рт. ст. (клас рекомендації I, рівень доказовості С). Водночас ініціація терапії комбінацією двох препаратів рекомендована більшості пацієнтам з АГ (клас рекомендації I, рівень доказовості А). Аналізуючи наявні нині докази та визнаючи потребу в униканні або мінімізуванні чинників, що призводять до поганого контролю АТ у пацієнтів з АГ, автори настанов наголошують на доцільності початку лікування у більшості пацієнтів із комбінацією двох препаратів в одній таблетці для досягнення швидкого, ефективного та передбачуваного контролю АТ (Mancía et al., 2023).

## Вибір комбінації препаратів для початку лікування артеріальної гіпертензії

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2023), ефективно знижують АТ та ризик кардіоваскулярних подій, за даними рандомізованих клінічних досліджень (РКД), п'ять класів антигіпертензивних препаратів:

- 1) інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ);
  - 2) блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА);
  - 3) бета-блокатори (ББ);
  - 4) блокатори кальцієвих каналів (БКК);
  - 5) тiazидні / тiazидоподібні діуретики.
- Ці препарати та їх комбінації рекомендовано як основні стратегії антигіпертензивного лікування (клас рекомендації I, рівень доказовості А) (Mancía et al., 2023).

Грунтуючись на результатах сучасних РКД, нещодавніх метааналізів і доказів ефективності зниження АТ, усі п'ять основних класів препаратів теоретично можна поєднувати один з одним, за винятком ІАПФ та БРА. Отже, відповідно до сучасних рекомендацій (ESH, 2023), найдєвішшою комбінацією двох антигіпертензивних препаратів має бути блокатор РААС із БКК (або тiazидним / тiazидоподібним діуретиком) (клас рекомендації I, рівень доказовості А).

За даними РКД, комбінована терапія двома препаратами контролюватиме АТ приблизно у двох третин пацієнтів. Для пацієнтів, у яких не вдається досягти цільового рівня АТ завдяки комбінованій терапії з двох препаратів, варіантом може бути використання іншої комбінації двох препаратів або, як пропонується в рекомендаціях ISH (2020), застосовувати ту саму комбінацію у вищих дозах.

Натепер настанови ESH/ESC (2023) не рекомендують починати лікування з комбінації трьох препаратів через ризик зниження АТ занадто швидко та/або надмірно, особливо у літніх пацієнтів.

Сьогодні на фармацевтичному ринку широко доступні комбінації двох препаратів в одній таблетці або капсулі та в різних дозах, що полегшує гнучке призначення та титрування від нижчих до вищих дозувань лікарського засобу.

Варто зауважити, що наявними є і клінічно сприятливі взаємодії між основними антигіпертензивними препаратами, найважливіший із яких – їхній адитивний ефект щодо зниження АТ. Так, однією з таких клінічно сприятливих взаємодій є комбінація ІАПФ та БКК, яку вже багато років успішно застосовують в антигіпертензивній терапії.

Комбінація ІАПФ і БКК забезпечує не лише виразний антигіпертензивний, але й інші плейотропні ефекти (перші чинять ренопротективну дію та позитивний вплив на великі судини, другі – антиішемічну та антиатерогенну дію). БКК притаманний помірний діуретичний ефект, підвищення активності симпатичної нервової системи та РААС. ІАПФ зменшують ці ефекти, запобігаючи набрякам (побічний вплив дигідропіридинів БКК).

Обидва класи лікарських засобів є метаболічно нейтральними та не спричиняють небажаних явищ із боку центральної нервової системи. Потужну доказову дозу має комбінація представника класу ІАПФ раміприлу та представника БКК амлодипіну, що сприяє досягненню цільового АТ у пацієнтів з АГ (Simonyi et al., 2016).

## Раміприл

Як відомо, ІАПФ належать до найпоширеніших класів антигіпертензивних препаратів. Через їх більш ранню доступність, а отже, і ранню оцінку порівняно з плацебо, знання про ІАПФ ґрунтуються на великій кількості даних РКД, особливо в популяції пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), ішемічною хворобою серця (ІХС) і високим серцево-судинним ризиком, у якій продемонстровано значні переваги цього класу препаратів (Savarese et al., 2013; Burnett et al., 2017).

Раміприл – пероральний несольфгідрилний ІАПФ, який діє на РААС, зменшуючи вазопресорну активність, секретію альдостерону та розпад брадикініну. Препарат добре переноситься та є ефективним у лікуванні пацієнтів віком >55 років, а також осіб із цукровим діабетом (ЦД), захворюваннями периферичних артерій, нирковою недостатністю з високим ризиком розвитку серцево-судинних подій, забезпечуючи значне зменшення ризику інфаркту міокарда (ІМ), інсульту та серцево-судинної смерті.

Дані фундаментальних досліджень із вивчення антигіпертензивної ефективності та безпеки застосування раміприлу у хворих на АГ легкого та середнього ступенів тяжкості підтвердили переваги призначення раміприлу в пацієнтів з АГ, СН, захворюваннями нирок та діабетичною нефропатією (Sirenko and Rekovets, 2017).

На додаток до зміни способу життя, раміприл слід розглядати як важливий засіб терапії АГ та профілактики серцево-судинних наслідків у пацієнтів високого ризику (Anderson et al., 2006).

Тривалий період напіввиведення препарату дає змогу застосовувати його раз на добу. Зазвичай при АГ раміприл приймають у діапазоні доз 5-10 мг (Mills, 1992). Максимальний ефект після одноразового перорального застосування зазвичай досягається через 3-6 год. Антигіпертензивний ефект зберігається протягом 24 год.

## Амлодипін

БКК являють собою гетерогенний клас препаратів, які можна розділити на судинно-селективні дигідропіридини (ДГП) та недигідропіридинові БКК (неДГП-БКК). Нині БКК широко використовують для лікування АГ, особливо ефективними вони є в пацієнтів похилого віку. Зокрема, ДГП-БКК та неДГП-БКК вирізняються профілем переносимості та побічними ефектами. У більшості РКД, у яких було продемонстровано переваги застосування БКК, використовували ДГП-БКК, переважно амлодипін (Thomopoulos et al., 2015).

Амлодипін діє через блокування вольтаж-залежних кальцієвих каналів L-типу, пригнічуючи в такий спосіб початковий приплив кальцію. Вказаний препарат знижує АТ завдяки розслабленню гладенької мускулатури та розширенню судин.

Порівняно з ніфедипіном та іншими засобами класу дигідропіридинів, амлодипін має найдовший період напіввиведення – від 30 до 50 год (Bulsara, 2023). Власне, перевагою такого тривалого періоду напіврозпаду є можливість застосування препарату раз на добу. Препарат доступний у вигляді амлодипіну безилату, який було схвалено FDA (1987) і для використання у пацієнтів з АГ та ІХС. Для амлодипіну характерна висока ефективність і сприятливий профіль безпеки на додаток до переконливих доказів у великих РКД щодо зменшення ризику серцево-судинних подій, що дає підстави вважати його антигіпертензивним засобом першого ряду.

Рекомендована початкова доза амлодипіну становить 5 мг із максимальним добовим дозуванням 10 мг. Для пацієнтів літнього віку та осіб із печінковою недостатністю рекомендована початкова доза – 2,5 мг. Амлодипін вирізняється поступовим початком дії, а отже, не спричинює значної рефлекторної нейроендокринної активації.

Препарат має високу біодоступність, яка коливається від 60 до 80%; він зазнає метаболізму в печінці, при цьому його виведення дещо порушується в разі цирозу печінки, але не накопичується за нирковою недостатністю. У разі припинення приймання амлодипіну АТ зазвичай повертається до вихідного рівня впродовж тижня без будь-якого небезпечного рикошетного підвищення АТ (Fares et al., 2016).

## Раміприл / амлодипін проти амлодипіну

У 18-тижневому проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (ATAR, 2008) порівнювали ефективність і переносимість фіксованої комбінації



раміприлу / амлодипіну з монотерапією амлодипіном. Дослідження охоплювало пацієнтів з есенціальною гіпертензією I або 2-ї стадії, які отримували раміприл (2,5 мг) / амлодипін (2,5 мг) або амлодипін (2,5 мг), потім дози титрували залежно від вихідного рівня АТ до: раміприл (5 мг) / амлодипін (5 мг), раміприл (10 мг) / амлодипін (10 мг), а також амлодипін (5 і 10 мг відповідно). Комбіновану терапію пацієнти переносили добре. Середні зміни САТ та ДАТ, які визначали за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу, а також офісного моніторингу, були значно більшими в пацієнтів, що отримували комбінацію раміприлу / амлодипіну з фіксованою дозою, ніж у тих, хто приймав монотерапію амлодипіном (Miranda et al., 2008).

### Переваги комбінації раміприлу / амлодипіну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом

В дослідженні RAMONA (2013) вивчали ефективність і безпеку комбінації фіксованих доз раміприлу й амлодипіну в пацієнтів з АГ (n=6423), які отримували попереднє лікування та мали легку або помірну гіпертензію та за якої не вдалося досягти цільового АТ, попри попередню антигіпертензивну терапію (Tomcsányi, 2013).

У цьому відкритому проспективному дослідженні середній АТ (початковий – 157/91 мм рт. ст.) наприкінці дослідження знизився на 26,4/11,8 мм рт. ст. За лікування фіксованою комбінацією раміприлу / амлодипіну цільового АТ досягли 52,4% пацієнтів (<140/85 мм рт. ст.).

Оскільки ЦД асоціюється з високим серцево-судинним ризиком, ефективний і метаболічно нейтральний контроль АТ є особливо важливим для цієї групи пацієнтів. Зокрема, ефективність і безпеку комбінації фіксованих доз раміприлу та амлодипіну вивчали у дослідженні RAMONA у підгрупі пацієнтів із АГ і ЦД (Simonyi et al., 2016).

Грунтуючись на отриманих результатах дослідження RAMONA, було проаналізовано дані пацієнтів віком >18 років із ЦД та легкою або помірною АГ, які не досягли цільового АТ за допомогою попередньої антигіпертензивної терапії. Дослідники оцінювали переносимість комбінованої антигіпертензивної терапії та вплив комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну на метаболічні параметри. Протягом чотирьох місяців спостереження пацієнти отримували фіксовану комбінацію доз раміприлу / амлодипіну (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг або 10/10 мг відповідно) із можливим необхідним титруванням дози за рішенням лікаря під час трьох візитів (1-й день – візит 1; 1-й місяць – візит 2; 4-й місяць – візит 3) (табл. 1).

Цільовий АТ для хворих на ЦД становив <140/85 мм рт. ст. Рівні АТ визначали під час усіх візитів за допомогою дворазового вимірювання з інтервалом 2 хвилини. Крім того, під час візитів 1 і 3 виконували лабораторні аналізи, зокрема загальний аналіз крові, перевірка функції нирок, визначення рівнів електролітів, глюкози в крові, холестерину в сироватці крові, сечової кислоти, тригліцеридів, дослідження функції печінки, визначення рівнів креатинінази та аналіз середньої порції сечі.

Завершили дослідження 6423 пацієнти, серед яких 1276 (19,9%) осіб хворіли на ЦД 2-го типу. Середній вік хворих на ЦД становив 64,2 ± 10,0 років; 707 (55,4%) пацієнтів – чоловіки. Під час візиту 3 (первинна кінцева точка) цільового АТ досягли 891 (69,8%) пацієнт із ЦД. Середній АТ знизився зі 157,5/91,3±9,6 / 7,6 мм рт. ст. (візит 1) до 130,9 / 79,6±7,4 / 5,8 мм рт. ст. (візит 3) (табл. 2).

Щодо вторинної кінцевої точки дослідження, то рівень загального холестерину знизився з 5,50±1,13 ммоль/л (візит 1) до 5,20±0,95 ммоль/л (p=0,000); рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності – із 3,20±0,93 ммоль/л

Таблиця 1. Дози раміприлу / амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації за трьома візитами, n (%)

Раміприл / амлодипін	Візит 1	Візит 2	Візит 3
5/5 мг	502 (39,3)	372 (29,2)	358 (28,1)
5/10 мг	72 (5,6)	67 (5,3)	66 (5,2)
10/5 мг	338 (26,5)	381 (29,9)	374 (29,3)
10/10 мг	364 (28,5)	456 (35,7)	478 (37,5)

Таблиця 2. Дози раміприлу / амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації у пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ (візит 2 і 3), n (%)

Раміприл / амлодипін	Візит 2	Візит 3	p
Усі дози	412 (32,3)	891 (69,8)	p<0,0001
5/5 мг	150 (11,8)	278 (21,8)	p<0,0001
5/10 мг	23 (1,8)	44 (3,4)	p<0,0001
10/5 мг	120 (9,4)	261 (20,5)	p<0,0001
10/10 мг	119 (9,3)	308 (24,1)	p<0,0001

до 3,00±0,77 ммоль/л (p=0,000); тригліцеридів – із 2,20±1,14 ммоль/л до 2,00±1,97 ммоль/л (p=0,000), тоді як холестерину ліпопротеїнів високої щільності підвищився з 1,30±0,42 до 1,35±0,30 ммоль/л (p=0,001) до завершення 4-го місяця (візит 3). Рівень глюкози в крові натще у хворих на АГ і ЦД знизився із 7,20±1,88 ммоль/л до 6,70±1,38 ммоль/л (p=0,000), тоді як рівень глікованого гемоглобіну – із 7,90±1,78% до 7,60±1,83% (p=0,000). Переносилися різні комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну добре і жодних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням препарату, не спостерігали.

У пацієнтів, які раніше вже отримували антигіпертензивну терапію, але не змогли досягти цільового АТ, лікування фіксованими комбінаціями раміприлу / амлодипіну сприяло середньому зниженню АТ на 26,6/1,7 мм рт. ст. При цьому значне зниження АТ фіксували вже за місяць після переходу на фіксовану комбінацію раміприлу / амлодипіну. Це було дуже важливо, оскільки частота відповіді протягом 1-го місяця є прогностичною щодо ризику довготермінових серцево-судинних подій і виживання пацієнтів із ЦД та АГ (Kikuya et al., 2000). Отже, комбінація фіксованих доз раміприлу / амлодипіну є ефективною у пацієнтів із ЦД та АГ, у яких раніше не вдалося досягти цільового АТ.

### Моніторинг ефективності комбінації раміприлу й амлодипіну за метаболічного синдрому

У неінтервенційному дослідженні RAMSES (2016) вивчали ефективність та безпеку фіксованої комбінації доз раміприлу / амлодипіну в пацієнтів із метаболічним синдромом, які страждали на легку або помірно АГ, попри поточне антигіпертензивне лікування (Simonyi, 2016).

Це було відкрите проспективне клінічне обсерваційне дослідження фази IV, яке охоплювало пацієнтів віком >18 років (n=9052) із підтвердженим метаболічним синдромом та легкою або помірною АГ. Комбінацію раміприлу / амлодипіну з фіксованою дозою (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг або 10/10 мг відповідно) призначали або титрували протягом трьох візитів упродовж 6 міс. випробувального періоду. Цільове значення АТ становило <140/90 мм рт. ст. (<140/85 мм рт. ст. у підгрупі пацієнтів із ЦД).

Серед усіх пацієнтів виконали протокол протягом 6 місяців дослідження 63% (5707 учасників). Вік учасників дослідження пацієнтів становив 61,3±11,97 року, чоловіків було 2736 (47,9%), жінок – 2971 (52,1%).

Цільового АТ досягли 74,0% пацієнтів наприкінці 6-го місяця. Показники АТ знизився зі 158,7±8,97 / 91,9±7,30 мм рт. ст. до 131,6±7,73 / 79,8±12,20 мм рт. ст. (p<0,0001). Комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну, застосовані в дослідженні, добре переносилися.

Автори дійшли висновку, що застосування комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну сприяло досягненню цільового АТ у пацієнтів високого ризику з метаболічним синдромом.

### Переваги комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну

Як зазначають дослідники, комбінація фіксованих доз раміприлу / амлодипіну має значні довгострокові переваги щодо подальших серцево-судинних подій. Швидкість досягнення цільового АТ може бути ще вищою за умови подальшого титрування дозувань фіксованої комбінації раміприлу / амлодипіну до максимальної переносимої (10/10 мг), адже в аналізі підгруп дослідження RAMONA лише близько 37,5% пацієнтів використовували максимально переносиму дозу до візиту 3. Оскільки 84,4% пацієнтів у цьому дослідженні мали дисліпідемію, метаболічними ефектами антигіпертензивної терапії раміприлом / амлодипіном також не можна було нехтувати.

Усі показники рівнів ліпідів значно покращилися до 4-го місяця дослідження (візит 3), що також було особливо важливим за антигіпертензивної терапії хворих на ЦД. Крім того, переважно такі зміни відбувалися в метаболізмі вуглеводів, оскільки рівні як глюкози натще, так і глікованого

гемоглобіну знижувалися поступово, проте суттєво (Simonyi et al., 2016).

Комбінація фіксованих доз раміприлу / амлодипіну була ефективною у пацієнтів з АГ та ЦД із високим серцево-судинним ризиком, у яких раніше не вдалося досягти цільового АТ. Доведено, що така терапія має дуже бажані метаболічні ефекти.

### Висновки

Одним з оптимальних засобів вибору у пацієнтів з АГ, особливо за наявності супутніх захворювань (ЦД, дисліпідемія, метаболічний синдром, ХХН та ін.) є препарат **Хартил-АМ** (ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС»), який являє собою фіксовану комбінацію раміприлу й амлодипіну і представлений на фармацевтичному ринку України в різних дозуваннях (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг та 10/10 мг відповідно). Вказаний препарат блокує надходження іонів кальцію через канали L-типу (повільні кальцієві канали) мембран у клітини гладеньких волокон серця та судин, що чинить прямий вплив на гладенькі м'язи судин, сприяючи зниженню АТ та зменшуючи ішемію за стенокардії, споживання енергії та потребу тканин у кисні. Застосування комбінації фіксованих доз раміприлу / амлодипіну в комплексній терапії хворих на АГ поліпшує клінічний перебіг захворювання, зменшує частоту рецидивів гіпертонічних кризів і термінів стабілізації АТ, знижує кількість ускладнень (Заремба та ін., 2018).

Сучасна комбінація ефективних антигіпертензивних засобів, представлених у **Хартил-АМ**, має потужну доказову базу, сприяє швидкому досягненню терапевтичних цілей і поліпшенню клінічних результатів, а також підвищує прихильність до лікування та добре переноситься пацієнтами.

Підготувала **Олександра Демецька**

**Лікування артеріальної гіпертензії та профілактика серцево – судинних захворювань\***

**Хартил®. Показання:** Артеріальна гіпертензія, профілактика серцево-судинних захворювань; зниження серцево-судинної захворюваності та летальності, лікування серцевої недостатності, вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда, лікування захворювання нирок (діабетична та недіабетична нефропатія). **Спосіб застосування та дози.** Хартил® рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетки слід ковтати цілими. Максимальна доза 10 мг на добу. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини. Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності однієї функціонуючої нирки. Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами та ін. **Побічні реакції.** Кашель, гіпотензія та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. **Р.Л. №** UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.

**Хартил® АМ. Показання:** Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Спосіб застосування та дози.** Приймають один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Максимальна добова доза – 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну. **Протипоказання.** Падивлена чутливість до діючих речовин, або до будь-якої допоміжної речовини; одночасне застосування препарату з препаратами, що містять аліскірен, сакубітрілом/валсартаном; виражений двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії однієї нирки; артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани та ін. **Побічні реакції.** Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. **Р.Л. №** UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03.

**\*Інструкції для медичного застосування.**

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

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Контактні дані виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Г. **Тел.:** +38 (044) 496 05 39, **факс:** +38 (044) 496 05 38

**EGIS**



# Німесулід: багатofакторний механізм дії для подолання різних типів болю

**У Сполучених Штатах Америки близько 20% дорослого населення страждають від хронічного болю, що створює значний особистий і суспільний тягар, від якого щороку економіка втрачає до 635 млрд доларів (Dahlhamer et al., 2018; Gaskin et al., 2012). Однією з головних причин хронічного болю є остеоартрит (ОА). Як найпоширеніша форма артриту, ОА нині вражає понад 32,5 млн дорослих американців. У всьому світі близько 240 млн осіб живуть із симптоматичним ОА, і його поширеність зростає зі старінням населення світу (Deshpande et al., 2016; Vos et al., 2020; Allen et al., 2021; Safiri et al., 2020).**

Хронічний біль негативно позначається як на фізичному, так і психічному здоров'ї пацієнтів. За даними досліджень, ОА колінного суглоба значною мірою корелює з поганим психічним здоров'ям і симптомами депресії (Riddle, 2011; Park et al., 2020; Rathbun et al., 2018).

Наразі медичні методи, спрямовані на зміну перебігу захворювання та зменшення болю в разі ОА, ще не досягли бажаних результатів через їх обмежену ефективність і побічні реакції, що викликають серйозне незадоволення серед пацієнтів, які потребують комплексного підходу до лікування.

Ще однією поширеною скаргою серед жінок різного віку є первинна дисменорея (ПД). Для ПД характерними є болісні спазми внизу живота, які виникають незадовго до або на початку менструації без будь-якої тазової патології (Sharghi et al., 2019).

Його дебют відбувається переважно в підлітковому віці, упродовж 6-24 місяців після менархе. Дисменореї притаманний чіткий і циклічний характер, який зазвичай є сильним упродовж першого дня менструації та триває переважно до 72 годин (Proctor et al., 2007).

Попри високу поширеність цієї патології та вплив на повсякденну діяльність, її часто неадекватно лікують і навіть ігнорують, не звертаючись по медичну допомогу. Більшість жінок вважають ПД темою табу, а також сприймають біль як неминучу реакцію на менструацію, із якою слід миритися (Iacovides et al., 2015; Chen et al., 2019). Спираючись на отримані дані низки досліджень і багатofакторний механізм дії, для подолання різних типів болю препаратом вибору другої лінії лікування може стати німесулід (Kress et al., 2016).

Цей лікарський засіб розробила група вчених на чолі з доктором George Moog. Препарат вперше отримав ліцензію і був представлений на фармацевтичному ринку в Італії 1985 р. (в Україні оригінальний німесулід представлено препаратом Німесил®). Нині він доступний у понад 50 країнах світу і посідає п'яте місце з продажу лікарських засобів.

## Переваги застосування німесуліду

Зокрема, 2016 р. було проведено дослідження Н.Г. Kress et al., у якому вчені проаналізували сучасні знання щодо патофізіології та лікування гострого болю та застосування німесуліду як нестероїдного протизапального препарату (НПЗП).

Як зазначають дослідники, до головних переваг німесуліду належать:

- Слабка кумуляція в організмі.

- Селективне пригнічення активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).
- Мультифакторний вплив на запалення.
- Висока активність проти вільних радикалів.
- Антибрадикініновий і антигістамінний ефекти.
- Проникнення в синовіальну рідину.
- Висока шлунково-кишкова безпека (Kress et al., 2016).

## Унікальний багатofакторний механізм дії німесуліду

Переважне інгібування ЦОГ-2 забезпечує протизапальний і знеболювальний ефекти німесуліду.

Крім цього, препарат чинить пригнічувальний вплив на такі процеси, як:

- Агрегація та міграція нейтрофілів.
- Утворення та вивільнення гістаміну.
- Утворення токсичних метаболітів кисню.
- Активність синтази оксиду азоту (NOS).
- Продуктування фактора агрегації тромбоцитів (PAF).
- Синтез матриксних металопротеїназ (ММП).
- Вивільнення цитокинів, зокрема інтерлейкіну-6 (ІЛ-6).

- Синтез і вивільнення речовини Р.
- Транслокація епсилон-протеїнази С у сенсорних нейронах.

Здатність німесуліду діяти на різні медіатори та внутрішньоклітинні шляхи, пов'язані з виникненням болю в разі запального процесу, забезпечує унікальний багатofакторний механізм дії цього НПЗП (рисунок).

Німесулід сьогодні застосовують для лікування різних форм гострого болю при запаленні, наприклад болю у попереку чи скелетно-м'язового болю, післяопераційного або посттравматичного болю, головного болю та нападів мігрені, включно з мезуральною мігренню, первинною дисменореєю та гострим нападом подагри (Kress et al., 2016; Julius et al., 2001; Cashman, 1996; Jiang et al., 2021).

## Хондропротекторні властивості німесуліду

За даними досліджень, німесулід захищає хондроцити від апоптозу (внаслідок оксидативного стресу). Препарат накопичується в суглобах, пригнічує синтез кисню, що призводить до інгібування каспази 3, уповільнення апоптозу та інгібування ІЛ-1 (Kress et al., 2016; Julius et al., 2001; Cashman, 1996; Jiang et al., 2021).

## Дослідження ефективності НПЗП

Метою дослідження Р. Leonenko et al. (2021) було визначення особливості застосування оригінального і генеричних НПЗП у рутинній практиці. Експеримент передбачав дві частини: 1-ша – пілотне опитування лікарів-стоматологів; 2-га – пілотний порівняльний аналіз генеричних і оригінального НПЗП, що містять гранули німесуліду, за допомогою оптичної мікроскопії.

За результатами анонімного анкетного опитування, проведеного серед 147 стоматологів-практиків із різних областей України, 74,1% (n=109) віддали перевагу оригінальному препарату Німесил; 25,9% (n=38) – комерційно доступним генеричним препаратам німесуліду (як-от Аффіда, Німедар та Німід); 11,6% (n=17) – не вбачали різниці між оригінальним і генеричними препаратами; 62,6% (n=92) – повідомили про частіший розвиток побічних ефектів генеричних НПЗП порівняно з оригінальним; а 68,7% (n=101) – мали нижчу клінічну ефективність у боротьбі із запаленням і болем генеричних НПЗП проти оригінального засобу (Leonenko et al., 2021).

## Розмір кристалів має значення

Зокрема, було виконано кількісну оптичну мікроскопію для виявлення відмінностей щодо розподілу за розміром кристалів активної фармацевтичної речовини в комерційно доступних оригінальних (NA) і генеричних (NB,

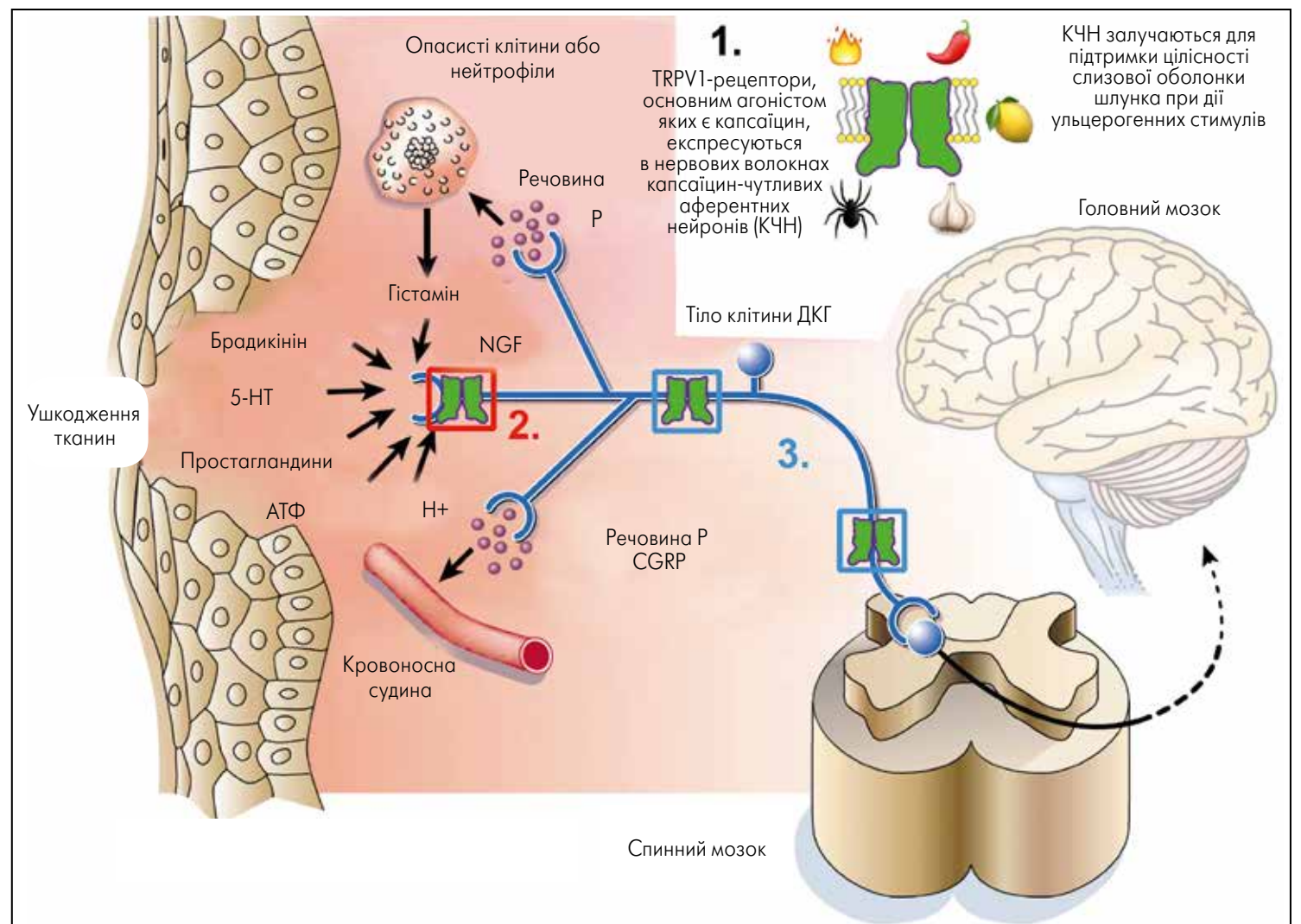


Рисунок. Унікальний багатofакторний механізм дії німесуліду

Примітки: NGF – фактор росту нервів; H<sup>+</sup> – іон водню; АТФ – аденозинтрифосфат, CGRP – пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну, ДКГ – дорсальний корінцевий ганглії, 5-НТ – 5-гідрокситриптамін. Адаптовано за D. Julius et al., 2001.



NC і ND) гранулах для приготування оральної суспензії Німесулід.

Багаторазове збільшення кількості кристалів малої фракції в NB ( $p < 0,001$ ) може сприяти надшвидкому розчиненню у початкових відділах травного тракту – шлунку.

Наявність частинок великого розміру спричиняє неповне розчинення препарату, що має суттєвий вплив на біодоступність німесуліду. Процес мікронізації призводить до утворення агрегатів (Rocha et al., 2019).

Неповне розчинення лікарського засобу в травному тракті знижує його клінічну ефективність та підвищує ризик розвитку побічних реакцій. А недосягнення клінічного ефекту внаслідок часткового розчинення спонукає пацієнтів приймати вищі дози препарату, що може призводити до небажаних явищ (Leonenko et al., 2021).

Тобто, за даними виконаного опитування на практиці виявлено різницю щодо ефектів оригінальних і генеричних НПЗП, вищу частоту побічних дій і нижчу клінічну дію при призначенні останніх засобів для знеболення.

За оптичної мікроскопії було встановлено достовірну різницю ( $p < 0,05$ ) розмірів кристалів та їх розподілу в генеричних засобах порівняно з оригінальним препаратом.

Невідповідність розмірів і розподілу кристалів генериків німесуліду порівняно з оригінальним препаратом може пояснити розвиток побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням

генеричних НПЗП (Leonenko et al., 2021).

#### Дози та спосіб застосування Німесил®

Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Німесил® (№ 539 від 23.03.2023) для мінімізування можливих небажаних побічних ефектів слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого часу.

Дорослим призначають по одному пакету німесуліду (100 мг) після їжі, максимальна добова доза – 200 мг.

Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом становить 15 днів.

#### Ефективність гранул Німесил® для купірування болю за подагричного артриту

Як зазначають дослідники, завдяки застосуванню гранул Німесил® у пацієнтів вдавалося швидше полегшувати біль порівняно з прийманням таблеток німесуліду або диклофенаку і забезпечувати купірування гострого подагричного артриту у 80% випадків (Kudaeva et al., 2007).

#### Купірування післяопераційного болю

За даними дослідження, застосування німесуліду значно ефективніше купірувало післяопераційний біль порівняно з прийманням напроксену і плацебо після артроскопічного втручання на колінному суглобі (Binning, 2007).

#### Лікування дисменореї

Ефекти застосування німесуліду:

- Трансформує патологічні дисменорейні контрактири гладенької мускулатури в еуменорейні фізіологічні скорочення.

- Не чинить впливу на показники тиску в циклах (робочий тиск).

- Знижує високі рівні простагландинів (ПГ) PGF2 $\alpha$ , PGE1 та PGE2 у менструальній крові.

- Сприяє повній нормалізації типового високого судинного опору матки за дисменореї.

- Забезпечує виразний знеболювальний ефект через 30-60 хв.

Як відомо, висока продукція простагландину, яку виявляють у тканині ендометрія та про що свідчать високі рівні ПГ у менструальній крові, є чинником розвитку первинної дисменореї. Власне, нормалізація продукування ПГ за допомогою застосування НПЗП дає змогу перетворити болісні безкисневі контрактири гладенької мускулатури матки на безболісні скорочення (Pulkinen, 2001).

#### Доплерографія

За даними дослідження, у пацієнок із дисменореєю приймання німесуліду краще та швидше зменшувало біль, ніж напроксену.

Застосування німесуліду полегшувало симптоми та забезпечувало зниження індексу пульсації (ІП) маткової артерії раніше, ніж напроксен (Pirhonen, 1995).

#### Шлунково-кишкова переносимість

Ризик шлунково-кишкових ускладнень у разі застосування німесуліду нижчий, ніж за багатьох інших НПЗП, які широко використовують пацієнти з гострим болем (Kresset et al., 2016; Castellsague et al., 2013).

#### Ризик виникнення цереброваскулярних явищ за остеоартриту

Застосування німесуліду в осіб з остеоартритом не спричиняло статистично значущого підвищення ризику цереброваскулярних явищ (Lari et al., 2016).

#### Загальний ризик тяжких печінкових реакцій на НПЗП і парацетамол

За даними досліджень, частота ураження печінки, пов'язана із застосуванням німесуліду, повністю відповідає такій за приймання інших НПЗП, а загальний ризик розвитку тяжких печінкових реакцій є низьким (Gulmez et al., 2013).

#### Висновки

Отже, Німесил® має виразний протизапальний, хондропротекторний і протибольовий ефекти, хорошу переносимість і може бути препаратом вибору в багатьох клінічних випадках, як-от дисменорея, купірування післяопераційного болю та за подагричного артриту.

Підготував **Денис Соколовський**



## ІНФОРМАЦІЯ

## НОВИНИ МОЗ

### МОЗ погодило плани розвитку госпітальних округів спроможної мережі медзакладів

У липні 2023 року розпочався наступний етап медичної реформи – формування спроможної мережі медзакладів. Кожна область стала окремим госпітальним округом, який, своєю чергою, поділяється на кластери. У межах одного госпітального округу лікарні розділені на надкластерні, кластерні та загальні. Реформа передбачає, що найпростіші захворювання лікуватимуть якомога ближче до пацієнта, у загальних лікарнях. За складніших проблем зі здоров'ям – пацієнт потраплятиме до кластерних та надкластерних лікарень, які надаватимуть високоспеціалізовані послуги.

Наразі Міністерство охорони здоров'я продовжує роботу щодо налагодження спроможної мережі медзакладів. Зокрема, 20 грудня було погоджено плани розвитку госпітальних округів. У планах затверджено перелік надавачів медичних послуг з описом маршрутів пацієнтів у межах госпітального округу. Також плани містять поетапні плани створення, реорганізації та перепрофілювання комунальних медзакладів, план розвитку та оцінювання наявних кадрових ресурсів, план організації захисних споруд цивільного захисту та ін.

Розподіл ресурсів до медзакладів відбувається відповідно до їхньої ролі у спроможній мережі госпітального округу, зокрема на відновлення та модернізацію, інфраструктурні зміни, проведення закупівель дороговартісного обладнання тощо.

Такий підхід допомагає ефективно розподіляти обмежений фінансовий ресурс заради досягнення максимального результату – забезпечення якісної, доступної та безоплатної медичної допомоги для українських пацієнтів. Усього у 19 областях до спроможної мережі увійшли 562 лікарні. Із них 123 – надкластерні, 157 – кластерних та 282 – загальні.

До реформи на цей час залучено області, де не ведуться активні бойові дії. Наразі спроможна мережа не впроваджується у Запорізькій, Донецькій, Луганській, Херсонській, Миколаївській областях та на території АР Крим. Однак протягом 6 місяців після припинення воєнного стану ці регіони мають подати пропозиції щодо визначення спроможної мережі закладів охорони здоров'я. Ознайомитися з переліками закладів спроможної мережі кожного госпітального округу можна на сайті МОЗ у розділі «Про міністерство» Трансформація системи Спроможна мережа.

За матеріалами: <https://moz.gov.ua>

### «Від насінини – до пацієнта»: як вирощуватимуть рослини роду коноплі в Україні та як ліки на їхній основі отримуватимуть люди?

Парламент ухвалив у другому читанні законопроект №7457 «Про регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis) у медичних, промислових цілях, науковій та науково-технічній діяльності». Отже, Україна зробила важливий крок до підвищення якості надання медичних послуг для мільйонів людей: онкопацієнтів; осіб з розсіяним склерозом, епілепсією; тих, що отримують паліативну допомогу тощо.

Та яким буде «життєвий цикл» ліків? І як ліки потраплятимуть до пацієнта? Розповідаємо нижче. Закон набуває чинності з наступного після його опублікування дня, а вводить в дію через шість місяців по тому. Для того, щоби здійснювати діяльність, пов'язану з вирощуванням, придбанням, перевезенням, імпортуванням / експортуванням, виробництвом, зберіганням, використанням, реалізацією і навіть знищенням медичного канабісу, суб'єкт господарювання має отримати ліцензію.

Щоб вирощувати рослини роду коноплі для медичних цілей підприємства мають дотримуватися передбачених законом вимог. Зокрема, культивування має відбуватися тільки в умовах закритого ґрунту (наприклад, теплиці) із цілодобовим відеоспостереженням і наданням безоплатного цілодобового доступу до нього Нацполіції.

#### Спочатку цей суб'єкт господарювання має:

1. Для отримання ліцензії подати до Держлікслужби пакет документів, визначений статтею 8 Закону. Ідеться, зокрема, і про дозвіл від Нацполіції на використання об'єктів і приміщень, призначених для здійснення діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. Держлікслужба розглядає документи і ухвалює рішення про надання відповідної ліцензії.

2. Закупити кондиційне і сертифіковане насіння. Порядок його придбання встановить Кабмін. Таке насіння повинно мати сертифікат якості та бути зареєстрованим у реєстрі на посівні (товарні) якості насіння.

3. Культивувати (виростити) рослини роду коноплі з дотриманням усіх вимог, зазначених у статті 15 Закону.

4. Провести лабораторні дослідження для визначення вмісту тетрагідроканобінолу (ТГК) у висушеній соломі коноплі. Відбір зразків здійснюється за участю Нацполіції в порядку, встановленому Кабміном. До отримання результатів лабораторних досліджень збирати врожай не можна.

5. Отримати ліцензію на виробництво наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, зареєстрованих як лікарські засоби\*.

6. Зареєструвати рослинну субстанцію канабісу (АФІ) у Державному реєстрі лікарських засобів. Для реєстрації потрібно подати комплект документів, на підставі яких можна зробити обґрунтований висновок щодо її ефективності, безпеки та якості.

Оскільки запуск механізму внутрішнього виробництва потребуватиме значного часу для того, щоби ліки з медичних конопель потрапили до пацієнта швидше, на першому етапі виробництво ліків здійснюватиметься з імпортованої рослинної субстанції канабісу. Для цього суб'єкта господарювання потрібно отримати ліцензію на її імпорт, а також супутні ліцензії (перевезення, зберігання, продаж тощо) та зареєструвати ввезену рослинну субстанцію канабісу в Державному реєстрі лікарських засобів. Після цього з неї можна буде виробляти ліки.

#### Що роблять аптечні заклади?

1. Отримують ліцензію на здійснення діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів й ліцензію на право провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів в умовах аптеки. На підставі таких ліцензій аптека може придбати рослинну субстанцію канабісу та здійснювати виробництво з неї лікарського засобу в лікарській формі, яку затверджує МОЗ.

2. На підставі електронного рецепта виготовляють лікарський засіб і здійснюють його продаж.

3. Реєструють відпуск таких лікарських засобів в електронній системі охорони здоров'я.

#### Як отримуватиме ліки пацієнт?

1. Передусім пацієнт має звернутися до лікаря для отримання електронного рецепта на ліки на основі медичного канабісу. Перелік захворювань та станів, за наявності яких призначатимуть такі лікарські засоби, особливості їх призначення та медичного застосування визначатиме МОЗ.

2. Звернутися до аптеки з електронним рецептом.

Держава суворо контролюватиме обіг ліків на основі канабісу. Кожну рослину, партію продуктів перероблення, одиницю фасованої продукції, пакування лікарського засобу на основі канабісу маркуватимуть унікальним електронним ідентифікатором. Дані вноситимуть до спеціально створеної єдиної інформаційної бази.

Використання канабісу в рекреаційних цілях, як і раніше, залишається під заборобою.

Примітка. \* Із зібраного врожаю рослин роду коноплі здійснюватиметься виробництво рослинної субстанції канабісу (активний фармацевтичний інгредієнт – АФІ).

За матеріалами: <https://moz.gov.ua>



## Початок на стор. 5

В осіб з ожирінням симптоми СН можуть виникати раніше за розвитку патологічного процесу. У пацієнтів із СНЗФВ, асоційованою з ожирінням, СН розвивається в молодшому віці, коли вони ще не такі слабкі, і можуть мати, здавалося б, кращі результати, ніж літні та ослаблені особи з подібною тяжкістю СН (Verbrugge and Borlaug, 2022). Зрештою, «користь» ожиріння для виживання послаблюється (або її зовсім немає) в осіб із кращою кардіореспіраторною витривалістю або коли замість ІМТ використовується показник окружності талії чи стегон (Lavie et al., 2014; Tsujimoto T, Kajio, 2017).

Автори консенсусу наголошують, що нормалізація ваги є корисною для осіб із ожирінням (Borlaug et al., 2023). У пацієнтів із надмірною масою тіла без явної СН значна втрата ваги була пов'язана зі значущим зниженням ЧСС, середнього АТ, споживання кисню в стані спокою, тиску заклинювання

легеневих капілярів і середнього тиску в легеневій артерії, а в підгрупі з модифікацією фізичного навантаження спостерігалось зниження тиску в легеневій артерії під час фізичного навантаження (Reddy et al., 2019).

Останнім часом простежується зацікавленість фармакологічними засобами, що допомагають нормалізації ваги. За даними дослідження STEP-1 (ефективність лікування семаглутидом в осіб з ожирінням), додавання терапії агоністом рецептора глюкоколічного пептиду 1 (арГПП-1) семаглутиду до модифікації способу життя сприяло стійкій втраті ваги (понад 15 кг) упродовж 68 тиж. (Wilding et al., 2021).

У дослідженні SURMOUNT-1 (ефективність і безпека тирзепатиду раз на тиждень в учасників без ЦД 2-го типу з ожирінням / надмірною вагою та супутніми захворюваннями, пов'язаними з надмірною вагою) продемонстровано дію нового арГПП-1 — глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду тирзепатиду, який сприяв зниженню

маси тіла (до 20%), яке зберігалось протягом 72 тижнів (Jastreboff et al., 2022).

Проте є застереження щодо цих обнадійливих висновків. Дію семаглутиду й тирзепатиду ще не було ретельно вивчено в осіб із СН. Це важливо, оскільки арГПП-1 можуть призводити до втрати не лише жирової маси, але й м'язової тканини. Оскільки саркопенія в осіб із СН викликає занепокоєння, необхідна додаткова інформація щодо наслідків зменшення м'язової маси. Результати рандомізованих контрольованих досліджень SUMMIT (NCT04847557) і STEP-СНЗФВ (NCT04788511), які нині тривають, можуть підтвердити / спростувати потенційну користь і безпеку фармакологічної корекції ваги при СНЗФВ.

Якщо можливо, для зменшення ознак асоційованих із ожирінням коморбідних захворювань пацієнтів із СНЗФВ та ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> корисно скерувати до багатопрофільної групи фахівців з ожиріння, зокрема хірургів і дієтологів (Eisenberg et al., 2022).

## Цукровий діабет

ЦД і СН часто співіснують, і кожна хвороба незалежно підвищує ризик розвитку іншої (Dunlay et al., 2019). Поширеність ЦД в осіб із СНЗФВ коливається від 28 до понад 40% (Aguilar et al., 2010; MacDonald et al., 2008; McHugh et al., 2019). Пацієнти з СНЗФВ і ЦД зазвичай молодші за тих, хто не має ЦД, із вищим ІМТ, більшим об'ємним перевантаженням, гіршою функціональною здатністю та якістю життя, а також частіше страждають на АГ, судинні захворювання і ХХН (McHugh et al., 2019).

Окрім того, ЦД пов'язаний із підвищенням відносного ризику смерті від СС3 та госпіталізації з приводу СН (на 70-100%), а також смерті від усіх причин (на 48-84%) (Dunlay et al., 2019; McHugh et al., 2019).

ХХН і ЦД зазвичай розвиваються одночасно у пацієнтів із СНЗФВ, причому наявність обох ще більше підвищує ризик несприятливих СС наслідків (Lawson et al., 2021).

Принципи лікування ЦД в осіб із СНЗФВ базуються на стандартах медичної допомоги Американської діабетичної асоціації (ADA, 2023) (ElSayed et al., 2022; Pop-Busui et al., 2022). Крім зниження ризику розвитку мікросудинних ускладнень і помірного зниження ризику нефатального ІМ, не продемонстровано додаткових переваг для СС системи внаслідок інтенсивного контролю рівня глюкози порівняно зі стандартним в осіб із встановленим ЦД 2-го типу (Castagno et al., 2011; Turnbull et al., 2009).

Згідно з рекомендаціями ADA (2023) та положенням АНА / HFSA (2019) щодо ЦД при СН, цілі контролю ЦД 2-го типу зазвичай визначаються з урахуванням тягаря супутньої патології, поліпрагмазії, когнітивних порушень, епізодів гіпоглікемії та загального прогнозу. Цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), рекомендований для осіб із меншим тягарем супутньої патології або меншою тяжкістю СН, становить від <7 до 7,5%; вищі цільові показники HbA<sub>1c</sub> (від <8 до 8,5%) прийнятні для осіб старшого віку з більшим тягарем супутньої патології, поліпрагмазією, ризиком гіпоглікемії або прогресуючою СН (Dunlay et al., 2019; ElSayed et al., 2023).

Зокрема, підтверджено користь терапії іНЗКТГ-2 для поліпшення результатів у пацієнтів із СНЗФВ (як-от частоти госпіталізації з приводу СН та СС смертності) на додаток до покращення функціонального статусу та якості життя незалежно від наявності ЦД 2-го типу (Vaduganathan et al., 2022; Solomon et al., 2022; Anker et al., 2021; Packer et al., 2021; Filippatos et al., 2022). Це свідчить на користь застосування даних препаратів як терапії першої лінії для осіб із СНЗФВ і ЦД 2-го типу і додатковою / альтернативною терапії для тих, хто вже приймає інші препарати (Pop-Busui et al., 2022; ElSayed et al., 2022). Використання інших пероральних гіпоглікемічних засобів не має бути першою лінією для початку приймання іНЗКТГ-2. Зважаючи на сприятливі ефекти іНЗКТГ-2 при СНЗФВ, клініцисти мають розглянути питання про припинення приймання або

зміну доз інших гіпоглікемічних засобів, щоб скоригувати схему лікування після їх призначення.

Незалежно від переваг іНЗКТГ-2, метформін рекомендований як терапія першої лінії для контролю глікемії в осіб із ЦД 2-го типу та СН, зокрема СНЗФВ, із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ)  $\geq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Підставою для цього є досвід його тривалого застосування, безпека, низька вартість і сприятливий профіль побічних ефектів. Дані спостережень (не клінічних досліджень) свідчать про зниження на 20% відносного ризику смерті в осіб із СН, зокрема СНЗФВ, на тлі приймання метформіну (Eurich et al., 2013; Halabi et al., 2020).

Результати дослідження терапії арГПП-1 продемонстрували переваги щодо ризику атеросклеротичних СС захворювань із меншим ефектом щодо госпіталізації з приводу СН (Kristensen et al., 2019; Sattar et al., 2021). Оскільки, застосовуючи арГПП-1 семаглутиду (Wilding et al., 2021) та тирзепатиду, який є подвійним агоністом основних інкретинів (арГПП-1 та антагоністом глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду), спостерігається значна втрата ваги, ці препарати є потенційно привабливими варіантами терапії для осіб із ЦД 2-го типу та ожирінням (Jastreboff et al., 2022). Їх призначення слід розглядати для пацієнтів із СНЗФВ, супутнім ЦД 2-го типу та атеросклеротичними СС захворюваннями (або з високим ризиком їх розвитку) (Das et al., 2020).

## Препарати, яких слід уникати пацієнтам із ЦД та СНЗФВ

Порівняно з плацебо застосування інгібітора дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) саксагліптин асоціювалося з підвищеним ризиком госпіталізації з приводу СН (3,5 проти 2,8%; ВР 1,27; 95% ДІ 1,07-1,51), хоча вплив на первинний комбінований результат (смерть від СС захворювань, ІМ або ішемічного інсульту) був нейтральним порівняно з плацебо в популяції пацієнтів зі встановленими СС захворюваннями або чинниками їх ризику (Scirica et al., 2014).

Підвищення частоти випадків СН також фіксували в разі приймання алогліптину, але не інших іДПП-4. FDA (2022) визначило СН протипоказанням до використання саксагліптину та алогліптину. Застосування тіазолідиндіонів (ТЗД) асоціюється з підвищенням частоти затримки рідини, збільшення маси тіла та розвитку СН, імовірно, спричинених реабсорбцією натрію в нирках, але не прямими кардіотоксичними ефектами (Dargie et al., 2007; Lipscombe et al., 2007; Lago et al., 2007; Home et al., 2009). Цей ризик підвищується, коли ТЗД поєднують з інсулінотерапією, тож слід уникати такої комбінації (Nesto et al., 2003). Загалом ТЗД протипоказано особам із СНЗФВ (Heidenreich et al., 2022).

## Фібриляція передсердь

ФП і СН часто можуть співіснувати і це, своєю чергою, призводить до їх розвитку через спільні чинники ризику та структурні аномалії серця (Melenovsky et al., 2015; Tsang et al., 2002; Rosenberg et al., 2012). Зокрема, поширеність ФП вища в осіб із СНЗФВ порівняно з пацієнтами зі СНЗнижФВ (Ariyaratnam et al., 2021; Zafrir et al., 2018; Santhanakrishnan et al., 2016).

У межах Фрамінгемського дослідження у пацієнтів із ФП частіше, ніж зі СНЗнижФВ, спостерігали випадки СНЗФВ, а у пацієнтів із СН вдвічі частіше розвивалася ФП (Santhanakrishnan et al., 2016). ФП асоціюється з легеневою гіпертензією, правобічною СН і трикуспідальною регургітацією, які можуть призводити до ще більшого зниження резерву серцевого викиду (Melenovsky et al., 2014; Mohammed et al., 2014). Часто ФП також є чинником погіршення функціонального стану та підвищення ризику госпіталізації та смерті в осіб із СН; цей вплив може бути значущим у пацієнтів із СНЗФВ порівняно з особами зі СНЗнижФВ (Zafrir et al., 2018; Mamas et al., 2009).

Отже, наявність ФП має означати можливий фенотип СНЗФВ із вищим ризиком, який потребує ретельнішого моніторингу

Таблиця 5. Деякі супутні захворювання в пацієнтів із СНЗФВ

Супутня патологія	Зв'язок із результатами у пацієнтів із СН	Докази клінічних досліджень щодо модуляції коморбідності	Пропозиції / дії
Артеріальна гіпертензія	Зворотний для смертності. Сильний для госпіталізації з приводу СН	Сильний для профілактики	Втручання відповідно до рекомендацій ACC / АНА (2018) щодо профілактики, виявлення, оцінювання та лікування високого АТ у дорослих (Whelton et al., 2018) Цільовий систолічний АТ <130 мм рт. ст., якщо немає ознак симптоматичного ортостазу, лабільного АТ або спостережуваного впливу на дисфункцію нирок
Ожиріння	Зворотний або U-подібний для смертності	Помірний	Обмеження калорій та аеробні вправи для покращення функціонального стану та якості життя Розгляньте лікування ожиріння, зокрема медикаментозну терапію або баріатричне хірургічне лікування та/або скеруйте до фахівця з ожиріння
Цукровий діабет	Сильний	Залежить від медикаментів	Лікування відповідно до «Шляху ухвалення експертних консенсусних рішень (ECCDP) із лікування СНЗФВ» ACC щодо нових методів терапії для зниження ризику СС3 у пацієнтів із ЦД 2-го типу (Das et al., 2020) та поточних стандартів ADA для надання медичної допомоги при ЦД (ElSayed et al., 2023) іНЗКТГ-2 є терапією першої лінії для пацієнтів із ЦД 2-го типу арГПП-1 є варіантом терапії для осіб із високим СС ризиком та/або ожирінням Фінеренон за діабетичного ураження нирок Метформін є безпечним і доступним додатковим засобом Уникайте тіазолідиндіонів, саксагліптину, алогліптину Ведення пацієнта разом з ендокринологом
Фібриляція / тріпотіння передсердь	Сильний	Помірний	Лікування відповідно до чинних рекомендацій АНА / ACC / HRS щодо ведення пацієнтів із ФП (January et al., 2019)
Ішемічна хвороба серця	Помірний	Слабкий	Оцініть наявність ІХС, якщо є відповідні симптоми, а пацієнт – кандидат на реваскуляризацію Втручання відповідно до поточних настанов ACC / АНА / SCAI за реваскуляризації коронарної артерії (Lawton et al., 2021) та настанов ACC / АНА / ASE / CHEST / SAEM / SCCT / SCMR щодо оцінювання та діагностування болю в грудях (Gulati et al., 2021)
Порушення дихання уві сні	Середній для госпіталізації з приводу СН	Жодного	Тестування на ОАС, якщо є серйозні підозри Скеруйте до сомнолога Призначте лікування ОАС для зменшення денної сонливості, покращення якості сну та якості життя Лікування тяжкої нічної гіпоксемії Призначте лікування ОАС особам зі стійкою до ліків АГ ( $\geq 3$ препаратів) і розгляньте можливість лікування осіб із ФП, які застосовують стратегії контролю серцевого ритму
Хронічна хвороба нирок	Сильний	Помірний	Втручання відповідно до поточної клінічної настанови KDIGO (2022) з оцінювання та лікування ХХН та клінічних практичних рекомендацій KDIGO щодо терапії ЦД за ХХН (Rossing et al., 2022) Оптимізація інгібіторів РААС у пацієнтів із протеїнурією та діабетичним ураженням нирок іНЗКТГ-2 Ведення пацієнта разом із нефрологом, особливо за помірної та тяжкої ХХН

Примітки: ACC – Американська колегія кардіологів; ADA – Американська діабетична асоціація; ФП – фібриляція передсердь; АНА – Американська кардіологічна асоціація; ASE – Американське товариство ехокардіографії; АТ – артеріальний тиск; ІХС – ішемічна хвороба серця; CHEST – Американська колегія фахівців у галузі торакальної медицини; СС – серцево-судинний; арГПП-1 – агоніст рецептора глюкоколічного пептиду 1; СН – серцева недостатність; HRS – Товариство серцевого ритму; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; SAEM – Товариство академічної ургентної медицини; SCAI – Товариство серцево-судинної ангіографії та втручання; SCCT – Товариство серцево-судинної комп'ютерної томографії; SCMR – Товариство серцево-судинного магнітного резонансу; ОАС – обструктивне апное уві сні; KDIGO – Міжнародний консорціум щодо поліпшення глобальних результатів лікування хвороб нирок; іНЗКТГ-2 – інгібітор натрій-залежного транспортера глюкози 2-го типу.  
Адаптовано за M. M. Kittleson et al., 2023.



та таких стратегій, як застосування імплантованих пристроїв для контролю гемодинамічних параметрів і/або відновлення трикуспідального клапана.

Через брак даних клінічних досліджень за участю осіб із СНзФВ рекомендації щодо комплексного лікування ФП можна екстраполювати з відповідних настанов ACC / AHA (January et al., 2019). Загалом не було зазначено значущої користі щодо СС результатів при застосуванні стратегії фармакологічного контролю серцевого ритму (це стосується й пацієнтів зі СНзФВ) або жорсткого / м'якого контролю ЧСС (для пацієнтів без СН) (Roy et al., 2008; Shelton et al., 2009; Van Gelder et al., 2002; Van Gelder et al., 2010).

Хоча може знадобитися індивідуальний підхід до симптоматичних пацієнтів зі СНзФВ та ФП. Наприклад, тим, у кого симптоми зберігаються за контролем ЧСС, або хто не в змоззі досягти адекватного контролю ЧСС, доцільно призначити пробний курс фармакологічного контролю серцевого ритму для оцінювання симптоматичної відповіді та синусового ритму (Packer et al., 2019).

Дронедарон можна застосовувати для фармакологічного контролю серцевого ритму, оскільки він сприяв зниженню частоти СС подій у пацієнтів із пароксизмальною / стійкою ФП та СН (з усім спектром ФВ) у межах ретроспективного аналізу результатів дослідження ATHENA (вивчення ефективності дронедарону для запобігання госпіталізації або смерті пацієнтів із ФП) (Vaduganathan et al., 2022).

Показово, що дані аналізу підгруп пацієнтів із СН, залучених до дослідження EAST (оцінювання ефективності раннього лікування ФП для запобігання інсульту), підтвердили переваги ранньої, переважно фармакологічної стратегії контролю серцевого ритму, порівняно з контролем ЧСС для зниження ризику СС подій (Kirchhof et al., 2020; Rillig et al., 2021).

Так, порівняно з попередніми дослідженнями, присвяченими контролю ЧСС та серцевого ритму при СНзФВ, підгрупа пацієнтів із СН у цьому дослідженні налічувала здебільшого осіб із СНзФВ (56%) і СНпом\_знижФВ (Roy et al., 2008; Rillig et al., 2021). Хоча результати дослідження SAVANA (порівняння катетерної абляції з антиритмічною медикаментозною терапією ФП) загалом були нейтральними щодо впливу на виживання, їх інтерпретація є складною через значну частоту переведень на іншу терапію та відмову багатьох учасників від призначення втручань (Piller et al., 2011). Втім, подальші результати аналізів свідчать про більшу користь для пацієнтів із СН, переважно для осіб із СНзФВ (Packer et al., 2021).

Часто β-адреноблокатори та недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК) вважаються препаратами першої лінії для контролю ЧСС у пацієнтів із СНзФВ. На думку авторів консенсусу, слід уникати агресивного контролю серцевого ритму в таких осіб, зважаючи на низький ударний об'єм у спокої та резерв ударного об'єму під час навантаження. У межах невеликого відкритого дослідження RATE-AF (оцінювання терапії, спрямованої на контроль ЧСС за стійкої форми ФП) за участю літніх осіб із ФП і симптомами СН (здебільшого зі СНзФВ) порівнювали використання β-адреноблокатора бісопрололу та дигоксину (Kotecha et al., 2020).

Через 6 місяців в обох групах мали подібні результати щодо контролю ЧСС та первинної кінцевої точки (поліпшення якості життя). Проте через 12 місяців дані аналізу щодо вторинних кінцевих точок (як-от функціональна здатність і зниження вмісту NT-proBNP) засвідчили перевагу дигоксину, а частота запаморочень, млявості та гіпотензії була вищою в групі β-адреноблокаторів (Kotecha et al., 2020). Тобто в окремих випадках, якщо β-адреноблокатори або недигідропіридинові БКК не забезпечують адекватної ефективності або протипоказані особам із СНзФВ, застосування дигоксину може розглядати як додаткову стратегію лікування.

Антикоагулянтна терапія рекомендована на підставі оцінки за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

для зниження ризику тромбоемболії (Heidenreich et al., 2022; January et al., 2019).

Зважаючи на поширеність АГ в осіб зі СНзФВ, а також на те, що пацієнти старшого віку частіше страждають на СНзФВ, майже всі особи з СНзФВ матимуть показання до антикоагуляції згідно з показниками за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Отже, призначення антикоагулянтної терапії слід розглядати практично для всіх пацієнтів із ФП і СНзФВ, якщо в них немає протипоказань.

### Ішемічна хвороба серця

ІХС поширена серед осіб із СНзФВ; на захворювання епікарда страждають понад 50%, а на мікросудинну дисфункцію — до 75% (Mohammed et al., 2015; Rush et al., 2021; Shah et al., 2018). Зокрема, ІХС може призводити до розвитку симптомів СН, хоча її роль у клінічній картині часто буває важко визначити. Укладачі консенсусу зазначають, що пацієнти зі СНзФВ, госпіталізовані з приводу гострого набряку легень, можуть страждати на виразну ІХС і потребувати ревазуляризації; розвиток гострого набряку легень може бути ознакою гострого коронарного синдрому у цій популяції осіб.

Перспективних досліджень для визначення впливу ревазуляризації на симптоми або результати, зокрема для осіб із СНзФВ, бракує. Хоча результати аналізу даних спостережень свідчать, що ревазуляризація може сприяти збереженню серцевої функції та поліпшенню виживаності в пацієнтів із СНзФВ та ІХС (Hwang et al., 2014).

Для осіб із гострим коронарним синдромом і СНзФВ зі стійкими симптомами СН або для тих, хто не досяг контролю стенокардії, попри належну фармакотерапію, ревазуляризація може бути альтернативним варіантом. Загальні принципи ревазуляризації та корекції підвищеного вмісту холестерину мають ґрунтуватися на відповідних настановах ACC / AHA (Lawton et al., 2022; Grundy et al., 2019).

У дослідженні COMPASS (СС результати пацієнтів, які використовують антикоагулянтні стратегії) брали участь особи з хронічною ІХС або захворюванням периферичних артерій, які отримували: ривароксабан (2,5 мг двічі на добу) у комбінації з ацетилсалicyловою кислотою (АСК, 100 мг/добу); ривароксабан (5 мг двічі на добу); АСК (100 мг/добу) (Branch et al., 2019).

За даними аналізу СС подій у пацієнтів зі СН і без неї, в учасників із легкою / помірною СН та осіб без СН комбінація ривароксабану та АСК порівняно з монотерапією АСК сприяла подібним перевагам щодо первинного сукупного результату (СС смерть, інсульт або ІМ). Однак особи, які отримували АСК і ривароксабан, мали підвищений ризик кровотечі, тому роль комбінованої терапії для осіб з ІХС і СНзФВ наразі нез'ясована. Зазвичай для купірування стенокардії призначають нітрати тривалої дії. Однак з урахуванням результатів дослідження NEAT-HFrEF (вплив нітратів на переносимість фізичної активності при СНзФВ) рутинне застосування нітратів для лікування СНзФВ не рекомендовано (Redfield et al., 2015).

Настанова АНА / ACC / HFSA (2022) щодо лікування СН містить рекомендацію класу 3 проти рутинного використання нітратів для поліпшення фізичної здатності при СНзФВ (Heidenreich et al., 2022). Тому пацієнтам із СНзФВ та стенокардією краще призначати інші антиангінальні препарати. Дигідропіридиніві БКК будуть корисними, якщо є супутня потреба в лікуванні АГ. Ранолазин може бути призначений у разі обмежень через показники ЧСС або АГ.

### Апноє уві сні

Поширеність розладів дихання уві сні серед пацієнтів із СНзФВ становить від 55 до 80% (Gupta et al., 2020; Herrscher et al., 2011; Chan et al., 1997; Bitter et al., 2009).

Як відомо, порушення дихання уві сні чинить негативний вплив на якість життя, збільшуючи ризик розвитку депресії, проблем із професійною діяльністю, автомобільних аварій (Veasey and Rosen, 2019).

ОАС є найпоширенішою формою порушення дихання уві сні, яке спостерігається

за СНзФВ (Javaheri et al., 2017). Центральне апноє уві сні, навпаки, є більш визнаним маркером тяжкості СН, що розвивається як наслідок СН, і краще досліджене в осіб із СНзнижФВ (Mehra et al., 2007).

Серед симптомів ОАС денна сонливість, ранковий головний біль, погіршення пам'яті, дратівливість або зміни психологічного стану, труднощі з концентрацією уваги, ніктурія, зниження лібідо та еректильна дисфункція, хрипіння, епізодичне утруднення дихання, задуха або очевидне апноє (Mehra et al., 2017).

Денна сонливість, а також інші ознаки, які використовують для скринінгу ОАС, погано корелюють із наявністю та тяжкістю порушень дихання уві сні у пацієнтів із захворюваннями серця, зокрема СН, і мають субоптимальну чутливість як тригер для тестування (Mehra et al., 2017).

Хоча серед чинників ризику ОАС збільшення ваги та АГ, даних щодо безсумнівних переваг лікування ОАС для СС результатів нині бракує (Peppard et al., 2000; Whelton et al., 2018; McEvoy et al., 2016).

Результати невеликих досліджень засвідчили редукцію симптомів, поліпшення діастолічної функції, зменшення артеріальної жорсткості та навіть користь щодо кінцевих СС точок у пацієнтів із СНзФВ (Yoshihisa et al., 2013; D'Elia et al., 2019; O'Connor et al., 2017). Проте дані виконаних натеper масштабних клінічних досліджень за участю осіб із СН, які здебільшого охоплювали пацієнтів із СНзФВ, не продемонстрували поліпшення клінічних результатів за лікування ОАС або центрального апноє уві сні (O'Connor et al., 2017; Sánchez-de-la-Torre et al., 2020; Cowie et al., 2015).

Для осіб із резистентною до лікування АГ (визначається як потреба в щонайменше трьох антигіпертензивних препаратах), скринінг на ОАС є важливим, оскільки його лікування може покращити контроль АГ (Torres et al., 2015).

Крім того, оцінювання ОАС слід виконувати в осіб із ФП, оскільки застосування безперервного позитивного тиску в дихальних шляхах може зменшити частоту рецидивів ФП, хоча для остаточного встановлення цього ефекту потрібні ретельніші клінічні дослідження (Affas et al., 2022).

Для пацієнтів із СНзФВ і високою підозрою на ОАС, а також для осіб із тяжким ожирінням, прекапілярною легеневою гіпертензією, резистентною системною гіпертензією, документально підтвердженою нічною гіпоксією або нічною брадіаритмією може бути розглянуто виконання полісомнографії (Heidenreich et al., 2022).

Оскільки набряк ротоглотки може спричинити ОАС, корисним є діурез перед полісомнографією (Yumino et al., 2010).

У разі виявлення відхиленн від норми необхідно скерувати пацієнта до сомнолога; також можна запропонувати використання постійного позитивного тиску в дихальних шляхах для зменшення денної сонливості та поліпшення якості сну і життя (Heidenreich et al., 2022).

Нормалізація маси тіла також сприяє зменшенню тяжкості ОАС, хоча успішність цієї стратегії спеціально не перевіряли для осіб із СНзФВ (Carneiro-Barrera et al., 2022). Призначення лікування пацієнтам із СНзФВ та ОАС без симптомів останнього або тяжкої гіпоксемії під час сну та лише для зменшення кількості СС подій у майбутньому не є виправданим (Mokhlesi and Ayas, 2016).

### Хронічна хвороба нирок

ХХН визначається як зниження функції нирок протягом щонайменше трьох місяців, про що свідчить рШКФ < 60 мл/кг/1,73 м<sup>2</sup>, альбумінурія (співвідношення альбуміну до креатиніну ≥ 30 мг/г) або інші маркери ураження нирок. Часто ХХН і СНзФВ можуть співіснувати, і ХХН є чинником ризику розвитку СНзФВ з поширеністю до 50% серед осіб із СН (Bansal et al., 2017; Vijay et al., 2020).

Пацієнти зі СНзФВ і ХХН зазвичай мають старший вік, вищі концентрації натрійуретичного пептиду, частіше страждають на ЦД і АГ, а також мають гірший функціональний клас за класифікацією NYHA (Unger et al., 2016).

Ці особи схильні до більшого «перевантаження рідиною», резистентності до діуретиків і до зниження показників функції нирок за діурезу (Khan et al., 2016). Крім того, ХХН пов'язана з підвищеним майже втричі ризиком госпіталізації та смерті при СНзФВ, причому величина ризику зростає зі збільшенням тяжкості захворювання нирок (Pocock et al., 2013; Damman et al., 2014; Athar et al., 2012; Georgiopoulou et al., 2018).

Концентрації натрійуретичних пептидів зазвичай вищі в пацієнтів із ХХН порівняно з особами без них, що робить звичайні порогові значення менш специфічними для діагностування СН (Gergeri et al., 2019; Bansal et al., 2022).

Оцінювання ХХН може бути доволі складним процесом у пацієнтів із СНзФВ. Рівень сироваткового креатиніну може бути хибно занижений через втрату м'язової маси або збільшення об'єму крові / гемодилуцію, що призводить до хибного підвищення показника рШКФ.

За таких клінічних випадків є інші корисні маркери для визначення справжнього ступеня ХХН:

1) наявність альбумінурії (Selvaraj et al., 2018);

2) ознаки вторинного гіперпаратиреозу, як-от низький вміст кальцію, високий вміст фосфору, підвищений рівень інтактного паратгормону та низький рівень 25-гідроксивітаміну D (Wannamethee et al., 2014);

3) підвищення вмісту креатиніну за діурезу як результат гемоконцентрації.

Лікування хронічної ниркової недостатності в пацієнтів із СНзФВ загалом ґрунтується на рекомендаціях щодо захворювань нирок. Необхідно розглянути можливість спільного лікування за участю нефролога та кардіолога з екстраполяцією даних масштабних рандомізованих досліджень для осіб із діабетичною нефропатією та підвищеною альбумінурією. Серед препаратів, які знижують ризик прогресування ниркової недостатності в осіб із діабетичною нефропатією, іАПФ (Lewis et al., 1993), БРА (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001), іНЗКТГ-2 (Perkovic et al., 2019; Heerspink et al., 2020; Group et al., 2023) та нестероїдний селективний АМР фінеренон (Bakris et al., 2020; Pitt et al., 2021). Зазначені дослідження охоплювали осіб із низькою ШКФ (до 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> для інгібіторів АПФ та БРА; до 25 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> для фінеренону; до 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> для іНЗКТГ-2) (Heerspink et al., 2020; Group et al., 2023).

Результати дослідження PARAGON продемонстрували менше зниження функції нирок в осіб із СНзФВ, які застосовували ІРАН, порівняно з тими, хто приймав БРА (McCausland et al., 2020). За даними дослідження EMPEROR-Preserved (вивчення результатів терапії емпагліфлозином у пацієнтів із хронічною СНзФВ), менше зниження функції нирок фіксували в пацієнтів, які приймали іНЗКТГ-2 емпагліфлозином, ніж в осіб групи плацебо (Anker et al., 2021).

Отже, застосування іНЗКТГ-2 (у разі рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) є більш ефективним для сповільнення зниження функції нирок в осіб із СНзФВ та ХХН, ніж інші методи, зокрема застосування блокаторів РААС. У разі застосування блокаторів РААС та/або іНЗКТГ-2 корисним є моніторинг функції нирок і рівня калію в сироватці крові через 1-2 тижні після початку курсу.

Оскільки, застосовуючи нефропротекторну терапію препаратами обох класів, очікується невелике зниження рШКФ, клініцистам не слід пов'язувати таку зміну з гострим ураженням нирок. Петльовий діуретик слід призначати пацієнтам із ХХН у найнижчій ефективній дозі; перевага надається діуретикам із доведеною ефективністю, як-от АМР (із моніторингом калію в сироватці крові) та іНЗКТГ-2. Тіазидні діуретики можуть бути корисними в комбінації з петльовими діуретиками для ефективного діурезу (Trullàs et al., 2023).

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті

<https://www.jacc.org>



# Ключові компоненти базової терапії пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями

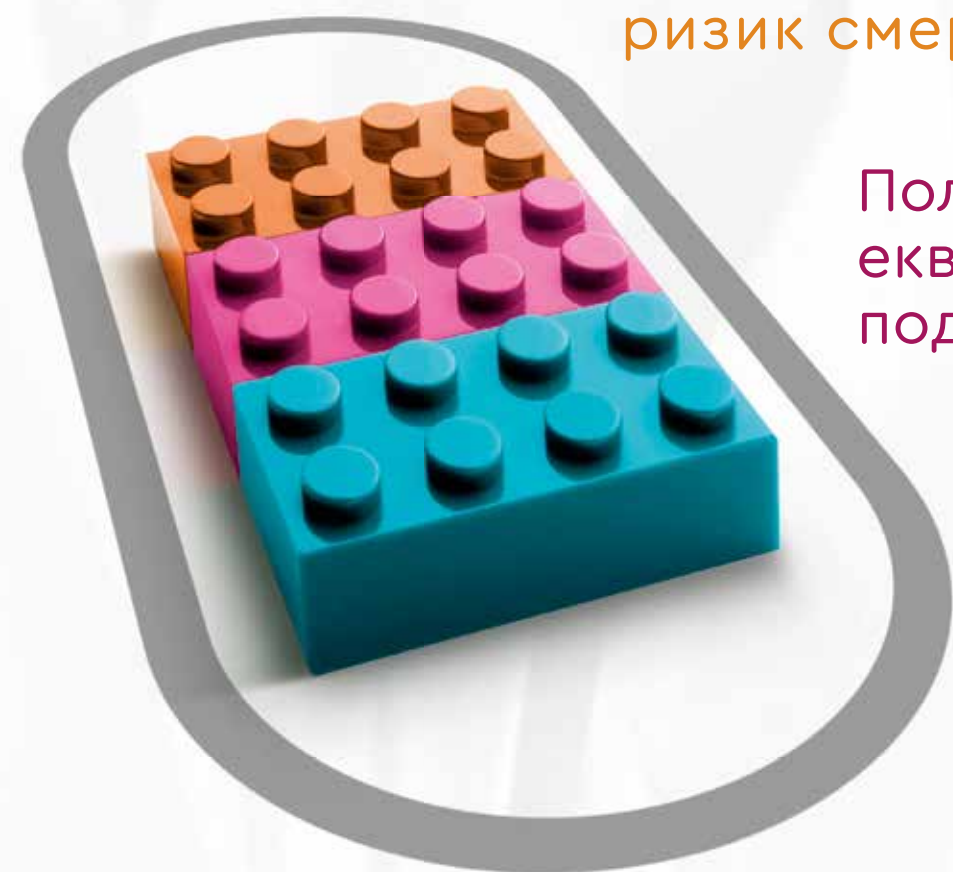
ОДНА  
КАПСУЛА

1 РАЗ НА ДЕНЬ

Одночасний прийом АСК + статин + і-АПФ на **71%** знижує ризик смертності у пацієнтів з ССЗ<sup>1</sup>

Поліпіл знижує рівні ЛПНЩ еквівалентно монотерапії подвійною дозою статинів<sup>\*,2</sup>

Поліпіл покращує контроль АТ та рівень ЛПНЩ незалежно від попередньої терапії<sup>3</sup>



 **ТРИНОМІЯ®**  
ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміприл



**Триномія®.** Діючі речовини: 1 капсула містить 100 мг кислоти ацетилсаліцилової, 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію тригідрату) і 2,5 (або 5, або 10) мг раміприлу. Лікарська форма: капсули тверді. Фармакотерапевтична група. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10В Х06. **Показання:** вторинна профілактика ускладнень з боку серцево-судинної системи у дорослих пацієнтів в якості замісної терапії, коли забезпечується адекватний контроль при терапії монокомпонентними засобами в еквівалентних терапевтичних дозах. **Побічні реакції:** розлади і запалення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як печія, відчуття дискомфорту в животі, нудота, блювота, біль у шлунку, діарея, запор, метеоризм, диспепсія, мікрокровотечі, пароксизмальний бронхоспазм, сильна задишка, непродуктивний дратівливий кашель, закладеність носа, бронхіт, синусит, риніт, назофарингіт, висипання (у тому числі макуло-папульозні), алергічні реакції, фаринголарингеальний і головний біль, біль у м'язах, біль у суглобах, м'язовий спазм, біль в грудях і спині, кінцівках і спині, носова кровотеча, набряк суглобів, гіперглікемія, відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази і калію в крові, артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, запаморочення, непритомність, стомлюваність. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів препарату, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або тартразину; гіперчутливість до сої або арахісу; астма в анамнезі або інші алергічні реакції, викликані прийомом НПЗЗ; гострі пептичні виразки; гемофілія та інші порушення згортання крові; ниркова, печінкова або серцева недостатність тяжкого ступеня; гемодіаліз; артеріальна гіпотензія; назальні поліпи, пов'язані з астмою, яка викликана або загострюється при використанні АСК; наявне захворювання печінки або постійне підвищення рівня трансаміназ сироватки більш ніж в 3 рази в порівнянні з нормою, що не має пояснень; вагітність, годування грудьми; спільне застосування з тіпранавіром, ритонавіром, циклоспорином або метотрексатом (15 мг на тиждень і більше); екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями; раміприл не слід застосовувати пацієнтам із гіпотензивними або гемодинамічно нестабільними станами; ангіоневротичний набряк в анамнезі; виражений двосторонній стеноз ниркових артерій або в одній з функціонуючих нирок; діти і підлітки до 18 років; нещодавно перенесені травми і хірургічні втручання. **Фармакологічні властивості:** ацетилсаліцилова кислота необоротно інгібує агрегацію тромбоцитів шляхом ацетилювання циклооксигенази, що необоротно інгібує синтез тромбоксану А2; аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази; раміприлат, активний метаболіт проліків раміприлу, пригнічує АПФ. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. П. МОЗ України: UA / 15408/01/01, UA / 15409/01/01, UA / 15410/01/01 від 26.08.2016. **Виробник:** Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія).

Повна інформація знаходиться в інструкції по застосуванню препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

\* Аторвастатин 2X20 мг. 1. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis [published correction appears in BMJ. 2006 Apr 15;332(7546):912]. 2. Gonzalez-Juanatety JR, Tamargo J, Torres F, Weiss B, Oudovenko N. Pharmacodynamic Study of the Cardiovascular Polypill: Is There Any Interaction among the Monocomponents? Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020 Jan 23. pii: S1885-5857(19)30415-3. 3. Castellano JM, Verdejo J, Ocampo S, Martinez-Rios MA, Gómez-Álvarez, E, Borraro, G. et al., Clinical effectiveness of the Cardiovascular Polypill in a real-life setting in patients with cardiovascular risk in Mexico: the SORS study. Arch. Med. Res. 50 (2019) 31-40.

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

 **ferrer**

 **acino**



# Управління ризиками від первинної до вторинної профілактики серцево-судинних захворювань

За матеріалами V Конференції «Ліпідної школи Асіно» (27 листопада 2023 р.)

Наприкінці листопада поточного року у форматі прямого ефіру відбулася V Конференція «Ліпідної школи Асіно», під час якої провідні українські науковці мали змогу розглянути актуальні питання первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), сучасні підходи до лікування гіперхолестеринемії та інноваційні фармацевтичні технології.

## Новини статинотерапії: сучасний погляд на застосування статинів



Завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, д.мед.н., професорка Віра Йосипівна Целуйко.

До появи статинів жоден із представників класів гіполіпідемічних препаратів не мав впливу на прогноз ССЗ. Усе змінилось 29 років тому, коли в рандомізованому дослідженні зниження рівня холестерину у 4444 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) (скандинавське дослідження виживаності, симвастатин) було доведено, що вплив на ліпідний обмін забезпечує поліпшення прогнозу (Group SSSS, 1994).

Статини є не лише гіполіпідемічними, а й антиатеросклеротичними препаратами, які поліпшують прогноз. Вони мають плейотропні ефекти, зокрема протизапальний, а також пригнічують апоптоз, гіпертрофію, оксидативний стрес тощо. Власне, за минулі 30 років погляд на використання статинів суттєво змінився: від застосування виключно у хворих на ІХС із гіперхолестеринемією до призначення всім пацієнтам із ІХС незалежно від рівня холестерину (ХС).

Наступним кроком було призначення статинів усім пацієнтам з атеросклеротичним ураженням будь-якої локалізації, незалежно від ІХС. Сьогодні статини є базовим лікуванням. До того ж поява нових препаратів, які чинять ефективний вплив на показники ліпідного обміну, своєю чергою, змінила погляд фахівців на цільові рівні ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Зокрема, для здорових осіб це 2,2 ммоль/л; хворих високого ризику – 1,8 ммоль/л; з атеросклерозом – 1,4 ммоль/л; з атеросклерозом екстремально високого ризику – 1,0 ммоль/л.

Отже, кожен наступний крок у розумінні ролі статинів призводив до агресивнішої терапії та застосування вищих доз із досягненням цільового рівня ХС ЛПНЩ – що нижче, то краще. Навіть у розвинених країнах, зокрема у США, попри те, що частка осіб, які приймають статини для контролю рівня ХС у крові для профілактики або зменшення ризику серцево-судинних подій, значно зросла, простежуються неоптимальні тенденції призначення високоінтенсивних статинів, хоча відомо, що приймання статинів у високих дозах максимізує результати лікування.

За даними шведського реєстру хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) (n=13 191), первинна профілактика за допомогою статинів на етапі первинної медичної допомоги була пов'язана зі зниженням ризику смертності від усіх причин, серцево-судинних захворювань (ССЗ), а у жінок також із меншим ризиком інфаркту міокарда (ІМ) (Andersson et al., 2023).

Щодо впливу статинів на рівень артеріального тиску (АТ), то дані метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) продемонстрували, що використання статинів сприяло зниженню як систолічного АТ (САТ), так і діастолічного АТ (ДАТ) (Liu et al., 2023).

Крім того, було встановлено, що гіпотензивні ефекти застосування статинів не залежать від їх здатності знижувати рівень ХС ЛПНЩ. Загалом незначний антигіпертензивний ефект статинотерапії може сприяти зниженню ризику ССЗ.

Це може бути клінічно значущим у пацієнтів із середнім або високим серцево-судинним ризиком. Зокрема, в осіб із захворюваннями нирок інтенсивний контроль рівня ХС ЛПНЩ (<1,8 ммоль/л) асоціюється з нижчим ризиком ускладнень, ніж у пацієнтів із неадекватним контролем вмісту ліпідів (ХС ЛПНЩ  $\geq 3,4$  ммоль/л) (Zhou et al., 2023).

Як відомо, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу також є показанням до призначення статинотерапії. За рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA, 2023), у хворих на ЦД віком від 40 до 75 років

із високим серцево-судинним ризиком, рівень ХС ЛПНЩ має бути знижений на  $\geq 50\%$  проти вихідного рівня, що сприятиме надалі поліпшенню перебігу хвороби. Результати останніх досліджень ефективності застосування аторвастатину і розувастатину в пацієнтів з ІХС (n=4400) свідчать, що дещо кращим гіполіпідемічний ефект був у групі приймання розувастатину (1,8 ммоль/л), ніж аторвастатину (1,9 ммоль/л). Натомість у групі терапії розувастатином була вищою частота нових випадків ЦД, що потребувало призначення протидіабетичних препаратів (7,2 проти 5,3% відповідно), при цьому щодо сумарної кінцевої точки (смертність від усіх причин, ІМ, інсульту та будь-якої коронарної ревазуляризації через 3 роки) не виявлено достовірної різниці між групами (Kim et al., 2023).

Тобто в дорослих з ІХС лікування розувастатином і аторвастатином продемонструвало порівнянну ефективність щодо сукупного результату смерті від усіх причин, ІМ, інсульту та коронарної ревазуляризації. Отже, важливо не лише, який саме препарат призначати, а також його дозування, що має забезпечити гіполіпідемічний ефект, сприяючи виразнішому результату.

Віра Йосипівна наголосила, що часто лікарі не призначають пацієнтам максимальну дозу статинів або зменшують її через побоювання побічних ефектів. Тож перед призначенням пацієнту статинів слід перевірити функцію печінки, визначити вміст креатинфосфокінази (КФК) із повторним аналізом через 6–8 тижнів.

За даними метааналізу 14 РКД щодо впливу застосування статинів на жировий гепатоз печінки, останні продемонстрували кращий ефект за плацебо, зокрема щодо рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АСТ). Призначення статинів сприяло також поліпшенню функції печінки. Дослідники дійшли висновку, що застосування статинів суттєво поліпшувало біохімічні показники функції печінки у хворих на неалкогольний гепатоз (Zhou et al., 2023). Нині показання до призначення статинів невпинно розширюються. Зокрема, за даними метааналізу 19 клінічних досліджень (n=22 906), присвячених застосуванню статинів за ревматоїдного артрити (РА), застосування статинів знижувало активність захворювання (Ren et al., 2023). Результати сумарного аналізу продемонстрували, що приймання статинів знижує швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Так, за результатами 12 досліджень, встановлено зниження рівнів С-реактивного протеїну в пацієнтів із РА. За даними комбінованого аналізу, використання статинів зменшувало кількість уражених суглобів. До того ж автори семи досліджень повідомили про зниження частоти серцево-судинних подій внаслідок статинотерапії.

Як зазначила пані професорка, Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) вилучило протипоказання до застосування статинів як під час планування, так і самої вагітності з огляду на значні докази не підтвердження надмірного тератогенного ризику або інших несприятливих наслідків (Roopnima et al., 2023). Водночас FDA не рекомендує рутинне використання статинів під час вагітності. Їх приймання дозволено жінкам із сімейною гіперхолестеринемією, іншим серйозним підвищенням рівня ХС ЛПНЩ або встановленим (попереднім) атеросклеротичним ССЗ (АССЗ), коли користь переважає будь-які ризики.

Слід пам'ятати, що несприятливі наслідки переважно характерні для застосування ліпофільних статинів (як-от аторвастатин), ніж для гідрофільних (наприклад, правастатин). Вочевидь, нижчий ризик у разі приймання гідрофільних статинів може бути наслідком меншої здатності проникати через плаценту.

За даними дослідження, несприятливі неонатальні результати були менш ймовірними в підгрупі 174 жінок, які продовжували приймання статинів упродовж усієї вагітності, порівняно з 395 учасницями, які припинили статинотерапію після підтвердження зачаття. Також однією з актуальних тем кардіоонкології сьогодні є вплив статинів на рак (Symvoulidis et al., 2023).

## Послідовність впливу на атерогенну гіперхолестеринемію: сучасні підходи



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

Щодо реалій призначення гіпохолестеринемічної терапії в Україні та підходів до її популяційного поліпшення, доцільним є перехід з інших статинів на розувастатин як потужний представник зазначеного класу препаратів. За результатами національного дослідження GO-OD (2020–2023), 1529 хворих з ІХС, які мали стенокардію, 78,14% отримували статини (аторвастатин [38,8%] у середній дозі 24,8 мг; розувастатин [51,1%] у середній дозі 18,3 мг; симвастатин [10%] у середній дозі 24 мг). Національні дані підтвердили ефективність застосування генерика (препарату Клівас) та його біоеквівалентність оригінальному розувастатину, а також достатність досягнення нових цільових рівнів ліпідів.

Олена Акиндинівна відзначила дуже зважений підхід до гіполіпідемічної терапії в рекомендаціях Американського коледжу кардіологів (ACC) і Американської асоціації серця (AHA) (2023). Зокрема, як можливу ціль додано терапію середніми дозами статинів (також рекомендовано і комбінації). Соціально значущою є терапія генеричними статинами, а також езетимібом. При цьому лікування фібратами та біодобавками з ейкозапентаєною кислотою не показано. Натомість зазначено послідовність застосування бемпедоевої кислоти, інклісірану, інгібіторів PCSK9.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського атеросклеротичного товариства (EAS) щодо гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) групи дуже високого ризику зазначено, якщо цільовий рівень ХС ЛПНЩ не досягнуто після 4–6 тиж. терапії статинами в максимально переносимій дозі, слід додати езетиміб (клас рекомендації I, рівень доказовості V) (ESC/EAS, 2019). Своєю чергою, відповідно до рекомендацій ESC щодо ліпідознижувальної терапії у хворих на ГКС, то її розпочинають незалежно від значень ХС ЛПНЩ із призначення високих доз потужних статинів (клас рекомендації I) або комбінації статинів з езетимібом (клас рекомендації IIb) (ESC, 2023).

У настановах польських авторів наголошується, що виокремлення груп високого та екстремального ризику дає змогу сформулювати інші цілі гіполіпідемічної терапії (Maciej et al., 2021). Зокрема, у цих пацієнтів слід досягати нижчих рівнів ХС ЛПНЩ (<1,0 ммоль/л) або ХС не-ліпопротеїнів високої щільності (ХС-неЛПВЩ) (<1,8 ммоль/л). При цьому гіполіпідемічна терапія передбачає комбінування гіполіпідемічних препаратів, на кшталт інноваційних засобів.

Крім того, значна частка пацієнтів із високим ризиком або дуже високими рівнями ХС ЛПНЩ потребує додаткового лікування (ESC, 2019).

Пацієнтам, що не досягають цільових показників ХС ЛПНЩ, рекомендовано призначати комбіновану терапію з езетимібом.

Також пані Олена акцентувала увагу на лікуванні статином з езетимібом, яке зазначено першим в усіх рекомендаціях послідовної комбінованої гіпохолестеринемічної терапії. Це пояснюється тим, що езетиміб завдяки своєму механізму дії потенціює вплив статину. Застосування езетимібу пригнічує всмоктування ХС на щітковій облямівці тонкої кишки за допомогою транспортера ХС білка Німана-Піка С1, сприяючи зменшенню надходження ХС до печінки з утворенням його етерів як транспортної форми і збільшенню виведення ХС із крові (Brag et al., 2004).

Водночас статин специфічно пригнічує синтез ХС у печінці. Послідовне зниження всмоктування ХС зі зменшенням його синтезу в печінці сприяє зниженню рівнів загального ХС, тригліцеридів (ТГ) і ХС ЛПНЩ, а також підвищенню вмісту ХС ЛПВЩ. У відповідь на зниження надходження ХС на поверхні печінки підвищується експресія рецепторів ЛПНЩ, що, своєю чергою, посилює кліренс ХС ЛПНЩ із крові. Обидва препарати діють на основні моменти обміну ХС в організмі,

Продовження на наст. стор.



**Початок на попередній стор.**

а саме на синтез ендogenous ХС у печінці (стати́н), і на зменшення надходження холестерину із їжею (ezetимі́б). У такий спосіб досягається потенціювання гіполіпемічного ефекту. При цьому дозування обох препаратів може бути зменшено, відповідно знизиться частота побічних явищ.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні застосування комбінації симвастатину та езетимібу (IMPROVE-IT) хворих після ГКС (n=19 144) було рандомізовано для приймання симвастатину 40 мг / езетимібу 10 мг (n=9077) або симвастатину 40 мг (n=9067). Після першого року лікування впродовж 3 років вторинні кінцеві точки (нефатальний ІМ, інсульт, смерть від серцево-судинних [СС] причин, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії тощо) були значно нижчими у групі застосування статину / езетимібу, ніж за монотерапії. Первинна кінцева точка (ризик ІМ, геморагічного інсульту, сукупної смерті від СС-причин, частота великих СС-подій) через 7 років становила 32,7% у групі приймання комбінованої терапії та 34,7% – за монотерапії. Щодо третинних кінцевих точок, то у групі приймання комбінованої терапії спостерігали зниження на 16% ризику фатального ІМ, на 19% – ургентної ревазуляризації, на 14% – будь-якого інсульту, на 21% – ішемічного інсульту (Giugliano et al., 2017).

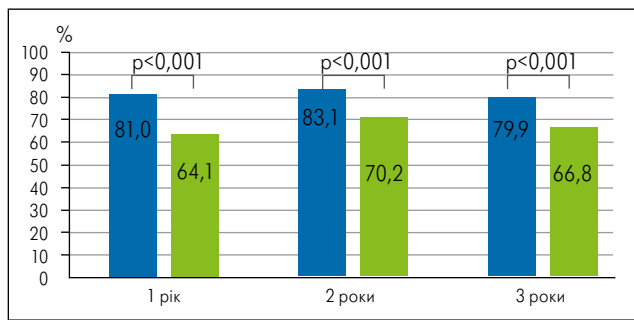
У хворих із ЦД у дослідженні IMPROVE-IT встановлено найбільше зниження відносного ризику ІМ (24%) та ішемічного інсульту (39%) (Giugliano et al., 2017). Кращі результати щодо багатосудинного атеросклерозу отримано у групі застосування комбінованої терапії (Вопаса et al., 2018). Через обмежену ефективність симвастатину відзначається скорочення його використання. Нині є великий пул досліджень, присвячених застосуванню розувастатину, зокрема 14 досліджень за участю 12 427 хворих (Chilbert et al., 2022).

У межах дослідження RACING вивчали ефективність приймання статинів середньої інтенсивності (розувастатин) у комбінації з езетимібом проти монотерапії статинами високої інтенсивності в пацієнтів із/без ЦД та АССЗ. Первинним результатом була 3-річна комбінація СС-смерті, серйозних СС-подій (МАСЕ) або нефатального інсульту. Серед загальної кількості пацієнтів 1398 (37,0%) на початку дослідження мали ЦД. Частота досягнення первинного результату становила 10,0 і 11,3% серед пацієнтів із ЦД, рандомізованих для комбінованої терапії езетимібом проти високоінтенсивної монотерапії статинами. Пов'язане з непереносимістю припинення лікування або зменшення дози досліджуваного препарату виявлено в 5,2 і 8,7% пацієнтів у кожній групі відповідно (p=0,014). Рівнів ХС ЛПНЩ <70 мг/дл через 1, 2 і 3 роки досягли 81,0; 83,1 і 79,9% пацієнтів у групі застосування комбінованої терапії езетимібом і 64,1; 70,2 і 66,8% – за високоінтенсивної монотерапії статинами (p<0,001) (рис. 1). Комбінована терапія статинами середньої інтенсивності (розувастатин) з езетимібом є прийнятною альтернативою статинам високої інтенсивності, якщо останні не переносяться або потрібне подальше зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД і ССЗ (Lee et al., 2023).

За даними дослідження впливу комбінованої терапії езетимібом і розувастатином на регресію коронарного атеросклерозу у хворих з ІХС (n=51), комбінація розувастатину (5 мг) й езетимібу (10 мг) сприяла значному поступовому зниженню об'єму коронарних бляшок порівняно з монотерапією розувастатином (5 мг). Також у групі застосування комбінованої терапії пацієнти досягали додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ (Masuda et al., 2015).

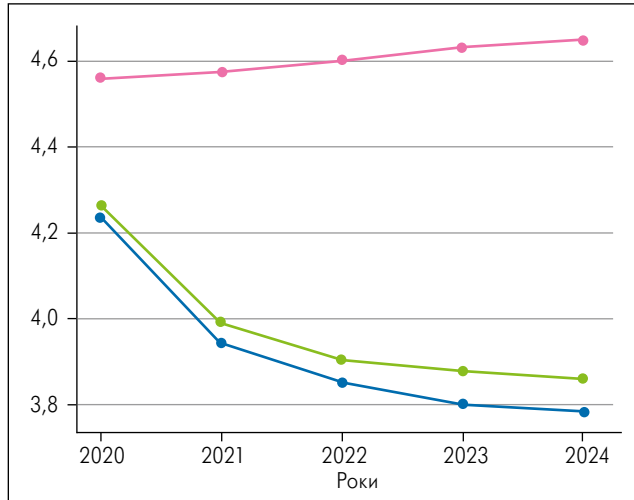
У багатоцентровому дослідженні щодо ефективності монотерапії статинами, комбінованої терапії статинами та езетимібом у вигляді окремих препаратів, а також комбінованої терапії езетимібом і статинами у вигляді фіксованих комбінацій встановлено, що саме фіксована комбінація розувастатину й езетимібу в одній пігулці забезпечувала значущу користь для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ і запобігання МАСЕ на популяційному рівні (рис. 2, 3) (Farnier et al., 2022). Комбіновану терапію статинами та езетимібом рекомендовано пацієнтам високого і дуже високого ризику як основний стандарт лікування для швидшого досягнення зниження рівня ХС ЛПНЩ >50%. Провідні фахівці радять відійти від «високоінтенсивного лікування статинами» та «парадигми очікування та спостереження». Замість цього слід призначати всім пацієнтам із дуже високим і надзвичайно високим ризиком комбіновану терапію як основний стандарт лікування (Ray et al., 2022).

Олена Акинди́вна наголосила на безпеці комбінації статину та езетимібу та зауважила, що за терапії розувастатином та езетимібом (Клівас Плюс) побічні явища є нечастими (виняток становить підвищення рівнів печінкових ферментів, що є загальним для всіх представників класу статинів, а також втома, міалгія, метеоризм тощо). Підсумовуючи, вона додала, що терапія статинами



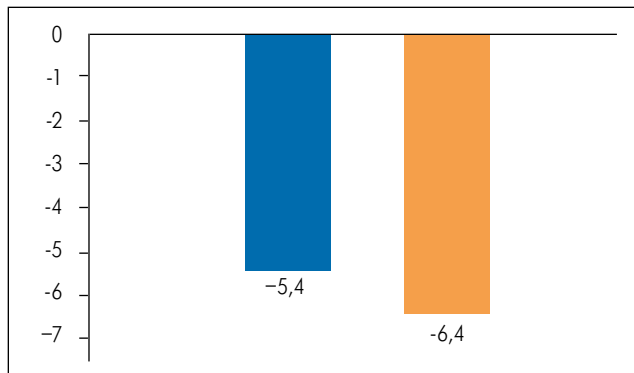
**Рис. 1. Рівні ХС ЛПНЩ (<70 мг/дл,%) у пацієнтів із ЦД у групах комбінованої терапії розувастатином та езетимібом (синій колір) і високоінтенсивної монотерапії статинами (зелений колір)**

Адаптовано за Lee S.M. et al., 2023.



**Рис. 2. Середні значення рівня ХС ЛПНЩ (ммоль/л) у групах високоінтенсивної монотерапії (червоний колір), терапії статинами та езетимібом в окремих пігулках (зелений колір) і терапії фіксованою комбінацією розувастатину й езетимібу (синій колір)**

Адаптовано за Farnier M. et al., 2022.



**Рис. 3. Зменшення ризику (%) МАСЕ у групі терапії розувастатином та езетимібом в окремих пігулках (синій колір) та у групі терапії фіксованою комбінацією розувастатину й езетимібу (помаранчевий колір)**

Адаптовано за Farnier M. et al., 2022.

лишається наріжним каменем для всіх груп хворих з АССЗ. Клінічно доцільним є застосування потужного статину (розувастатин) у середніх або максимальних терапевтичних дозах залежно від клінічного випадку. Власне, комбінована терапія розувастатином та езетимібом (Клівас Плюс) потенціє клінічні переваги статинотерапії без зменшення безпеки лікування, а також сприяє зниженню частоти побічних явищ за умов поганої переносимості високих доз статинів. Загалом терапія генеричними статинами з додаванням езетимібу (або без нього) має соціальне значення.

**Клівас Дуо: дуопіл для вторинної профілактики ССЗ**



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

Близько 9% СС-подій у європейських країнах асоційовані з низькою прихильністю до терапії, яка є одним із самостійних чинників СС-ризiku. Тоді як прихильність до СС-терапії поліпшує прогноз, зокрема супроводжується зниженням СС та загальної смертності за умов прихильності до терапії понад 80% (Chowdhury et al., 2013).

Сьогодні дуопіл і поліпіл – один зі шляхів розв'язання проблеми прихильності пацієнта до лікування. Щодо статинів, то є обернена залежність між комлаєнсом і смертністю після ІМ: низька прихильність до статинотерапії після ІМ збільшує смертність.

Якщо використання аспірину у вторинній профілактиці є стандартом лікування, підходи до антитромботичної терапії у пацієнтів без СС подій залишається опціональним насамперед у популяції ЦД, що ґрунтується на результатах дослідження ASCEND, у якому пацієнти

із ЦД без СС-подій (n=15 480) отримували ацетилсаліцилову кислоту (АСК) або плацебо протягом 7,5 року. Терапія АСК знижувала частоту первинної кінцевої точки (МАСЕ), проте асоціювалася зі збільшенням ризику великих кровотеч (Bowman et al., 2018).

Відповідно до загальних рекомендацій з антитромботичної терапії ESC, у пацієнтів із ЦД і високим / дуже високим СС-ризиком АСК у низьких дозах може бути призначена для первинної профілактики, якщо немає відповідних протипоказань (клас рекомендації Ів, рівень доказовості А) (ESC, 2021).

У настанові ESC (2023) щодо менеджменту ССЗ у пацієнтів із ЦД зазначено, що в цій популяції без симптомного АССЗ чи вагомому ураженні органів-мішеней рекомендовано оцінювати 10-річний СС-ризик за допомогою шкали Score2-Diabetes (клас рекомендації І, рівень доказовості В). При цьому є потреба в інформації щодо належності пацієнта до регіону Європи (рівень захворюваності), статі, віку на момент оцінювання ризику та встановлення діагнозу ЦД, куріння, АТ, рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ, глікованого гемоглобіну та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Цей розрахунок є необхідним для розуміння цільового рівня ХС ЛПНЩ та вибору цукрознижувальної терапії. Відповідаючи на запитання, з яким саме статинами комбінувати АСК, доповідач розглянув доказову базу застосування різних комбінацій статинів із зазначеною діючою речовиною. У дослідженні LIPID додавання правастатину зменшувало ризик кінцевої точки (СС-смерть, нефатальний ІМ, аортокоронарне шунтування, черезшкірні коронарні втручання, інсульт) на 24%. Тоді як у дослідженні GREACE комбінація аторвастатину з АСК сприяла зниженню частоти СС-смерті, нефатального ІМ, нестабільної стенокардії та інсульту на 51% (Hennekens et al., 2004; Athyros et al., 2005).

Що потужнішим є статин, то більшим є сенс його комбінації з АСК. Профілактичні ефекти АСК у поєднанні з різними статинами щодо ССЗ вивчали у популяційному дослідженні у США. Терапія АСК у комбінації з розувастатином була ефективнішою для профілактики окремих ССЗ, зокрема застійної серцевої недостатності, ІХС, стенокардії та серцевого нападу, ніж АСК у поєднанні з іншими статинами. Комбінація АСК із розувастатином, аторвастатином і симвастатином знижувала відповідно на 76, 72 і 60% ризик розвитку ІХС; на 70, 63 і 52% – ризик розвитку гострої серцево-судинної події. У межах вторинної профілактики у пацієнтів із перенесеними ССЗ комбінація АСК із розувастатином знижувала на 53% ризик ХСН, на 76% – ІХС та стенокардії, на 70% – ІМ. Порівняно з прийманням лише АСК, співвідношення шансів для ССЗ становило 0,43; 0,69; 0,44; 0,34 і 0,64 для комбінованого АСК та аторвастатину, ловастатину, правастатину, розувастатину та симвастатину відповідно. Лікування статинами в поєднанні з АСК має очевидну перевагу порівняно з монотерапією АСК щодо запобігання ССЗ. Зважаючи на такі дані у пацієнтів із/без ЦД, як стать, вік, рівень фізичної підготовки, комбіноване застосування АСК і розувастатину демонструвало найбільший профілактичний ефект порівняно з АСК у поєднанні з іншими статинами (Liu et al., 2023).

Ефективною комбінацією статину й АСК для зниження ризику ССЗ є Клівас Дуо – сучасний кардіологічний дуопіл, до складу якого входить розувастатин (5, 10 і 20 мг), а також АСК (100 мг). Серед переваг дуопілу є те, що кожен компонент міститься в окремій пігулці, зважаючи на його фізико-хімічні властивості; активні речовини не взаємодіють між собою; дотримуються умови для всмоктування та оптимальної біодоступності кожної активної речовини. Клівас Дуо (розувастатин 20 мг/АСК100 мг) – це стандартна стратегія для більшості пацієнтів після перенесених СС-подій. Своєю чергою, Клівас Дуо на основі статину помірної інтенсивності (розувастатин 5 або 10 мг/АСК 100 мг) доцільно призначати в разі непереносимості статинів високої інтенсивності або за ризику побічних ефектів; літнім пацієнтам (>75 років) навіть у вторинній профілактиці; особам з ішемічною серцевою недостатністю (СН) стадії С зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), а також за умови утримання цільових рівнів ХС ЛПНЩ на тлі статинотерапії помірної інтенсивності.

**Сучасні фармацевтичні технології у лікуванні пацієнтів з атеросклерозом**



**Професорка кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків), д.мед.н. Наталія Володимирівна Бездідко.**

Як зауважила пані Наталія, за тривалого застосування препарату до нього висувають особливі вимоги:

- Молекула діючої речовини має мати переваги порівняно з іншими аналогами з тієї самої фармакологічної групи.



- Наявна доказова база щодо ефективності й безпеки використання діючої речовини (переваги оригіналу).
- Сучасна технологія виробництва лікарської форми.
- Наявні дослідження біоеквівалентності (дані якості генерика та можливості застосування його як взаємозамінного лікарського засобу).

Якісний генерик — це ефективна терапія. Розувастатин має певні переваги порівняно з іншими статинами, зокрема, щодо загальної та СС-смерті. Так, за даними дослідження, кількість хворих на гіперхолестеринемію, у яких вдалося досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л на тлі терапії різними статинами в еквівалентних дозах, становила 82% в разі застосування розувастатину (10 мг), 74% — аторвастатину (20 мг) і 66% — симвастатину (40 мг). Зокрема, у дослідженні JUPITER терапія розувастатином достовірно знижувала на 54% ризик розвитку ІМ (Ridker et al., 2008).

Клівас — препарат розувастатину вітчизняного виробництва, що обумовлює економічні переваги перед оригіналом. Безумовно, що економічний аспект не має передувати клінічній ефективності та безпеці препарату. Клівас виготовляють за сучасною технологією, що підтверджено належними сертифікатами. Розчинність та всмоктування розувастатину в шлунково-кишковому тракті залежить від рН (Alshora et al., 2016).

Щодо фіксованої комбінації розувастатину й езетимібу (Клівас Плюс), то вона є доцільною як із клінічної, так і з фармацевтичної точки зору — поєднання цих двох речовин із гіполіпідемічною дією, але різним механізмом дії, забезпечує синергію, тобто суттєве посилення ефекту порівняно з тим, який кожна з речовин має окремо (навіть у разі збільшення дозування монотерапії). Експериментально доведено, що розчинність і біодоступність кожного компонента не змінюється за поєднання в одній таблетці — додавання езетимібу жодним чином не позначається на розчинності й біодоступності розувастатину, і навпаки (Athanasios et al., 2011).

Для розширення можливостей індивідуалізованої терапії фіксована комбінація Клівас Плюс має різний вміст: розувастатин представлений у дозі 10 /20 мг, тоді як доза езетимібу є сталою — 10 мг.

Щодо комбінації розувастатину з АСК (Клівас Дуо), то технологічно вона є досить складною і являє собою дуопіл — сучасний високотехнологічний лікарський засіб, представлений желатиною капсулою, всередині якої містяться дві окремі таблетки (а не одна таблетка з двома діючими речовинами, як у звичайних комбінованих препаратах). Кожна діюча речовина відокремлена від іншої, тож будь-яка взаємодія між ними неможлива. При цьому кожна діюча речовина поєднана з оптимальними для неї допоміжними речовинами. Це сприяє тому, що фармакокінетика лишається повністю незмінною, тобто такою, яка притаманна діючій речовині у вигляді монопрепарату. Якщо треба збільшити кількість діючих речовин, можна скористатися поліпілом, який містить АСК (100 мг), аторвастатин (20 мг), раміпріл (2,5-10 мг).

Сучасні фармацевтичні технології забезпечують можливість індивідуалізованої гіполіпідемічної терапії: якісний вітчизняний гіполіпідемічний препарат (Клівас), якісний гіполіпідемічний комбінований препарат (Клівас Плюс), а також високотехнологічний дуопіл (Клівас Дуо) та поліпіл (Триномія).

### Зменшення поліпрагмації як спосіб збільшення ефективності терапії



**Завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, д.мед.н., професорка Віра Йосипівна Целуйко.**

З одного боку, якщо компоненти, поєднані в одній пігулці, мають доказову базу щодо впливу на прогноз, а з іншого — різні механізми дії, то йдеться про поліпіл. Вони принципово відрізняються від комбінованої таблетки, де дві діючі речовини мають однакову точку впливу (як-от два антигіпертензивні засоби). Коли йдеться про два препарати різних класів із різним механізмом дії, які мають різні патогенетичні механізми, то це поліпіл.

Всесвітня федерація серця (WHF, 2023) подала заявку на внесення поліпілів як життєво важливих методів лікування до «Переліку основних лікарських засобів ВООЗ» та створила Експертну групу з комбінації фіксованих доз щодо розширення впровадження комбінованої терапії фіксованими дозами ССЗ. Що більшою є кількість пігулок, то меншою є прихильність до терапії та слабшим їхній ефект.

За даними дослідження SECURE, у якому оцінювали ефективність поліпілу CNIC, що містить ключові компоненти (АСК — 100 мг; раміпріл — 2,5; 5 або 10 мг; аторвастатин — 20/40 мг), була пов'язана з поліпшенням результатів у вторинній профілактиці СС-смерті та ускладнень після ІМ. Пацієнтів, які перенесли ІМ

протягом попередніх 6 міс., було рандомізовано у групи застосування поліпілу або звичайного лікування. Як основний комбінований результат вважали СС-смерть, нелетальний ІМ І-го типу, нелетальний ішемічний інсульт або термінову ревазуляризацію. Як ключову вторинну кінцеву точку розглядали поєднання СС-смерті, нелетального ІМ І-го типу чи нелетального ішемічного інсульту.

Загалом 2499 пацієнтів пройшли рандомізацію та перебували під спостереженням у середньому впродовж 36 міс. Подія первинного результату відбулася у 118 із 1237 пацієнтів (9,5%) у групі приймання поліпілу та у 156 із 1229 (12,7%) — за звичайного лікування. Ключову вторинну подію зафіксовано у 101 пацієнта (8,2%) у групі застосування поліпілу та у 144 осіб (11,7%) — за звичайного лікування.

Прихильність до терапії (за повідомленнями пацієнтів) була вищою в групі приймання поліпілу, тоді як побічні ефекти мали подібні показники. Дослідники дійшли висновку, що завдяки лікуванню поліпілом пацієнти після ІМ мали нижчий ризик серйозних СС-подій, ніж за звичайного лікування (Castellano et al., 2022).

Щодо зниження захворюваності та смертності застосування поліпілу CNIC ефективніше в пацієнтів похилого віку після ІМ порівняно зі звичайним лікуванням: зниження ризику рецидиву ССЗ у групі поліпілу на 24% і СС-смерті — на 33%. На думку керівника проекту, Валентина Фустера, цей результат було отримано насамперед завдяки прихильності до терапії.

У багатьох дослідженнях підтверджено підвищення прихильності до терапії завдяки використанню поліпілів, зокрема Триномії у SECURE. Нині є потужна доказова база використання поліпілів як за первинної, так і вторинної профілактики (Araujo et al., 2023; Castellano et al., 2023; Biondi-Zoccai, 2023).

За отриманими результатами, приймання поліпілів ефективніше за окремі пігулки. У метааналізі 18 РКД (n=20 463) оцінювали ефективність поліпілів щодо зниження СС-чинників ризику. Використання поліпілів асоціювалося зі статистично значущим зниженням САТ, ДАТ і рівня загального ХС, а також поліпшувало прихильність осіб із високим ризиком або підтвердженим діагнозом ССЗ (Hennawi et al., 2023).

Переваги застосування поліпілів для збільшення прихильності до лікування в первинній і вторинній профілактиці ССЗ вивчали в систематичному огляді РКД. За його результатами, поліпіл є ефективною, безпечною і практичною стратегією для поліпшення прихильності до лікування в осіб із ризиком ССЗ (Lopez-Lopez et al., 2023).

У консенсусному документі експертів щодо узагальнення даних застосування поліпілів зазначено, що, попри велику кількість доказів підтвердження використання поліпілів як стратегії для запобігання церебральним захворюванням та ССЗ, їх досі недостатньо залучають у клінічну практику (Araujo et al., 2023).

Використання поліпілів у пацієнтів із ССЗ асоціюється з нижчою СС-смертю і кращою прихильністю до терапії, а також із помірним зниженням САТ і рівня ХС ЛПНЩ порівняно зі звичайним лікуванням. Отже, застосування поліпілів можна вважати кращим варіантом для цієї категорії пацієнтів (Rivera et al., 2023).

### Панельна дискусія

#### Чи має вплив на ефективність лікування час приймання статину (ранок / день / вечір)?

**Сергій Романенко (С.Р.):** Час застосування статинів мав значення в разі застосування препаратів нетривалої дії цієї групи (симвастатину та його попередників). Симвастатин бажано приймати ввечері, оскільки максимальна активність синтезу ХС у печінці відбувається в нічний час. Для аторвастатину й розувастатину (як для препаратів тривалої фармакологічної дії), зовсім не принципово, коли їх приймати — уранці чи ввечері. Щодо біодоступності, то лише ефективність розувастатину не залежить від вживання їжі (симвастатин і аторвастатин не слід приймати під час їди).

**Олена Коваль (О.К.):** Щодо поліпілу, то АСК можна приймати і зранку, і ввечері, але краще — на ніч.

**Наталія Бездітко (Н.Б.):** Якщо АСК приймати ввечері, то пацієнт матиме додатковий гіпотензивний ефект.

#### Чи часто у вашій практиці траплялися пацієнти, у яких фенотипічно немає відхилень маси тіла, але є зміни ліпідограми?

**О.К.:** Одна з моїх останніх пацієнток є прикладом сімейної гіперхолестеринемії: дуже стрункої статури, при цьому рівень ТГ становить 10 ммоль/л. Інший випадок — спортивна родина без шкідливих звичок, класична атерогенна дисліпідемія. Безумовно, що значну роль відіграє генетична складова, але й описано класичні аутоімунні форми атеросклерозу з агресивним перебігом, які не пов'язані з ожирінням.

**С.Р.:** Суто практичний аспект — час голодування перед здаванням аналізу. Якщо пацієнт не дотримувався

8-10-годинного голодування, то насамперед це матиме вплив на рівень ТГ, а також на рівень ХС ЛПНЩ.

Отже, якщо лікаря насторожує невідповідність між фенотипом пацієнта і показниками ліпідограми, слід перевірити, «скільки вершків з'їла людина напередодні аналізу».

**О.К.:** У разі сімейної дисліпідемії час голодування напередодні здавання аналізу слід збільшувати до 12 год.

#### Як пояснити той факт, що гіпотиреоз є протипоказанням до приймання розувастатину?

**О.К.:** Гіпотиреоз слід коригувати, оскільки він є найчастішою причиною дисліпідемії. Для уникнення поліпрагмації доцільно робити це послідовно, проте протипоказань для приймання розувастатину за гіпотиреозу немає.

**Н.Б.:** Із фармакологічної точки зору немає обґрунтування до такого протипоказання.

**С.Р.:** Гіпотиреоз є чинником, що може збільшувати ризик статин-асоційованих м'язових симптомів. Прямого протипоказання немає. Водночас, розувастатин у дозі 40 мг протипоказано пацієнтам зі схильністю до міопатії або рабдоміолізу. Своєю чергою, гіпотиреоз є одним із чинників ризику міопатії / рабдоміолізу.

**О.К.:** Це також залежить від дозування: розувастатин у менших дозах не збільшуватиме зазначені ризики. У такому випадку можна призначити Клівас Плюс зі зниженою дозою розувастатину: він не зменшує частоту міопатій, на відміну від комбінації статину з бемпедоевою кислототю, але й не збільшує її.

#### Який гіполіпідемічний ефект мають омега-3 поліненасичені жирні кислоти у комплексному лікуванні зі статинами?

**С.Р.:** Сучасний підхід до призначення омега-3 поліненасичених жирних кислот полягає у тому, що якщо пацієнт із гіпертригліцеридемією не відчуває покращення на тлі високоінтенсивної статинотерапії, то згідно із сучасними рекомендаціями слід призначити докозагексаєнову кислоту (представник класу омега-3) у дозуванні 2 г двічі на добу. На жаль, у вітчизняних настановах немає цього положення.

На мою думку, призначити омега-3 (1 г двічі на добу) недоцільно. Загалом призначення омега-3 — це вплив на кінцеві точки, зокрема для зменшення частоти ревазуляризації. Отже, якщо за максимальної дози статину рівні ТГ лишаються підвищеними, доцільно розглянути призначення омега-3 в адекватних дозах або фібратів. Якщо цільових рівнів ХС ЛПНЩ досягнути не вдається, то до статину слід додати езетиміб.

#### Із якою частотою слід контролювати ліпідогруму у хворих із високим СС-ризиком?

**С.Р.:** Відповідно до сучасних рекомендацій, розгорнутий біохімічний аналіз крові, що дає змогу виявити порушення жирового обміну в організмі та оцінити ризик ССЗ слід виконувати щонайменше 2-4 год. Стосовно розувастатину, який є найпотужнішим представником класу статинів, це можна зробити раніше. При цьому варто брати до уваги, що призначення контрольних аналізів є одним з інструментів комплаєнсу.

#### Є думка, що АСК слід вживати окремо від інших лікарських засобів. Чи стосується це Клівас Дуо?

**Н.Б.:** Клівас Дуо технологічно виготовлений так, що діючі речовини представлено окремими таблетками, які не взаємодіють одна з одною. Щодо АСК, то відомо лише про її взаємодію з нестероїдними протизапальними засобами, оскільки вони конкурують за вплив на циклооксигеназу, саме тому інтервал між їх прийманням має становити щонайменше 2-4 год. Стосовно інших лікарських засобів — із фармакологічної точки зору застережень щодо їх використання з АСК немає.

**С.Р.:** У протоколах численних досліджень застосування статинів, зокрема у вторинній профілактиці, під час проведення яких пацієнти також приймали АСК, не зазначено спеціальний час вживання цих препаратів, отже, це не матиме впливу на результати лікування.

#### Чи можна приймати статини для первинної профілактики, якщо в пацієнта є лише чинники ризику розвитку атеросклерозу?

**С.Р.:** Для первинної профілактики ССЗ слід розрахувати СС-ризик за таблицею SCORE2 чи її різновидами, а також цільовий рівень ХС ЛПНЩ. Якщо у пацієнта цей показник вищий за цільовий — призначити статинотерапію.

#### Чи можуть статини різко знижувати рівень ХС і чи становить це небезпеку для хворого?

**О.К.:** Як правило, процес зниження рівня ХС триває 4-6 тиж. У разі, якщо в пацієнта відбулося раптове зниження рівня ХС, слід розглянути інші причини, які могли зумовити б це, зокрема інфекційний або запальний процес.

Підготувала **Олександра Демецька**

UA-TRIN-KOL-012024-097.





# Лікування серцево-судинних захворювань у пацієнтів з діабетом

**На цукровий діабет (ЦД) 2021 р. страждало близько 537 млн осіб у всьому світі (поширеність – 10,5%), до 2045 р. їхня кількість може зрости до 783 млн (поширеність – 12,2%) (Sun et al., 2021). ЦД можна підозрювати за наявності специфічних симптомів, як-от поліурія, полідипсія, втомлюваність, розмитість зору, втрата ваги, погане загоєння ран і рецидивні інфекції. Проте цей стан може бути безсимптомним, через що ЦД не діагностують у >40% випадків (від 24 до 75%) (Beagley et al., 2014). У серпні поточного року Європейське товариство кардіологів (ESC, 2023) оновило рекомендації з лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) в осіб із ЦД, ґрунтуючись на оцінюванні та узагальненні наявних доказів, щоб запропонувати медичним працівникам найкращий діагностичний або терапевтичний підхід у цій популяції пацієнтів. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього документа, які було опубліковано у виданні European Heart Journal (2023; 44: 4043-4140).**

## Основні аспекти

Пацієнти з діабетом мають підвищений ризик розвитку ССЗ із симптомами ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН), фібриляції передсердь (ФП) та інсульту, а також захворювань аорти та периферичних артерій. ЦД є основним чинником ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХНН), яка, своєю чергою, пов'язана з розвитком ССЗ. Поєднання ЦД із цими серцево-нирковими супутніми захворюваннями підвищує ризик ССЗ та смертності від усіх причин. За останнє десятиліття результати досліджень серцево-судинних результатів у пацієнтів із ЦД із високим серцево-судинним ризиком у разі застосування нових цукрознижувальних засобів, як-от інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), а також нові нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР), зокрема фіренон, значно розширили доступні терапевтичні можливості, що спонукало до розроблення оновлених рекомендацій, заснованих на доказах.

На відміну від попередніх рекомендацій ESC (2019) щодо лікування діабету, предіабету та ССЗ, в оновленому варіанті увагу зосереджено лише на ССЗ і ЦД, через брак чітких доказів не розглянуто період, що передє діабету і предіабету. Зокрема, в оновленому документі надано рекомендації щодо стратифікації серцево-судинного ризику, а також скринінгу, діагностики та лікування ССЗ у хворих на ЦД. Щодо інших аспектів, які стосуються ведення пацієнтів із ЦД, автори посилаються на настанови діабетичних асоціацій, як-от Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) або Американської діабетичної асоціації (ADA). Ці керівництва пропонують засновані на доказах рекомендації щодо управління серцево-судинним ризиком у пацієнтів із ЦД і містять вказівки щодо лікування атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АССЗ) у пацієнтів із діабетом. Щоб індивідуалізувати стратегії лікування, в оновлених рекомендаціях було запроваджено нове спеціальне 10-річне оцінювання ризику ССЗ (SCORE2-Diabetes), специфічне для ЦД 2-го типу в пацієнтів із цим захворюванням без АССЗ або тяжкого ураження органів-мішеней. Зазначений підхід розширює встановлений алгоритм прогнозування SCORE2 для ЦД 2-го типу та на підставі індивідуальних характеристик пацієнта і надає дані про 10-річний ризик розвитку летальних і нефатальних ССЗ (інфаркт міокарда [ІМ], інсульт). Власне, SCORE2-Diabetes слугує керівництвом для прийняття клінічних рішень щодо лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу з низьким, помірним, високим або дуже високим ризиком, але без клінічно виразного АССЗ або тяжкого ураження органів-мішеней.

Зважаючи на високу поширеність невиявленого ЦД у пацієнтів із ССЗ, а також підвищений ризик і терапевтичні наслідки за обох захворювань, за новими рекомендаціями запропоновано систематичне обстеження на діабет усіх пацієнтів із ССЗ. Крім того, усі пацієнти з діабетом потребують оцінювання ризику та наявності ССЗ та хронічної хвороби нирок (ХНН). Базуючись на даних, отриманих у великих дослідженнях серцево-судинних результатів, новий документ містить рекомендації щодо лікування пацієнтів із діабетом і клінічними ознаками серцево-судинних і ниркових захворювань. Пацієнтам із ЦД та АССЗ рекомендовано застосування арГПП-1 та/або ІНЗКТГ-2 для зниження серцево-судинного ризику, незалежно від контролю рівня глюкози та на додаток до стандартного лікування, наприклад антиагрегантної, антигіпертензивної або гіполіпідемічної терапії.

Особливу увагу в рекомендаціях приділено лікуванню СН за ЦД. На підставі даних великих досліджень, як зазначають автори, слід лікувати пацієнтів із діабетом і хронічною СН (незалежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) за допомогою ІНЗКТГ-2, щоб зменшити частоту госпіталізації через СН. Пацієнтам із ЦД та ХНН рекомендовано призначати ІНЗКТГ-2 та/або фіренон, оскільки такі препарати знижують ризик серцево-судинної та ниркової недостатності на додаток до стандартного лікування.

## Клас рекомендації та рівень доказовості

Робоча група критично оцінювала діагностичні та терапевтичні підходи, зокрема співвідношення ризику і користі. Сила кожної рекомендації та рівень підтвердження доказів були вивчені та оцінені відповідно до попередньо визначених шкал.

*Клас рекомендації I* передбачає наявність доказів та/або загальної згоди щодо того, що лікування чи процедура є корисними та ефективними, а отже, рекомендованими або показаними.

*Клас рекомендації II* – наявність суперечливих доказів та/або розбіжностей щодо придатності / ефективності лікування чи процедури (*IIa* – докази / думки щодо користі / ефективності необхідно зважити; *IIb* – користь / ефективність встановлена на підставі слабших доказів / думки, але може бути розглянуто).

*Клас рекомендації III* – наукові дані вказують на те, що лікування або процедура не є корисними / ефективними, а в деяких випадках можуть бути навіть шкідливими, отже, їх застосування не рекомендовано.

*Рівень доказовості A* означає, що дані, на яких ґрунтується рекомендація, отримано на підставі багатьох рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів; *рівень доказовості B* – дані отримано з одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень; *рівень доказовості C* – підґрунтям для рекомендації є консенсус думок експертів та/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження або реєстри.

Традиційно було переглянуто деякі попередні рекомендації ESC (2019) щодо діабету, предіабету та ССЗ, розроблені у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення ЦД (EASD), які оновлено 2023 р. (таблиця) (Cosentino et al., 2019; Marx et al., 2023)

Робоча група дотримувалася процедур голосування ESC, і всі затверджені рекомендації підлягали голосуванню, під час якого серед її членів було досягнуто принаймні 75% згоди.

Застосування ліків поза показаннями може бути наведено в поточних рекомендаціях, якщо є достатній рівень доказів, що його можна вважати доречним за певного стану. Втім, остаточне рішення щодо кожного окремого пацієнта приймає медичний працівник, звертаючи особливу увагу на:

- Конкретний стан пацієнта (якщо інше не передбачено національними правилами, застосування ліків не за показаннями має обмежуватися ситуаціями, коли це відповідає його потребам щодо якості, безпеки та ефективності лікування, і лише після того, як його поінформовано та отримано згоду).
- Специфічні для країни правила охорони здоров'я, нормативні акти державних регулювальних органів із лікарських засобів та етичні норми і правила.

## Оновлені положення

### Оцінка серцево-судинного ризику та зниження ваги

У пацієнтів із ЦД 2-го типу без симптомів АССЗ або тяжкого ураження органів-мішеней необхідно оцінювати 10-річний ризик ССЗ за допомогою SCORE2-Diabetes (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*).

Рекомендовано, щоб пацієнти з надмірною вагою або ожирінням намагалися зменшити вагу та збільшити фізичні навантаження для поліпшення метаболічного контролю та загального профілю ризику ССЗ (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*).

Пацієнтам із надмірною вагою або ожирінням слід розглянути можливість застосування цукрознижувальних препаратів, які сприяють втраті ваги (наприклад, арГПП-1) (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості B*).

Біаріатричну хірургію слід розглядати у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком з індексом маси тіла (ІМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> (*клас рекомендації II*), коли повторювані та структуровані заходи щодо зміни способу життя в поєднанні з медикаментозною терапією для зниження ваги виявляються неефективними (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості B*).

### Підвищення фізичної активності та фізичних вправ у хворих на цукровий діабет

Необхідно адаптувати фізичні втручання до наявних супутніх захворювань, пов'язаних із ЦД 2-го типу, наприклад слабкості, нейропатії або ретинопатії (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*). Зокрема, рекомендовано запроваджувати структуроване тренування з фізичними вправами у пацієнтів із ЦД 2-го типу та серцево-судинних захворювань (ССЗ) як-от ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН) зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), помірно зниженою фракцією викиду (СНпзФВ), зниженою фракцією викиду (СНзнФВ) або фібриляцією передсердь (ФП), для поліпшення метаболічного контролю, фізичної форми та якості життя, а також для зменшення ризику серцево-судинних подій (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*). Насамперед слід розглянути втручання, які ґрунтуються на теорії поведінки, як-от постановка і переоцінка цілей, самоконтроль і зворотний зв'язок, що сприятиме належній

фізичній активності пацієнта (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості B*). Для підвищення фізичної активності можна розглянути використання переносних трекерів активності (*клас рекомендації IIb, рівень доказовості B*).

Для підвищення успішності відмови від куріння слід розглянути доцільність замісної нікотинної терапії, вареникліну і бупропіону, а також індивідуальних або телефонних консультацій (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості B*).

Необхідно встановити суворий глікемічний контроль для зниження ризику ІХС у довгостроковій перспективі, використовуючи переважно препарати з доведеною серцево-судинною дією (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості B*).

### Зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань за допомогою цукрознижувальних препаратів

Для зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) слід надавати перевагу застосуванню цукрознижувальних засобів із доведеною серцево-судинною користю, а також препаратам із доведеною серцево-судинною безпекою над препаратами без доведеної серцево-судинної користі або підтвердженої серцево-судинної безпеки (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

Якщо необхідний додатковий контроль рівня глюкози, пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ необхідно розглянути призначення метформіну (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості C*).

Якщо потрібен додатковий контроль рівня глюкози, у пацієнтів із ЦД 2-го типу та АССЗ без СН можливо розглянути призначення піоглітазону (*клас рекомендації IIb, рівень доказовості B*).

Усім пацієнтам із ЦД для виявлення та лікування артеріальної гіпертонії (АГ) та зниження ризику ССЗ рекомендовано регулярно вимірювати артеріальний тиск (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*).

### Ліпіди та діабет

Пацієнтам із дуже високим серцево-судинним ризиком, зі стійким високим рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), попри застосування максимально переносимої дози статину в комбінації з езетимібом або із непереносимістю статинів рекомендований інгібітор PCSK9 (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*).

У разі непереносимості статинів у будь-якій дозі (навіть після повторної провокації), слід розглянути можливість додавання інгібітора PCSK9 до езетимібу (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості B*).

Якщо статини пацієнт не переносить у будь-якій дозі (навіть після повторної провокації), слід запропонувати застосування езетимібу (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості C*).

У пацієнтів із гіпертригліцеридемією можливо розглянути доцільність призначення високих доз ікосапентетилу (2 г двічі на добу) у комбінації зі статином (*клас рекомендації IIb, рівень доказовості B*).

### Антитромботична терапія хворих на цукровий діабет

Клопідогрель (75 мг) раз на добу рекомендовано після відповідного навантаження (наприклад, 600 мг або щонайменше 5 днів підтримувальної терапії) на додаток до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) протягом 6 міс. після коронарного стентування пацієнтам із хронічним коронарним синдромом (ХКС), незалежно від типу стента, якщо не показана коротша тривалість через ризик або розвиток небезпечної для життя кровотечі (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*).

Пацієнтам із діабетом і гострим коронарним синдромом (ГКС), які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію та яким виконано аортокоронарне шунтування (АКШ), і вони не потребують тривалої терапії оральними антикоагулянтами (ОАК), рекомендовано відновити приймання інгібітора рецептора P2Y<sub>12</sub>, щойно це буде визнано безпечним після хірургічного втручання, та продовжувати його до 12 міс. (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

У пацієнтів із ЦД і ХКС або симптоматичним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) без високого ризику кровотечі слід розглянути можливість додавання до низьких доз АСК дуже низьких доз ривароксабану для довгострокової профілактики серйозних судинних подій (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості B*).

У пацієнтів із ГКС або ХКС і ЦД, яким виконано імплантацію коронарного стента, за наявності показань до антикоагулянтної терапії, запропонувати продовження потрійної терапії низькими дозами АСК, клопідогрелю та ОАК упродовж місяця, якщо тромботичний ризик переважає ризик кровотечі (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості C*).

У пацієнтів із ГКС або ХКС і ЦД, яким виконано імплантацію коронарного стента, за наявності показань до антикоагулянтної терапії, можна продовжити потрійну терапію низькими дозами АСК, клопідогрелю та ОАК до 3 міс., якщо тромботичний ризик



переважає ризик кровотечі (клас рекомендації Ів, рівень доказовості С). Застосовуючи клопідогрель, омепразол та езомепразол не рекомендовано використовувати для захисту шлунка (клас рекомендації ІІІ, рівень доказовості В).

### Багатофакторний підхід у хворих на цукровий діабет

У пацієнтів із ЦД необхідно якомога раніше виявляти та лікувати чинники ризику та супутні захворювання (клас рекомендації І, рівень доказовості А).

Рекомендовано розглянути мультидисциплінарні поведінкові підходи, що поєднують знання та навички фахівців різних напрямів, які здійснюють догляд пацієнта (клас рекомендації І, рівень доказовості С).

Також слід брати до уваги принципи мотиваційного інтерв'ювання, щоб спонукати пацієнта до відповідних змін у його поведінці (клас рекомендації Іа, рівень доказовості С). Як засіб поліпшення профілю ризику можливо розглянути телемедицину (клас рекомендації ІІв, рівень доказовості В).

### Лікування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет

Реваскуляризація міокарда за ХКС рекомендована, якщо стенокардія зберігається, попри лікування антиангінальними препаратами, або в пацієнтів із документально підтвердженою великою площею ішемії (>10% ЛШ) (клас рекомендації І, рівень доказовості А). Повної реваскуляризації потребують пацієнти зі STEMI без кардіогенного шоку та з багатосудинною ІХС (клас рекомендації І, рівень доказовості А).

У всіх пацієнтів із ГКС під час первинного оцінювання клінічного стану рекомендовано встановлювати глікемічний статус (клас рекомендації І, рівень доказовості А). Повну реваскуляризацію слід розглядати в осіб із ГКС без підйому сегмента ST, без кардіогенного шоку та з багатосудинною ІХС (клас рекомендації ІІа, рівень доказовості С).

Цукрознижувальну терапію слід розглянути в пацієнтів із ГКС зі стійкою гіперглікемією, при цьому необхідно уникати епізодів гіпоглікемії (клас рекомендації ІІа, рівень доказовості С).

Для пацієнтів з ІМ та багатосудинним захворюванням, що супроводжується кардіогенним шоком, не рекомендована рутинна негайна реваскуляризація уражень, що не загрожують життю, (клас рекомендації ІІІ, рівень доказовості В).

### Серцева недостатність та цукровий діабет

У разі підозри на СН необхідно визначити рівень N-кінцевого поліпептиду натрійуретичного гормону (BNP / NT-proBNP) (клас рекомендації І, рівень доказовості В). Систематичне обстеження для виявлення симптомів та/або ознак СН рекомендовано під час кожної клінічної зустрічі в усіх пацієнтів із ЦД (клас рекомендації І, рівень доказовості С). У всіх пацієнтів із підозрою на СН рекомендовано виконувати ЕКГ у 12 відведеннях (клас рекомендації І, рівень доказовості С). Рекомендовано трансторакальну ехокардіографію та рентгенографію грудної клітки (клас рекомендації І, рівень доказовості С).

Необхідно виконувати аналіз крові на наявність супутніх захворювань, зокрема загальний аналіз крові, встановлення рівня сечовини, креатиніну та електролітів, визначення функції щитоподібної залози, рівнів ліпідів та статусу заліза (феритин і коефіцієнт насичення трансферину (TSAT)) (клас рекомендації І, рівень доказовості С).

Для медикаментозного лікування пацієнтів із СНзФВ (клас ІІ-ІV за NYHA) та ЦД, то ІНЗКТГ-2 (дапагліфозин, емплагліфозин або сотагліфозин) рекомендовано всім пацієнтам із СНзФВ та ЦД 2-го типу для зниження ризику госпіталізації та серцево-судинної смерті (клас рекомендації І, рівень доказовості А).

Для зменшення повторної госпіталізації або смертності рекомендовано інтенсивну стратегію раннього початку лікування, яке ґрунтується на доказах (ІНЗКТГ-2, іРАН/іАПФ, бета-блокатори [ББ] та АМР), зі швидким титруванням до досягнення визначених у дослідженні цільових доз, перед випискою та із частими наступними візитами впродовж перших 6 тиж. після госпіталізації з приводу СН (клас рекомендації І, рівень доказовості В).

Щодо інших видів лікування, які показані окремим пацієнтам із СНзФВ (клас ІІ-ІV за NYHA) і ЦД, то в осіб чорношкірої раси із ЦД і ФВ ЛШ ≤35% або ФВ ЛШ <45% у поєднанні з дилатацією ЛШ і класом ІІІ-ІV за NYHA, попри лікування інгібіторами ангіотензину-перетворювального ферменту (іАПФ) / іРАН, ББ та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), слід розглянути призначення гідралазину та ізоорбїду динітрату, щоб зменшити ризик госпіталізації та смерті від СН (клас рекомендації ІІа, рівень доказовості В).

Доцільність застосування дигоксину можна розглянути в пацієнтів із симптоматичною СНзФВ у разі синусового ритму, попри лікування сакубітрілом / валсартаном або іАПФ, ББ і АМР, щоб зменшити ризик госпіталізації (клас рекомендації ІІв, рівень доказовості В).

Емплагліфозин або дапагліфозин рекомендовано пацієнтам із ЦД 2-го типу та ФВ ЛШ >40% (СНпзФВ та СНзФВ) для зменшення ризику госпіталізації з приводу СН або серцево-судинної смерті (клас рекомендації І, рівень доказовості А). Необхідно замінити цукрознижувальну терапію препаратами без доведеної користі для серцево-судинної системи або доведеної безпеки на засоби з доведеною користю для серцево-судинної системи (клас рекомендації І, рівень доказовості С).

### Фібриляція передсердь і цукровий діабет

Пацієнтам із ЦД віком до 65 років (особливо за чинників ризику) рекомендовано опортуністичний скринінг на наявність ФП за допомогою вимірювання пульсу або ЕКГ, оскільки в осіб цієї вікової категорії на тлі діабету частіше розвивається ФП у молодшому віці (клас рекомендації І, рівень доказовості С). Слід розглянути можливість виконання систематичного ЕКГ-скринінгу для виявлення ФП у пацієнтів віком ≥75 років або у групі високого ризику інсульту (клас рекомендації ІІа, рівень доказовості В).

### Хронічна хвороба нирок і цукровий діабет

Пацієнтам із хронічною хворобою нирок (ХХН) і ЦД рекомендовано інтенсивне зниження рівня ЛПНШ за допомогою статинів або комбінації статин / езетиміб (клас рекомендації І, рівень доказовості А). Для зниження ризику ССЗ та ниркової недостатності у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН із показником розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) ≥20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> рекомендовано ІНЗКТГ-2 (канагліфозин, емплагліфозин або дапагліфозин) (клас рекомендації І, рівень доказовості А).

Фінеренон рекомендовано на додаток до іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) пацієнтам із ЦД 2-го типу та рШКФ >60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> зі співвідношенням альбуміну та креатиніну в сечі ≥30 мг/ммоль (≥300 мг/г) або рШКФ 25-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і співвідношенням альбуміну та креатиніну в сечі ≥3 мг/ммоль (≥30 мг/г) для зменшення серцево-судинних подій і ниркової недостатності (клас рекомендації І, рівень доказовості А).

Пацієнтам із ХХН та ССЗ рекомендовано низькі дози АСК (75-100 мг раз на добу) (клас рекомендації І, рівень доказовості А). Лікування за допомогою інтенсивної медикаментозної або початкової інвазивної стратегії рекомендовано розглянути у пацієнтів із ХХН, ЦД і стабільною помірною або тяжкою ІХС через подібні результати (клас рекомендації І, рівень доказовості В).

Консультація нефролога може бути необхідною в разі підвищеного рівня фосфатів у сироватці, наявності інших ознак ХХН-мінеральних розладів кісток та ниркової анемії (клас рекомендації ІІв, рівень доказовості С). Комбіноване застосування БРА з іАПФ не рекомендовано (клас рекомендації ІІІ, рівень доказовості В).

### Захворювання аорти і периферичних артерій та цукровий діабет

У пацієнтів із діабетом та аневризмою аорти рекомендовано застосовувати такі самі діагностичні й терапевтичні стратегії (медикаментозні, хірургічні чи ендovasкулярні), як і пацієнтам без діабету (клас рекомендації І, рівень доказовості С).

Рекомендовано, щоб коригування дози цукрознижувальних препаратів відповідало принципам самоконтролю у пацієнтів із ЦД 1-го типу, під керівництвом мультидисциплінарної групи фахівців із діабету (клас рекомендації І, рівень доказовості С). Необхідно уникати епізодів гіпоглікемії, особливо в пацієнтів із діагностованими ССЗ (клас рекомендації І, рівень доказовості С). Для зниження ризику ССЗ у дорослих віком >40 років із ЦД 1-го типу без ССЗ в анамнезі слід розглянути застосування статинів для зниження рівня холестерину ЛПНШ (клас рекомендації ІІа, рівень доказовості В). У дорослих віком до 40 років із ЦД 1-го типу та іншими чинниками ризику ССЗ або мікросудинного ураження кінцевих органів або 10-річного ризику ССЗ ≥10% слід розглянути можливість застосування статинів, щоб зменшити ризик ССЗ (клас рекомендації ІІа, рівень доказовості В).

Для оцінювання 10-річного ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД 1-го типу можна розглянути використання шотландсько-шведської моделі прогнозування ризику (клас рекомендації ІІв, рівень доказовості В).

### Статеві відмінності

За даними епідеміологічних досліджень, ЦД є сильнішим чинником ризику розвитку ССЗ у жінок порівняно з чоловіками. Дані, отримані під час дослідження серцево-судинних результатів, не свідчать про статеві відмінності переваг стратегій зниження ризику ССЗ у разі ЦД 2-го типу, зокрема, щодо лікування представниками ІНЗКТГ-2 або арГПП-1 (Gaudio et al., 2021; Nussbaum et al., 2022; Clayton et al., 2022).

Попри те, що жінки недостатньо представлені в клінічних дослідженнях, немає жодних доказів щодо рекомендацій лікування ССЗ у пацієнтів із діабетом з урахуванням статі. Епідеміологічні та реальні дані свідчать про те, що терапія, яка ґрунтується на рекомендаціях, рідше застосовується у жінок порівняно з чоловіками. Останнє потребує подальшого вивчення, тож автори рекомендацій радять впроваджувати стратегії відбору учасників майбутніх досліджень серцево-судинних результатів з урахуванням статі. При цьому наголошується на потребі у забезпеченні жінкам рівних можливостей щодо отримання медичної допомоги з приводу лікування ССЗ за наявності ЦД.

### Підготувала Олександра Демецька

Оригінальний текст документа читайте на сайті [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

Таблиця. Зміни щодо класу рекомендації та рівня доказовості

Рекомендації ESC (2019) у співпраці з EASD	Клас / рівень доказів	Рекомендації ESC (2023)	Клас / рівень доказів
<b>Зміна дієти та режиму харчування хворих на діабет</b>			
Середземноморську дієту, багату на поліненасичені мононенасичені жири, вважають такою, що знижує ризик серцево-судинних подій	ІІа, В	Для зниження серцево-судинного ризику рекомендовано дотримуватися середземноморської або рослинної дієти з високим вмістом ненасичених жирів	І, А
<b>Зниження ризику АССЗ за допомогою цукрознижувальних препаратів у разі ЦД</b>			
Для зменшення ризику кардіоваскулярних подій пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або дуже високим / високим серцево-судинним ризиком рекомендовано емплагліфозин, канагліфозин або дапагліфозин	І, А	Пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ для зменшення ризику серцево-судинних подій рекомендовано ІНЗКТГ-2 із доведеною серцево-судинною дією, незалежно від початкового або цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) і супутнього приймання цукрознижувальних препаратів У пацієнтів із ЦД 2-го типу без АССЗ або тяжкого ураження органів-мішеней, але з розрахованим 10-річним ризиком ССЗ ≥10%, для зниження ризику ССЗ можливо розглянути призначення ІНЗКТГ-2 або арГПП-1	І, А ІІв, С
Ліраглутид, семаглутид або дулаглутид рекомендовано пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або дуже високим / високим серцево-судинним ризиком для зменшення кардіоваскулярних подій	І, А	Пацієнтам із ЦД 2-го типу та АССЗ рекомендовано арГПП-1 із доведеною серцево-судинною перевагою для зменшення ризику серцево-судинних подій незалежно від базового або цільового рівня HbA1c і супутнього приймання цукрознижувальних препаратів У пацієнтів із ЦД 2-го типу без АССЗ або тяжкого ураження органів-мішеней, але з розрахованим 10-річним ризиком ССЗ ≥10%, доцільність призначення ІНЗКТГ-2 або арГПП-1 можна розглянути для зниження ризику ССЗ	І, А ІІв, С
<b>Антитромботична терапія хворих на ЦД</b>			
Для запобігання шлунково-кишковим кровотечам у разі застосування малих доз АСК слід розглянути доцільність призначення інгібіторів протонної помпи	ІІа, А	У разі комплексного застосування антитромботичних препаратів інгібітори протонної помпи рекомендовано для запобігання шлунково-кишковим кровотечам У разі застосування антитромбоцитарного або антикоагулянтного препарату слід розглянути доцільність призначення інгібіторів протонної помпи для запобігання шлунково-кишковим кровотечам, зважаючи на ризик кровотечі в кожного окремого пацієнта	І, А ІІа, А
<b>Багатофакторний підхід до управління чинниками ризику у хворих на ЦД</b>			
У пацієнтів із ЦД та ССЗ слід розглянути можливість застосування багатофакторного підходу до ведення діабету зі встановленням цільових показників лікування	ІІа, В	Рекомендовано багатофакторний підхід до ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу з досягненням цілей лікування	І, В
<b>Серцева недостатність і цукровий діабет</b>			
Представники арГПП-1 (ліксенатид, ліраглутид, семаглутид, ексенатид, дулаглутид) не мають впливу на ризик госпіталізації з приводу СН і можуть розглядатися для лікування діабету в пацієнтів із СН	ІІв, А	Представники арГПП-1 (ліксенатид, ліраглутид, семаглутид, ексенатид ER, дулаглутид, ефелнатид) не мають впливу на ризик госпіталізації з приводу СН і можуть розглядатися як засоби цукрознижувальної терапії у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають СН або перебувають у групі ризику її розвитку	ІІа, А
У пацієнтів із прогресуючою систолічною СНзФВ можна розглянути призначення інсуліну	ІІв, С	Базальні інсуліни (гларгін і деглудек) не мають впливу на ризик госпіталізації з приводу СН, що слід враховувати за цукрознижувальної терапії у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають СН або перебувають у групі ризику її розвитку	ІІа, В
<b>Фібриляція передсердь і діабет</b>			
У пацієнтів віком >65 років із ЦД за підозри на ФП слід виконати відповідний скринінг за допомогою пальпації пульсу та підтвердити її за допомогою ЕКГ, оскільки ФП у пацієнтів із ЦД збільшує захворюваність і смертність	ІІа, С	У пацієнтів віком ≥65 років рекомендовано виконувати скринінг ФП за допомогою/через визначення пульсу або ЕКГ	І, В
<b>Хронічна хвороба нирок і діабет</b>			
Застосування арГПП-1 ліраглутиду і семаглутиду пов'язане з меншим ризиком досягнення кінцевих ниркових точок, що слід враховувати за лікування діабету, якщо рШКФ >30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	ІІа, В	Представники арГПП-1 рекомендовано за рШКФ >15 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> для адекватного контролю глікемії, завдяки низькому ризику гіпоглікемії та сприятливому впливу на вагу, серцево-судинний ризик і альбумінурію	І, А

Адаптовано за F. Cosentino et al., 2019; W. Marx et al., 2023.



Початок на стор. 15

**Шлуночкові аритмії**

Із поширенням екстреної реперфузійної терапії у пацієнтів зі STEMI частота злякисних аритмій значно знизилася. Проте у 6-8% хворих розвивається гемодинамічно значуща вентрикулярна тахікардія та/або фібриляція шлуночків (Piccini et al., 2011). Особам із поліморфною вентрикулярною тахікардією та/або фібриляцією шлуночків варто призначити β-блокатори в/в та/або аміодарон, якщо немає протипоказань (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Miwa et al., 2010; Nademanee et al., 2000).

Швидка та повна реваскуляризація є доцільною для лікування ішемії міокарда, яка може виникати у пацієнтів із рецидивною вентрикулярною тахікардією та/або фібриляцією шлуночків (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Dumas et al., 2010; Spaulding et al., 1997).

Використання імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) рекомендовано для зниження частоти раптової серцевої смерті в пацієнтів із симптоматичною СН (клас II-III за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця [NYHA]) і фракцією викиду (ФВ) ЛШ ≤35%, попри оптимальну фармакотерапію протягом >3 міс. і щонайменше 6 тиж. після ІМ, з очікуваною виживаністю ≥1 рік і нормальним функціональним станом (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Pogor et al., 2015; Bardy et al., 2005).

**Брадикармії**

За синусової брадикардії з порушенням гемодинаміки або атріовентрикулярною (АВ) блокадою високого ступеня без стабільного замісного ритму в пацієнтів із ГКС рекомендовано:

1. Застосувати в/в препарати з хронотропним ефектом (як-от адреналін, вазопресин і/або атропін).

2. За браком реакції на атропін слід виконувати тимчасову кардіостимуляцію.

3. Невідкладну ангіографію для подальшої реваскуляризації, якщо пацієнт раніше не отримував реперфузійної терапії (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Імплантацію постійного кардіостимулятора виконують, якщо АВ-блокада високого ступеня не зникає впродовж щонайменше 5 днів після ІМ (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Електростимуляцію не рекомендовано, якщо АВ-блокада високого ступеня зникає після реваскуляризації або спонтанно (клас рекомендації III, рівень доказовості B) (Glikson et al., 2021; Gang et al., 2012).

За безсимптомних і гемодинамічно незначущих шлуночкових аритмій не варто призначати антиаритмічні препарати (клас рекомендації III, рівень доказовості C).

**Лікування пацієнтів із ГКС, коморбідними станами та за різних клінічних умов**

**Хронічна хвороба нирок**

Хронічна хвороба нирок (ХХН) від помірно-тяжкої до тяжкої наявна в понад 30% пацієнтів із ГКС (Szummer et al., 2010). Пацієнти з ГКС і супутньою ХХН отримують менше інтервенційного / фармакологічного лікування та мають гірший прогноз, ніж із нормальною функцією нирок (Panchal et al., 2021).

Тип і дозування антитромботичного засобу, а також кількість контрастної речовини слід вибирати відповідно до функції нирок (Kume et al., 2013).

Гідратацію в/в доцільно розглядати як частину ведення хворих на ГКС із низькою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ), які отримують інвазивне лікування, для мінімізації

ризик контраст-індукованої нефропатії, з урахуванням їхніх індивідуальних особливостей і клінічних обставин (Davenport et al., 2020; Schweiger et al., 2007).

У всіх пацієнтів із ГКС слід оцінювати функцію нирок за допомогою рШКФ (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

В осіб із ГКС та підтверженою ХХН рекомендовано застосовувати ті самі діагностичні й терапевтичні стратегії (може знадобитися коригування дози), що й у хворих із нормальною функцією нирок (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

**Цукровий діабет**

Пацієнти із ГКС і цукровим діабетом (ЦД) частіше мають неспецифічні симптоми, що може призвести до затримки діагностики й терапії (Angerud et al., 2013; Fu et al., 2019). Як лікування у гострій фазі, так і контроль чинників ризику після ГКС є гіршими в осіб із ЦД, у таких хворих зазвичай виявляють більш пізню стадію ішемічної хвороби серця на момент встановлення діагнозу. Ці чинники, ймовірно, зумовлюють гірший довгостроковий прогноз, пов'язаний із ГКС на тлі ЦД, особливо якщо хворі потребують застосування інсуліну (Wallert et al., 2019; Ritsinger et al., 2019).

Вибір тривалої цукрознижувальної терапії має ґрунтуватися на наявних супутніх захворюваннях, зокрема СН, ХХН та ожиріння (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Zelniker et al., 2019). В усіх пацієнтів із ГКС під час первинного обстеження слід оцінювати глікемічний статус (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Ferrannini et al., 2020; Shahim et al., 2017). В осіб із підтвердженим ЦД або гіперглікемією рекомендований регулярний контроль рівня глюкози у крові (визначається як вміст глюкози ≥11,1 ммоль/л, або ≥200 мг/дл) (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

**Онкозахворювання**

Серед найпоширеніших типів онкологічних хвороб у пацієнтів із ГКС – рак простати, молочної залози, товстої кишки та легень. Осіб із ГКС і раком в анамнезі слід лікувати так само, як і інших хворих на ГКС. Проте ведення пацієнтів із ГКС та активним онкозахворюванням пов'язане

зі специфічними проблемами, які необхідні брати до уваги (Bharadwaj et al., 2020).

Онкологічним хворим на ГКС групи високого ризику з очікуваною тривалістю життя ≥6 міс. рекомендовано застосовувати інвазивну стратегію (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Mohamed et al., 2021; Guddati et al., 2016).

Тимчасове припинення онкотерапії є доцільним для пацієнтів, у яких лікування раку є ймовірною причиною ГКС (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Herrmann et al., 2020).

АСК не рекомендована хворим на ГКС і рак із кількістю тромбоцитів <10 000/мкл, клопідогрель – за <30 000/мкл, прасугрел або тикагрелор – у разі <50 000/мкл (клас рекомендації III, рівень доказовості C) (Long et al., 2020).

**Пацієнти похилого віку**

Частка осіб похилого віку серед пацієнтів із ГКС продовжує зростати. Літній вік асоційований зі слабкістю, мультиморбідністю та вищим ризиком як ішемії, так і кровотеч при ГКС (Lopes et al., 2013).

Під час ведення літніх хворих рекомендовано застосовувати такі самі діагностичні та лікувальні стратегії, як для пацієнтів молодшого віку (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Tegn et al., 2016; Bach et al., 2019).

Важливо адаптувати вибір і дозування антитромботичних засобів, а також препаратів для вторинної профілактики до функції нирок, супутнього лікування, коморбідних захворювань, когнітивних функцій, протипоказань та ін. (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Roe et al., 2012).

В ослаблених пацієнтів похилого віку із супутніми захворюваннями доцільно використовувати комплексний підхід для індивідуалізації інтервенційного та фармакологічного лікування після ретельного оцінювання користі / ризику (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Richter et al., 2022; Gu et al., 2019).

**Довгострокова терапія**

Вторинна профілактика після ГКС є ключовою для підвищення якості життя хворих і зниження захворюваності та смертності, її слід розпочинати якомога раніше

після перенесеного епізоду (Ambrosetti et al., 2020; Abreu et al., 2020).

Усім пацієнтам із ГКС рекомендовано брати участь у структурованій, комплексній, мультидисциплінарній програмі кардіореабілітації та профілактики, що передбачають фізичні навантаження під медичним наглядом (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Dibben et al., 2021; Candelaria et al., 2020).

Хворі на ГКС мають дотримуватися здорового способу життя, зокрема:

- припинити курити тютюн;
- отримувати здорове харчування;
- обмежити споживання алкоголю;
- мати регулярні аеробні фізичні навантаження та вправи на опір;
- уникати малорухомого способу життя (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Becerra-Tomas et al., 2020; Saedifard et al., 2019).

**Ліпідознижувальна терапія**

Незалежно від вихідних значень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у пацієнтів із ГКС, рекомендовано якомога раніше розпочинати або продовжувати застосування статинів у високих дозах (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Ray et al., 2005).

Важливими є досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <55 мг/дл (<1,4 ммоль/л) і зниження ХС ЛПНЩ на ≥50% від вихідного значення (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Fulcher et al., 2015).

У разі неможливості досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ на тлі лікування статинами через 4-6 тиж., варто додати езетиміб (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Cannon et al., 2015).

Якщо не вдається досягти цільового ХС ЛПНЩ, попри терапію статинами та езетимібом у максимально переносимих дозах упродовж 4-6 тиж., слід додати інгібітор пропротеїнової конвертази субтилізину-кексинового типу 9 (PCSK9) (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Schwartz et al., 2018; O'Donoghue et al., 2022). Крім того, рекомендовано інтенсифікувати гіполіпемічну терапію під час госпіталізації з приводу ГКС у пацієнтів, які раніше отримували препарати цієї групи (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

**Бета-блокатори**

Клінічну користь β-блокаторів після ГКС у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ підтверджено сучасними даними (Martinez-Milla et al., 2019; Dahl Aarvik et al., 2019).

Пацієнтам із ГКС та ФВ ЛШ ≤40% необхідно призначити β-блокатори незалежно від симптомів СН (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

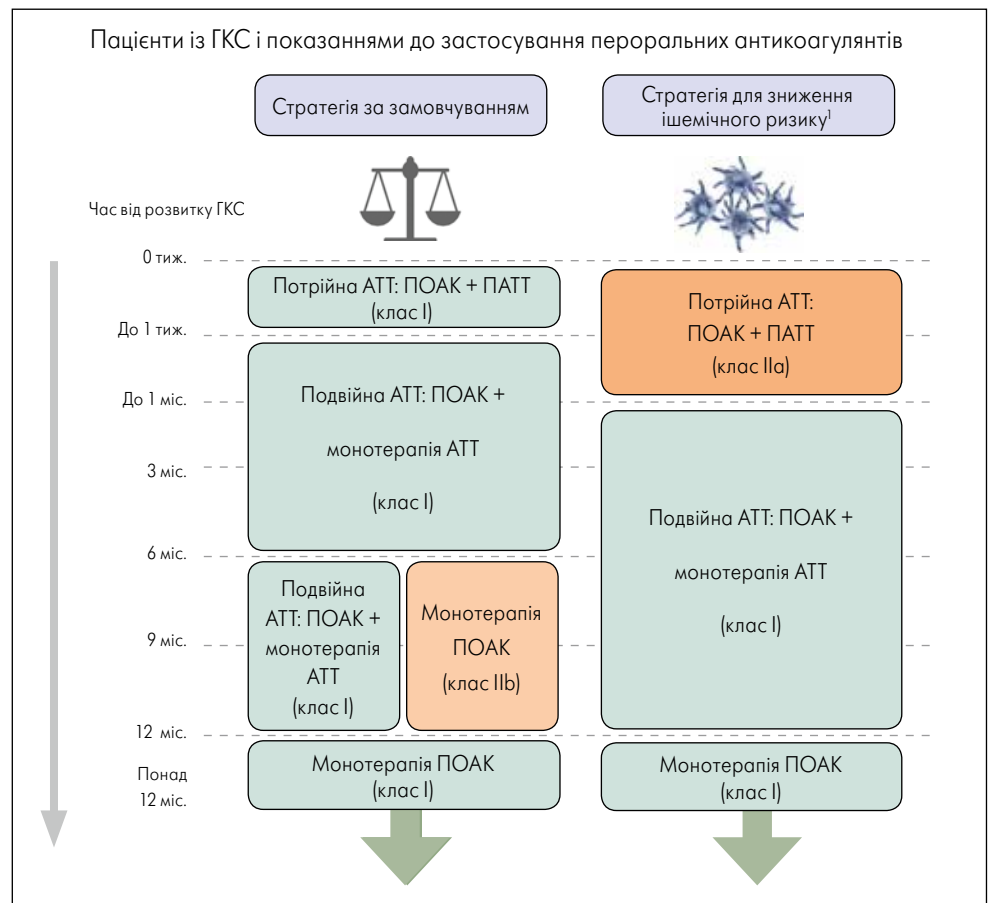
**Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи**

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) поліпшують результати в пацієнтів після перенесеного ІМ, що мають супутні захворювання, як-от СН та/або ФВ ЛШ ≤40%, ЦД, ХХН та/або артеріальна гіпертензія (Fox et al., 2003; Yusuf et al., 2000). Тож згідно з рекомендаціями, іАПФ слід призначити особам із ГКС та симптомами зазначених вище клінічних станів (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Knuuti et al., 2020).

Своєю чергою, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів асоційовані зі зниженням смертності та госпіталізації з приводу ССЗ у пацієнтів із нещодавно перенесеним ІМ та дисфункцією ЛШ із симптомами СН або ЦД. Ці препарати доцільно застосовувати хворим на ГКС із ФВ ЛШ ≤40% і СН або ЦД (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Pitt et al., 2003).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті [www.escardio.org](http://www.escardio.org)



**Рис. 2. Схеми антитромботичної терапії у пацієнтів із ГКС і показаннями до застосування пероральних антикоагулянтів**

Примітки: АТТ – антитромботична терапія. За антикоагулянтної терапії надавати перевагу ПОАК перед антагоністами вітаміну К у межах стратегії за замовчуванням та в разі інших клінічних сценаріїв, якщо немає протипоказань. Для схем потрійної та подвійної АТТ рекомендовані дозування ПОАК: 5 мг апіксабану двічі на добу, 110 або 150 мг дабігатрану двічі на добу, 60 мг/добу едоксабану, 15 або 20 мг/добу ривароксабану. Зменшення доз ПОАК рекомендоване на основі певних клінічних критеріїв та особливостей хворих (як-от супутнє лікування, функція нирок, маса тіла, вік та ін.). За монотерапії надавати перевагу інгібітору P2Y<sub>12</sub>-рецепторів (зазвичай клопідогрелю) перед АСК.



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



## Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



[t.me/HealthUAcom](https://t.me/HealthUAcom)



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)





німесулід  
**Німесил**<sup>®</sup>

**БАГАТОФАКТОРНИЙ  
МЕХАНІЗМ ДІЇ  
ДЛЯ ПОДОЛАННЯ  
РІЗНИХ ТИПІВ  
БОЛЮ<sup>2\*</sup>**



**НІМЕСУЛІД №1  
В УКРАЇНІ  
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЄЮ ЛІКАРІВ<sup>1</sup>**



**Апельсиновий  
смак**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer" / "Фармстандарт" компанії "Proxima Research".  
2. Kress HG, et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23-36.  
\* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група:** неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Laboratorios Menarini S.A./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил<sup>®</sup>. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил<sup>®</sup>, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, Р.П. №UA/9855/01/01.

**За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:** Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.  
Код UA-NIM-03-2023-V1-print. Дата затвердження 29.05.2023.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**