

ЗБІРНИК КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

КАРДІОЛОГІЯ ТА РЕВМАТОЛОГІЯ

РОЗУЛІП® ПЛЮС*

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ¹

контроль холестерину

- 🟡 Розувастатин пригнічує синтез холестерину в печінці
- 🟠 Езетиміб пригнічує абсорбцію екзогенного холестерину в кишечнику



1. European Heart Journal (2021) 42, 32273337, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.

РОЗУЛІП® ПЛЮС. 1 капсула містить дві таблетки: 1 таблетку розувастатину 10 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг; або 1 таблетку розувастатину 20 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг. **Показання.** Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: • для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статинами; • заміна терапії для пацієнтів з достатнім контролем захворювання при сумісному застосуванні розувастатину та езетимібу в тих самих дозах, що і фіксована комбінація Розуліп® Плюс. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжке порушення функції нирок; міопатія; одночасне застосування циклоспоруно; дитячий вік; вагітність, період годування груддю та ін.* **Побічні реакції.** Головний біль, астенія, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін.* **Р.П.** №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01.

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

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. **Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](#)



[t.me/HealthUAcom](#)



[@healthUAcom](#)



Засновник

Іванченко Ігор Дмитрович

Видавець

Видавництво ТОВ «МЕДІАПРОСТІР
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Директор

Черкасова Тетяна Володимирівна

Шеф-редактор

Паламарчук Юлія Віталіївна

Редакційний відділ

+38 (067) 234-81-49

Відділ маркетингу

+38 (063) 599-39-91

**Відділ передплати
та розповсюдження**

+38 (095) 476-72-79

podpiska@health-ua.com

Адреса редакції:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

Реєстраційне свідоцтво

KB № 14877-3848P від 15.01.2009

ЗБІРНИК КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ: КАРДІОЛОГІЯ ТА РЕВМАТОЛОГІЯ

Додаток № 1 до Медичної газети «Здоров'я України»,
Тематичного номера
«Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

ЗМІСТ

Профілактика і лікування серцево-судинних захворювань у закладах первинної медичної допомоги	3
Лікування артеріальної гіпертензії	16
Діагностика й лікування гострої та хронічної серцевої недостатності: оновлені положення європейських рекомендацій	24
Консенсус щодо лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду	32
Загострення хронічної серцевої недостатності: клінічна консенсусна заява Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів	63
Лікування серцево-судинних захворювань у пацієнтів із діабетом	70
Зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності в пацієнтів після гострого коронарного синдрому на тлі гіполіпідемічної терапії	78
Ведення пацієнтів із цукровим діабетом і серцевою недостатністю: консенсусна заява Корейської діабетичної асоціації і Корейського товариства серцевої недостатності	85
Ведення пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця	99
Лікування аритмії у пацієнтів із синдромом старечої астенії	113
Оновлення консенсусної заяви Європейського товариства атеросклерозу щодо гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії: нові методи лікування та клінічні рекомендації	135
Менеджмент пацієнтів з ендокардитом	144
Ведення пацієнтів із кардіоміопатіями	157
Фармакотерапія первинного остеопорозу або низької кісткової маси для запобігання переломам у дорослих	168
Лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом	177

Профілактика і лікування серцево-судинних захворювань у закладах первинної медичної допомоги

На думку клініцистів, на сьогодні розроблено значну кількість настанов щодо ведення пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), які містять багато різних індивідуальних рекомендацій, що ускладнює їх застосування у межах первинної медичної допомоги. До того ж деякі з них не були до кінця узгоджені та є суперечливими. Зокрема, через мультиморбідність хворих потрібен одночасний доступ до багатьох настанов. На підставі цього наприкінці 2022 р. було розроблено Канадську гармонізовану національну настанову з профілактики й терапії серцево-судинних захворювань (C-CHANGE), що містить оновлені й узагальнені практичні рекомендації з настанов 11 великих канадських медичних спільнот. Документ покликаний надати лікарям можливість використання рекомендацій для оптимального ведення пацієнтів із ССЗ на основі індивідуального підходу. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення цієї настанови з фокусом на модифікації способу життя пацієнтів із ССЗ, зокрема із супутніми патологіями, веденні осіб з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), артеріальною гіпертензією (АГ), дисліпідемією, атеросклеротичними ССЗ (АССЗ) та серцевою недостатністю (СН).

За результатами дослідження Global Burden of Diseases, ключовими чинниками ризику, які потребують контролю в межах профілактики й лікування ССЗ, є куріння, дієтичні особливості, високий індекс маси тіла (ІМТ), високий рівень глюкози плазми натще (ГПН), систолічного артеріального тиску (АТ) й холестерину, вживання алкоголю та психоактивних речовин, а також низька фізична активність.

Ці чинники ризику часто поєднуються, тому потрібен мультиморбідний підхід до ведення осіб із хронічними захворюваннями (Alam et al., 2019). Тобто пацієнти із ССЗ потребують модифікації способу життя, належного харчування, нормальної фізичної активності, а також відмови від куріння.

Крім того, ожиріння лежить в основі багатьох серцево-судинних (СС) чинників ризику, тож таким захворюванням, як ЦД і АГ слід приділяти чималу увагу.

У таблиці наведено основні канадські товариства, що взяли участь у розробленні настанови C-CHANGE, методології оцінювання, які застосовувало кожне з них відповідно, а також ступінь чи силу рекомендацій та категорію або рівень їх доказовості.

МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ

Харчування

Як відомо, поживні продукти є основою здорового харчування. За даними Міністерства охорони здоров'я Канади (2019), слід регулярно вживати овочі, фрукти, цільнозернову й білкову їжу (насамперед рослинного походження). До останньої належать бобові, горіхи, насіння, риба, яйця, птиця, нежирне червоне м'ясо, знежирене молоко, йогурти й кефір, а також сири з малим вмістом жирів і солі. Перевагу слід надавати продуктам, які містять здебільше ненасичені жири. Також важливо пити багато води (*сильна рекомендація*).

D.M. Rabi et al. (2020) зазначають, що здоровим дорослим для профілактики АГ рекомендовано утримуватися від вживання алкоголю або зменшити його до ≤ 2 порцій на день (*ступінь рекомендації В*).

Для запобігання розвитку АГ та зниження АТ слід зменшити споживання солі до 5 г на добу (*ступінь рекомендації А*).

Фізична активність

На думку D.J. Gladstone et al. (2022), в осіб із ризиком інсульту та пацієнтів, які перенесли інсульт, необхідно оцінити наявність чинників ризику розвитку ССЗ, аспекти способу життя (проблеми з харчуванням, споживання солі, фізичну активність, підтримання належної ваги, вживання алкоголю, куріння) і використання оральних контрацептивів або замісної гормональної терапії (*ступінь рекомендації В*).

Особам, які раніше вели малорухомий спосіб життя, у межах комплексної програми зміни поведінки варто ініціювати фізичну активність (Stone et al., 2009). Щоб досягти оптимальної користі для здоров'я, рекомендовано застосовувати прогресивну та індивідуалізовану програму з помірними та інтенсивними навантаженнями протягом 30-60 хв на день упродовж усього тижня. Використання практичних інструментів, що відіграють допоміжну роль під час фізичної активності, як-от крокоміри, смарт-годинники чи телефони, або графіки еквівалентності часу, відстані, активності та калорійності, можуть допомогти покращити прихильність (*ступінь рекомендації В*).

У дорослих, які мають бажання, може бути розглянута аеробна фізична активність (30-60 хв помірної або високої інтенсивності більшість днів на тиждень):

- Трохи скинути вагу (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2а*).
- Зменшити кількість абдомінального вісцерального та ектопічного жиру (наприклад, у печінці та серці), навіть без втрати ваги (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1а*).
- Підтримувати належну вагу після схуднення (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2а*).
- Підвищити кардіореспіраторну витривалість та мобільність (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2а*) (Wharton et al., 2020).

Куріння

За даними Canadian Action Network for the Advancement, Dissemination and Adoption of Practice- informed Tobacco Treatment (2011), усім пацієнтам потрібно відмовитися від куріння (*ступінь рекомендації С, рівень доказовості 1*). Якщо можливо, слід поєднувати консультування фахівцем і приймання ліків для того, щоб позбутися цієї згубної звички (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1*).

ОЖИРІННЯ

Скринінгові та діагностичні стратегії

Для визначення основних причин підвищення ваги, а також ускладнень ожиріння та потенційних перешкод для лікування необхідно провести обстеження пацієнта з вичерпною оцінкою анамнезу (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості 4*) (Wharton et al., 2020).

Цілі й методи терапії

Особам з $IMT \geq 30$ кг/м² або $IMT \geq 27$ кг/м² та ускладненнями, пов'язаними з ожирінням, для втрати ваги доцільно призначати фармакотерапію (як-от ліраглутид 3,0 мг, комбінація налтрексону / бупропіону, орлістат) у поєднанні з лікувальним харчуванням, фізичною активністю та психологічними втручаннями (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2А*).

Таблиця. Канадські медичні товариства та відповідні класифікації рекомендацій

Система класифікації рекомендацій	Метод оцінювання	Роз'яснення	Ступінь або сила рекомендації та категорія чи рівень доказовості
Канадська асоціація серцево-судинної профілактики та реабілітації (CACPR)	Методика Hypertension Canada	Дизайн дослідження, внутрішня валідність, статистична точність, підтверджені клінічні результати з пріоритетом щодо захворюваності на ССЗ та смертності через них	Ступінь рекомендації А: рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) / систематичні огляди Ступінь рекомендації В: РКД нижчої валідності Ступінь рекомендації С: нижча внутрішня валідність / точність / екстраполяція Ступінь рекомендації D: експертна думка
Канадські рекомендації з харчування для лікарів і політиків, Міністерство охорони здоров'я Канади	Цикл огляду доказів у рекомендаціях із харчування Міністерства охорони здоров'я Канади	Наукова основа: норми харчування, їжа та здоров'я Контекст з огляду на країну: демографія, харчові навички, ставлення до здорового харчування, вживання їжі та поживних речовин, постачання продуктів харчування, політичне, інформаційне середовище щодо харчування Використання: усвідомлення та розуміння, впевненість та прийняття, інтеграція та застосування	Сильна рекомендація
Канадська мережа із просування, поширення та впровадження практичних та інформаційних методів лікування тютюнової залежності (CAN-ADAPT)	GRADE	Дизайн дослідження, неточності, застосовність	Ступінь 1 – сильна рекомендація Ступінь 2 – слабка рекомендація А – докази високої якості В – докази помірної якості С – докази низької якості
Рекомендації з лікування фібриляції передсердь (ФП), Канадське кардіоваскулярне товариство (CCS) / Канадське товариство з контролю порушень серцевого ритму (CHRS)	GRADE	Ризик систематичної похибки, зокрема з дизайном дослідження, невідповідності, опосередкованість, неточність, упередженість публікації, оцінка залежності доза / відповідь, величина ефекту; цінності та вподобання пацієнтів; вартість лікування	Сила рекомендації: висока або низька Якість доказів: висока, помірна, низька, дуже низька
Рекомендації канадського кардіоваскулярного товариства щодо лікування дисліпідемії	GRADE	Ризик упередженості, зокрема з дизайном дослідження, невідповідності, опосередкованість, неточність, упередженість публікації, оцінка залежності доза / відповідь, величина ефекту; цінності та вподобання пацієнтів; вартість лікування	Сила рекомендації: висока або низька Якість доказів: висока, помірна, низька, дуже низька
Товариство Diabetes Canada	Методика Diabetes Canada	Дизайн дослідження, уподобання та цінності пацієнтів, застосовність, упередженість і можливість узагальнення	Рівень доказовості: 1, 2, 3, 4 на основі дизайну досліджень щодо діагностики, лікування та прогнозу хвороби
Канадська консенсусна конференція з діагностики та лікування деменції (CCCDTD)	GRADE	Параметри градації	Сила рекомендації: 1 – висока, 2 – низька Якість доказів: А, В, С
Товариство Hypertension Canada	Методика Hypertension Canada	Дизайн дослідження, внутрішня валідність, статистична точність, підтверджені клінічні результати з пріоритетом щодо захворюваності на ССЗ та смертності через них	Ступінь рекомендації А: РКД / систематичні огляди Ступінь рекомендації В: РКД нижчої валідності Ступінь рекомендації С: нижча внутрішня валідність / точність / екстраполяція Ступінь рекомендації D: експертна думка

Рекомендації канадського кардіоваскулярного товариства щодо лікування СН	GRADE	Ризик упередженості, зокрема з дизайном дослідження, невідповідності, опосередкованість, неточність, упередженість публікації, оцінка залежності доза / відповідь, величина ефекту; цінності та вподобання пацієнтів; вартість лікування	Сила рекомендації: висока або низька Якість доказів: висока, помірна, низька, дуже низька
Товариство Obesity Canada / Канадська асоціація бариатричних лікарів і хірургів (SABPS)	Методика Obesity Canada	Дизайн дослідження	Категорія доказовості: рівень 1a, 1b, 2, 3, 4 Сила рекомендації: ступінь А, В, С, D
Канадські рекомендації з найліпшої практики щодо лікування інсульту, Фонд серця та інсульту (HSF)	CSBPR	Дизайн дослідження, сила, важливість, клінічна значущість, застосовність доказів	Сила рекомендації, рівень доказовості: А, В, С (консенсус)
Примітка. GRADE – система класифікації, оцінювання, розроблення та експертизи рекомендацій.			

Бариатричну хірургію можна розглянути для хворих із ІМТ ≥ 40 кг/м² або ІМТ ≥ 35 кг/м² та наявністю принаймні одного захворювання, пов'язаного з ожирінням (*ступінь рекомендації D, консенсус, рівень доказовості 4*).

Зокрема, її застосування дасть змогу зменшити довготривалу загальну смертність серед таких пацієнтів (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 2B*) і сприятиме значно кращій довгостроковій втраті ваги порівняно з одним лише медикаментозним лікуванням (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1A*) (Wharton et al., 2020).

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Скринінгові та діагностичні стратегії

Скринінг на ЦД через визначення рівня ГПН, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) або обох показників слід проводити щотири роки в осіб віком ≥ 40 років або в разі високого ризику, визначеного за допомогою калькулятора ризику (Wharton et al., 2020). Більш раннє тестування або частіше подальше спостереження (щотири 6-12 місяців) варто розглянути щодо пацієнтів із дуже високим ризиком, визначеним за допомогою калькулятора ризику, або для осіб із додатковими чинниками ризику розвитку ЦД (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*).

ЦД необхідно діагностувати за будь-яким із таких критеріїв, як: ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*), HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (можна визначати в дорослих, якщо немає чинників, які можуть позначатися на точності оцінювання, і не можна – у разі підозри на ЦД 1-го типу) та рівень глюкози через 2 год після їди, визначений за допомогою глюкозотолерантного тесту (75 г) $\geq 11,1$ ммоль/л (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 2*), а також випадковий рівень глюкози плазми $\geq 11,1$ ммоль/л (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*).

Цілі й методи терапії

Для зниження СС-ризiku всі хворі на ЦД мають дотримуватися комплексного та багатогранного підходу, що передбачає такі кроки, як:

- Досягнення рівня HbA_{1c} $\leq 7,0\%$ на ранніх стадіях ЦД (*ступінь рекомендації C, рівень доказовості 3*).
- Підтримання систолічного АТ (САТ) < 130 мм рт. ст. і діастолічного АТ (ДАТ) < 80 мм рт. ст. (*ступінь рекомендації C, рівень доказовості 3*).
- Застосування додаткових препаратів для захисту судин у більшості дорослих із ЦД (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 1*).
- Досягнення та підтримання нормальної ваги (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1*).

- Здорове харчування і регулярна фізична активність (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*).

- Відмова від куріння (*ступінь рекомендації C, рівень доказовості 3*) (Wharton et al., 2020).

Пацієнти із ЦД мають отримувати належне лікування для досягнення САТ <130 мм рт. ст. (*ступінь рекомендації C, рівень доказовості 3*) і ДАТ <80 мм рт. ст. (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 1*) (Lipscombe et al., 2020; Rabi et al., 2020).

За даними Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (2018), у більшості осіб із ЦД 1-го або 2-го типу слід запроваджувати відповідні заходи для досягнення рівня $HbA_{1C} \leq 7,0\%$, щоб знизити ризик виникнення мікросудинних (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1A*) і СС-ускладнень (у разі впровадження на ранніх стадіях захворювання) (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 3*). У хворих на ЦД 2-го типу цільовий рівень HbA_{1C} може становити $\leq 6,5\%$ для зменшення ймовірності розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), ретинопатії (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1A*), а також якщо пацієнти мають низький ризик розвитку гіпоглікемії на основі їхніх індивідуальних особливостей і класу застосовуваних цукрознижувальних засобів (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*).

У дорослих осіб із ЦД 2-го типу з АССЗ, СН або ХХН для лікування слід призначати препарати з підтвердженими перевагами щодо СС-системи або нирок. Так, у пацієнтів із ЦД 2-го типу й АССЗ терапія передбачає застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) або інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) для зниження ризику:

- Розвитку основних СС-подій (МАСЕ): ліраглутид і дулаглутид (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1A*), семаглутид підшкірно (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 2*), емпагліфлозин (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1A*), канагліфлозин (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 2*).

- Госпіталізації з приводу СН: емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 2*).

- Прогресування нефропатії: емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 2*).

Крім того, у пацієнтів із ЦД 2-го типу й СН із фракцією викиду (ФВ) <40% в анамнезі для зниження ризику виникнення СН або смерті внаслідок ССЗ слід використовувати іНЗКТГ-2 дапагліфлозин (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1A*) емпагліфлозин, канагліфлозин (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1*), якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) становить >30 мл/хв/1,73 м².

Також цій групі хворих варто уникати використання тіазолідиндіону і саксагліптину через підвищений ризик розвитку СН (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018).

Дорослим хворим на ЦД 2-го типу і ХХН із рШКФ >30 мл/хв/1,73 м² для зменшення ймовірності прогресування нефропатії доцільно призначати іНЗКТГ-2 канагліфлозин (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1A*), емпагліфлозин і дапагліфлозин (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1*), госпіталізації з приводу СН – канагліфлозин, дапагліфлозин і емпагліфлозин (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1A*) і МАСЕ – канагліфлозин (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 2*) та емпагліфлозин (*ступінь рекомендації C, рівень доказовості 3*). Для зниження ризику МАСЕ можна розглянути призначення арГПП-1 ліраглутиду й семаглутиду (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 2*).

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II типу (БРА) у дозах, які продемонстрували захист судин, слід застосовувати для

зниження ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД 1-го або 2-го типу за наявності будь-якого з наведених нижче чинників:

- ССЗ (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1*).
- Вік ≥ 55 років і додатковий СС-ризик або ураження органів-мішеней, як-от альбумінурія, ретинопатія, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1*);
- Мікросудинні ускладнення (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості: консенсус*).

У дорослих із ЦД 2-го типу, які потребують продовження або корегування лікування для покращення глікемічного контролю, вибір цукрознижувального засобу має бути індивідуальним (відповідно до клінічних пріоритетів). Так, у хворих на ЦД 2-го типу віком ≥ 60 років, які мають принаймні два чинники СС-ризик, для контролю глікемії слід розглянути можливість додавання арГПП-1 із доведеними перевагами щодо СС-наслідків для зниження ризику МАСЕ, як-от дулаглутид (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1А*), ліраглутид (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*) та семаглутид підшкірно (*ступінь рекомендації С, рівень доказовості 2*). Також доцільним може бути призначення іНЗКТГ-2 із підтвердженими кардіоренальними перевагами (якщо рШКФ становить >30 мл/хв/1,73 м²), як-от дапагліфлозин і канагліфлозин (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*) для зменшення ймовірності госпіталізації з приводу СН, канагліфлозин, дапагліфлозин (*ступінь рекомендації С, рівень доказовості 3*) для запобігання прогресуванню нефропатії (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018).

Якщо пріоритетом є зменшення ймовірності виникнення гіпоглікемії, варто розглянути застосування інкретинів (інгібіторів дипептилпептидази IV чи арГПП-1), іНЗКТГ-2, а також акарбози / піоглітазону або обох як додаткових засобів для покращення контролю глікемії, оскільки зазначені препарати пов'язані з нижчим ризиком гіпоглікемії, ніж інші агенти (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1А*).

Якщо ж у пріоритеті втрата ваги, доцільно призначати арГПП-1 або іНЗКТГ-2 для ад'ювантного лікування (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1А*).

В осіб, у яких не вдалося досягти цільових глікемічних показників за допомогою неінсулінових цукрознижувальних препаратів, слід розглянути можливість додавання базального режиму введення інсуліну замість попередньо змішаного або болюсного інсуліну, якщо зниження ризику гіпоглікемії або запобігання підвищенню ваги є пріоритетними (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*).

Якщо в дорослих із ЦД 2-го типу, які отримують базальну інсулінотерапію, пріоритетом є мінімізація ризику розвитку гіпоглікемії, необхідно розглянути використання аналогів інсуліну тривалої дії (як-от інсулін гларгін U-100, гларгін U-300, детемір, деглюдек) замість інсуліну НПХ, щоб зменшити ймовірність розвитку нічної та симптоматичної гіпоглікемії (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*). Крім того, під час загострення захворювання або проведення деяких обстежень може знадобитися тимчасова корекція фармакотерапії (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1А*). Так, необхідно тимчасово припинити застосування метформіну й іНЗКТГ-2 у разі виникнення загострень, пов'язаних із ризиком зневоднення, або при запровадженні процедур, асоційованих із високою ймовірністю гострого ураження нирок (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*).

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Скринінгові та діагностичні стратегії

Для обстеження всіх пацієнтів з АГ слід проводити такі лабораторні дослідження: аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (визначення рівнів калію, натрію і креатиніну), визначення рівня ГПН, НbA_{1c} або обох показників, а також рівня загального холестерину (ХС) сироватки крові,

ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), не пов'язаного з ЛПВЩ (не-ЛПВЩ) і тригліцеридів.

Також зазвичай проводять стандартну електрокардіографію у 12 відведеннях (*ступінь рекомендації D*). У пацієнтів з АГ й ознаками СН слід виконувати об'єктивне оцінювання ФВ ЛШ за допомогою ехокардіографії або ядерної візуалізації (*ступінь рекомендації D*).

Для оцінювання АТ можна використовувати чотири підходи:

1. Автоматизоване офісне вимірювання АТ є оптимальним методом. Середній САТ ≥ 135 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст., відображений на пристрої, є високими (*ступінь рекомендації D*).

2. При вимірюванні АТ перші показники слід відкинути, а останні усереднити. Середній САТ 130-139 мм рт. ст. або середній ДАТ 85-89 мм рт. ст. є високою нормою, а середній САТ ≥ 140 мм рт. ст. чи ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. є високими значеннями (*ступінь рекомендації C*).

3. У разі амбулаторного моніторингу АТ середній САТ під час неспання ≥ 135 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст. чи середній 24-годинний САТ ≥ 130 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. є високими (*ступінь рекомендації C*).

4. У разі вимірювання АТ у домашніх умовах середній САТ ≥ 135 мм рт. ст. або ДАТ > 85 мм рт. ст. є високими та пов'язані з підвищеним загальним ризиком смертності (*ступінь рекомендації C*). Отримані показники мають базуватися на серії вимірювань і являти собою середнє значення повторних вимірювань зранку та ввечері впродовж 7-денного періоду. Значення АТ, отримані в перший день, не варто брати до уваги (*ступінь рекомендації D*) (Rabi et al., 2020).

5. Слід розглянути можливість регулярного вимірювання АТ у домашніх умовах у пацієнтів з АГ, особливо тих, хто має такі стани, як неконтрольована АГ (*ступінь рекомендації B*), ЦД (*ступінь рекомендації D*), ХХН (*ступінь рекомендації C*), ймовірне недотримання режиму лікування (*ступінь рекомендації D*), ефект білого халата, маскована АГ (*ступінь рекомендації C*). У пацієнтів із великою окружністю рук, коли використання стандартних методів вимірювання на плечі неможливе, для визначення АТ може бути доцільним використання валідованих наручних пристроїв (*ступінь рекомендації D*).

Цілі й методи терапії

У пацієнтів віком ≥ 50 років групи високого ризику із САТ ≥ 130 мм рт. ст. слід розглянути можливість призначення інтенсивної терапії для досягнення цільового рівня САТ ≤ 120 мм рт. ст., що має базуватися на офісних вимірюваннях АТ; відбір пацієнтів для інтенсивного лікування має бути ретельним, особливо в певних групах хворих високого ризику (*ступінь рекомендації B*).

За даними D.M. Rabi et al. (2020), антигіпертензивну терапію варто призначати, якщо середні показники САТ ≥ 160 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 100 мм рт. ст. в осіб без макроваскулярного ураження органів-мішеней або інших чинників СС-ризиків (*ступінь рекомендації A*). Крім того, застосування антигіпертензивних засобів є необхідним, якщо середні значення ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. (*ступінь рекомендації A*) або САТ ≥ 140 мм рт. ст. (*ступінь рекомендації B*) за макросудинних ушкоджень органів-мішеней або інших незалежних чинників СС-ризиків.

Початкове лікування передбачає монотерапію або використання комбінації препаратів в одній таблетці. Оптимальними варіантами монотерапії є тіазидний або тіазидоподібний діуретик, при цьому перевагу мають діуретики тривалішої дії (*ступінь рекомендації A*), β -блокатор (у пацієнтів віком < 60 років), іАПФ (у пацієнтів не чорної раси), БРА (*ступінь рекомендації B*) або блокатори кальцієвих каналів (БКК) пролонгованої дії (*ступінь рекомендації A*).

Під час вибору варіантів комбінації препаратів в одній таблетці переваги мають іАПФ + БКК, БРА + БКК, а також іАПФ чи БРА + діуретик (*ступінь рекомендації B*). Слід уникати розвитку

гіпокаліємії у хворих, які отримують монотерапію тiazидними або тiazидоподібними діуретиками (*ступінь рекомендації В*). Якщо досягти цільових рівнів АТ за допомогою монотерапії у стандартних дозах не вдається, варто використовувати додаткові антигіпертензивні препарати (*ступінь рекомендації С*).

Як ад'ювантну терапію слід призначати препарати першої лінії, серед яких тiazидний або тiazидоподібний діуретик, а також БКК з одним із таких препаратів: іАПФ, або БРА, або β -блокатор (для тiazидного / тiazидоподібного діуретика і дигідропіридинового БКК – *ступінь рекомендації В*; для дигідропіридинового БКК та іАПФ – *ступінь рекомендації А*; усі інші комбінації – *ступінь рекомендації D*).

Слід з обережністю поєднувати недигідропіридиновий БКК і β -блокатор (*ступінь рекомендації D*). Комбінація іАПФ і БРА не рекомендована (*ступінь рекомендації А*). Особам із неускладненою АГ не слід призначати як засоби першої лінії α -блокатори; застосування β -блокаторів не є доцільним як терапія першої лінії у пацієнтів віком ≥ 60 років із неускладненою АГ (*ступінь рекомендації А*).

Препарати іАПФ не рекомендовано застосовувати як засоби лікування першої лінії у хворих негроїдної раси з неускладненою АГ, однак їх можна використовувати в межах комбінованої терапії або в пацієнтів із певними супутніми захворюваннями (*ступінь рекомендації А*).

Для осіб із ССЗ чи захворюваннями нирок, зокрема з мікроальбумінурією, або за наявності чинників СС-ризиків на додаток до ЦД й АГ, іАПФ або БРА необхідно призначати як початкову терапію (*ступінь рекомендації А*) (Rabi et al., 2020; Lipscombe et al., 2020).

Початкова терапія передбачає застосування таких стратегій:

1. БРА, якщо іАПФ погано переносяться для лікування АГ і СН (*ступінь рекомендації А*).
2. іАПФ або БРА для більшості пацієнтів з АГ та ішемічною хворобою серця (*ступінь рекомендації А*).
3. Вибір комбінованої терапії в осіб з АГ групи високого ризику має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях хворих. Використання іАПФ + дигідропіридиновий БКК має переваги перед іАПФ + тiazидний або тiazидоподібний діуретик (*ступінь рекомендації А*).
4. Бета-блокатор або БКК для пацієнтів зі стабільною стенокардією, але без раніше наявної СН, інфаркту міокарда (ІМ) або коронарного шунтування (*ступінь рекомендації В*).
5. Бета-блокатор і іАПФ для хворих, які нещодавно перенесли ІМ. БРА можна застосовувати в пацієнтів із непереносимістю іАПФ (*ступінь рекомендації А*).

Антигіпертензивну терапію рекомендовано за середнього САТ >140 мм рт. ст. або ДАТ >90 мм рт. ст. у вагітних із хронічною, гестаційною АГ або прееклампсією. Початкове лікування має полягати в монотерапії такими препаратами першої лінії, як лабеталол, метилдопа, ніфедипін тривалої дії перорально або інші пероральні β -блокатори (як-от ацебутолол, метопролол, піндолол і пропранолол) (*ступінь рекомендації С*).

У пацієнок, які годують грудьми, застосовують такі антигіпертензивні засоби, як лабеталол, метилдопа, ніфедипін тривалої дії, еналаприл або каптоприл (*ступінь рекомендації D*).

ДИСЛІПІДЕМІЯ

Скринінгові та діагностичні стратегії

За даними G.J. Pearson et al. (2021), скринінг рівнів ліпідів або ліпопротеїнів (натщесерце або не натщесерце) доцільно проводити в чоловіків і жінок віком від 40 років або в будь-якому віці за наявності одного із зазначених вище специфічних захворювань (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*).

Для вибору оптимальної терапії для зменшення серйозних СС-наслідків у чоловіків і жінок віком від 40 до 75 років слід що п'ять років оцінювати СС-ризик із використанням модифікованої

фрамінгемської шкали ризику (FRS) або серцево-судинної моделі очікуваної тривалості життя (CLEM) (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*).

Оцінювання ймовірності розвитку СС-подій може бути завершена в разі зміни очікуваного статусу ризику пацієнта (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*).

У пацієнтів із рівнем тригліцеридів $>1,5$ ммоль/л як найліпший ліпідний параметр для скринінгу варто замість показника ХС ЛПНЩ використовувати показник ХС не-ЛПВЩ або аполіпротеїн В (АроВ) (*сила рекомендації: висока, якість доказів: помірна*).

Цілі та методи терапії

Лікування дисліпидемії передбачає насамперед модифікацію способу життя пацієнтів і застосування статинів для зниження рівня ХС ЛПНЩ нижче порогових значень, що свідчать про наявність ризику (Pearson et al., 2021).

Для більшості хворих, яким рекомендовано статини для первинної профілактики АСССЗ, пороговим є рівень ХС ЛПНЩ $<2,0$ ммоль/л. Щодо використання статинів для вторинної профілактики (тобто в осіб зі встановленим АССЗ) пороговим значенням є рівень ХС ЛПНЩ $1,8$ ммоль/л. Для первинної профілактики доцільно застосовувати статини в максимально переносимій дозі. Якщо рівень ХС ЛПНЩ стабільно становить $>2,0$ ммоль/л або рівень АроВ $>0,8$ г/л, або рівень ХС не-ЛПВЩ $>2,6$ ммоль/л, варто обговорити з пацієнтом призначення додаткової терапії. Зокрема, слід оцінити переваги зниження ризику ССЗ порівняно з вартістю / доступністю лікування і побічними ефектами. Якщо за використання статину в максимально переносимій дозі для первинної й вторинної профілактики рівень ХС ЛПНЩ не знижується $<2,0$ або $1,8$ ммоль/л, це є показанням для інтенсифікації терапії. Додатковим препаратом першої лінії може бути Езетиміб, а секвестранти жовчних кислот – альтернативними засобами (*сила рекомендації: висока, якість доказів: помірна*).

Статини слід призначати для зниження ризику ССЗ в осіб із проміжним ризиком (10-19% за модифікованою FRS) і рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 3,5$ ммоль/л. Терапію статинами також слід розглянути в осіб із проміжним ризиком і рівнем ХС ЛПНЩ $<3,5$ ммоль/л, але АроВ $\geq 1,2$ г/л чи ХС не-ЛПВЩ $\geq 4,3$ ммоль/л, а також у чоловіків віком >50 років і жінок >60 років із ≥ 1 чинником СС-ризиком (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*) (Pearson et al., 2021).

АТЕРОСКЛЕРОТИЧНІ ССЗ

Скринінгові та діагностичні стратегії

Слід розглянути можливість інформування пацієнтів про загальний ризик розвитку в них АСССЗ, щоб покращити ефективність модифікації чинників ризику. Також доцільним є використання аналогій, які описують порівняльний ризик, як-от «серцево-судинний вік», «судинний вік» або «серцевий вік», щоб повідомляти хворих про їхній статус ризику (*ступінь рекомендації В*).

Цілі та методи терапії

За даними D.M. Rabi et al. (2020), програми кардіологічної реабілітації рекомендовані для більшості осіб із підтвердженим ССЗ. Пацієнтам із ССЗ, які розпочинають програму СС-реабілітації, для зменшення смертності через ССЗ, скорочення кількості повторної госпіталізації і поліпшення якості життя слід запропонувати як аеробні, так і силові вправи (*ступінь рекомендації А*).

Особам зі встановленими ССЗ для запобігання розвитку СС-подій слід застосовувати ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у низьких дозах (81-162 мг) (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*). Однак роль АСК у первинній профілактиці продовжує знижуватися. Використання АСК

для первинної профілактики в пацієнтів віком ≥ 50 років з АГ не рекомендоване (Rabi et al., 2020). Крім того, приймання АСК для первинної профілактики АССЗ у хворих на ЦД є недоцільним (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1*) (Lipscombe et al., 2020). Проте застосування АСК для вторинної профілактики залишається актуальним і підтверджується переконливими доказами (Verheugt et al., 2019).

Профілактика АССЗ за допомогою статинів є ефективною для осіб із проміжним ризиком, зокрема чоловіків віком ≥ 55 років і жінок ≥ 65 років, які мають співвідношення окружності талії та стегон >1 , низький рівень ЛПВЩ, куріння в анамнезі, дисглікемію, сімейний анамнез передчасної коронарної хвороби, аномальну альбумінурію або рШКФ <50 мл/хв (Yusuf et al., 2016).

У всіх пацієнтів із ССЗ для вторинної профілактики на додаток до відповідних заходів із модифікації способу життя слід використовувати високоінтенсивну статинотерапію (Pearson et al., 2021). Якщо у хворих спостерігають непереносимість високоінтенсивного лікування статинами, необхідно призначити ці препарати в максимально переносимій дозі (*ступінь рекомендації: високий, рівень доказовості: високий*).

ЗАСТІЙНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Скринінгові та діагностичні стратегії

М. McDonald et al. (2021) зазначають, що для підтвердження або виключення діагнозу СН під час невідкладної або амбулаторної допомоги пацієнтам, у яких причина задишки сумнівна, необхідно визначати рівні натрійуретичного пептиду В-типу / N-кінцевого фрагмент натрійуретичного пептиду В-типу (BNP/NT-proBNP) (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*).

Цілі та методи терапії

Більшість сучасних рекомендацій щодо лікування СН актуальні для пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (СНзНФВ). Проте майже в половині осіб із СН ФВ збережена або дещо знижена, і майбутні настанови, ймовірно, міститимуть оновлені докази щодо ведення цієї підгрупи хворих.

Як зауважують N.S. Bassi et al. (2020), через браком належної терапії смертність від усіх причин серед пацієнтів із СНзНФВ через 24 міс. становить 35%, що базується на доказових даних. При цьому зазначений показник знижується до 10% у разі застосування квадротерапії.

Тож, якщо немає протипоказань, хворі на СНзНФВ мають отримувати комбіновану терапію, а саме по одному препарату з підтвердженою ефективністю з кожної категорії:

- Інгібітор рецепторів ангіотензину / непраїлізину (АРНІ), або іАПФ/БРА.
- β -блокатор.
- Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).
- іНЗКТГ-2 (*сила рекомендації: висока, якість доказів: помірні*) (Ezekowitz et al., 2017).

Петльові діуретики доцільно використовувати для контролю симптомів гіперемії та периферичних набряків (*сила рекомендації: висока, якість доказів: помірні*). Крім того, для зменшення смертності через ССЗ, госпіталізації з приводу СН і симптомів пацієнтам із СНзНФВ, у яких симптоми зберігаються, попри застосування відповідних доз препаратів, слід замість іАПФ або БРА призначати АРНІ (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*).

Особам із непереносимістю іАПФ, гострим ІМ і СН або ФВ ЛШ $<40\%$ після ІМ варто якомога швидше після перенесеного ІМ призначити іАПФ чи БРА (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*). Пацієнтам із гострим ІМ і ФВ ЛШ $\leq 40\%$, а також симптомами СН або ЦД для зменшення загальної смертності, летальних випадків унаслідок ССЗ та частоти госпіталізації з приводу СС-подій потрібно призначити АМР (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*). Своєю чергою, у пацієнтів із СНзНФВ із/без супутнього ЦД 2-го типу для поліпшення симптомів і якості життя, а також для зниження ризику госпіталізації через СН і СС-смертності

слід використовувати іНЗКТГ-2, як-от дапагліфлозин або емпагліфлозин (*сила рекомендації: висока; якість доказів: висока*).

ФП є основним чинником ризиком інсульту. Як зазначають дослідники, вона виникає в 1,4% осіб віком від 65 років (Andrade et al., 2020). За даними проспективного когортного дослідження за участю 2171 пацієнта віком ≥ 65 років, ФП мають 2,7% (McDonald et al., 2021). Інсульт, спричинений ФП, призводить до інвалідизації та летальних наслідків серед 60 і 20% хворих відповідно (Ezekowitz et al., 2017). Із-поміж осіб, які перенесли інсульт, 20-50% також матимуть постінсультну депресію та тривогу, судинні когнітивні порушення і постінсультну втому (Ismail et al., 2020). Зокрема, внаслідок інсульту та артеріальної гіпертензії (АГ) нерідко розвивається деменція (Smith, 2017). Скринінг на деменцію показаний, якщо є клінічне занепокоєння щодо когнітивних розладів або ж в анамнезі наявний інсульт чи транзиторна ішемічна атака (ТІА). Він має містити об'єктивну оцінку когнітивних та функціональних порушень (Ismail et al., 2020).

У таблиці наведено основні канадські товариства, що взяли участь у розробленні настанов С-CHANGE (2022), методології оцінювання, які застосовувало кожне з них відповідно, а також ступінь чи силу рекомендацій, категорію або рівень доказовості.

ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ

Стратегії скринінгу та діагностики

Початкове обстеження пацієнта з уперше діагностованою ФП має охоплювати всебічне оцінювання анамнезу та фізикальний огляд, виконання електрокардіографії (ЕКГ) у 12 відведеннях, трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) і базові лабораторні дослідження (Andrade et al., 2020). Останні передбачають загальний аналіз крові, встановлення коагуляційного профілю, рівня електролітів сироватки крові, зокрема з кальцієм і магнієм, функції нирок, печінки, щитоподібної залози, ліпідного профілю натще, вмісту глюкози натще та глікованого гемоглобіну (HbA1C) (*якість доказів: низька*).

Цілі та методи терапії

За даними J.G. Andrade et al. (2020), якщо потрібен контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) у разі стійкої ФП, доцільно титрувати дозування відповідних препаратів для досягнення ЧСС у спокої < 100 уд./хв під час ФП (*якість доказів: помірні*). При виборі антитромботичної терапії для профілактики інсульту або системної емболії у пацієнтів із неклапанною ФП доцільно використовувати Алгоритм ССЗ (CHA₂DAS-2) (*якість доказів: висока*).

Для більшості хворих віком ≥ 65 років, які страждають на ФП, або ≥ 1 бал за шкалою CHADS₂-2, необхідним є призначення оральних антикоагулянтів (ОАК) (*якість доказів: помірні*). При цьому в осіб із неклапанною ФП переваги мають ОАК прямої дії (НОАК) апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан порівняно з варфарином, оскільки мають вищу ефективність і порівнянню або кращу безпеку (*якість доказів: висока*). Своєю чергою, варфарин варто застосовувати пацієнтам із механічним протезом клапана, а також особам із ФП і помірним або тяжким мітральним стенозом (*якість доказів: помірні*).

У пацієнтів із ФП, які отримують ОАК, слід оцінювати функцію нирок на початковому етапі лікування та принаймні раз на рік для виявлення латентної хвороби нирок, визначення ефективності та підтримання дозування препаратів (*якість доказів: помірні*).

В осіб із ФП та хронічною хворобою нирок (ХХН) потрібно застосовувати антитромботичну терапію відповідно до ступеня ризику інсульту чи системної емболії та тяжкості ниркової дисфункції:

- У разі ХХН 3-ї стадії або вище (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] > 30 мл/хв) та ХХН 4-ї стадії (рШКФ 15-30 мл/хв) – призначення ліків за алгоритмом ССЗ.

- При ХХН 5-ї стадії (рШКФ <15 мл/хв або залежно від діалізу) – використання антитромботичних засобів для профілактики інсульту при ФП є недоцільним (*якість доказів: висока*).

Для пацієнтів віком ≥ 65 років із ФП або ≥ 1 балом за CHADS-2 і стабільним коронарним або артеріально-судинним захворюванням доцільним є застосування тільки ОАК (*якість доказів: помірна*).

ОАК також варто призначати більшості ослаблених хворих літнього віку, які мають ФП (*якість доказів: помірна*). У пацієнтів із кровотечею в шлунково-кишковому тракті або при ураженні сечостатевої системи після початку приймання ОАК слід відновити терапію антикоагулянтами у разі високого ризику інсульту якомога швидше після виявлення та усунення причини кровотечі (*якість доказів: помірна*).

У хворих без значної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), наприклад при фракції викиду (ФВ) ЛШ $>40\%$, β -блокатори або недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК) дилтіазем чи верапаміл є препаратами першої лінії для контролю частоти (*якість доказів: помірна*). Крім того, β -блокатори із підтвердженою ефективністю, як-от бісопролол, карведилол і метопролол, доцільно призначати як засоби лікування першої лінії для контролю частоти гемодинамічно стабільної ФП у разі невідкладних ситуацій у пацієнтів зі значною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ $\leq 40\%$) (*якість доказів: помірна*) (Andrade et al., 2020).

ІНСУЛЬТ

Стратегії скринінгу та діагностики

За даними D.J. Gladstone et al. (2020), важливо оцінювати та контролювати артеріальний тиск (АТ) в усіх осіб, які перенесли інсульт або ТІА (*рівень доказовості А*).

Для пацієнтів віком ≥ 55 років, які ще не отримують антикоагулянтну терапію, але можуть бути потенційними кандидатами, та які проходять обстеження з приводу емболічного ішемічного інсульту або епізоду транзиторної ішемії невизначеного походження, при цьому за початкового короткочасного ЕКГ-моніторингу ФП у них не виявлено, але є підозра на наявність кардіо-емболії, доцільно виконати тривалий ЕКГ-моніторинг щонайменше протягом двох тижнів для виявлення пароксизмальної ФП (*рівень доказовості А*).

Цілі та методи лікування

Хворим, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, слід призначити лікування для зниження АТ для досягнення цільового показника стабільно нижче 140/90 мм рт. ст. (*рівень доказовості В*).

Пацієнти, у яких протягом 48 год виникають симптоми, характерні для нового епізоду гострого інсульту або ТІА (особливо транзиторні вогнищеві моторні чи мовленнєві симптоми або стійкі симптоми інсульту), мають найвищий ризик повторного інсульту. Вони мають бути негайно спрямовані до відділення невідкладної допомоги з можливістю надання допомоги при інсульті (зокрема, із візуалізацією головного мозку та, в ідеалі, доступом до лікування гострого інсульту) (*рівень доказовості В*).

Для тривалої вторинної профілактики інсульту пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА необхідно призначити антитромботитарну терапію, щоб знизити ризик повторного інсульту та інших судинних подій, якщо немає показань для застосування антикоагулянтів (*рівень доказовості А*). Крім того, варіантами лікування у межах довгострокової вторинної профілактики інсульту є ацетилсаліцилова кислота (АСК) (80-325 мг/добу), клопідогрель (75 мг/добу) або комбінація АСК + дипіридамола пролонгованої дії (25 мг/200 мг двічі на день, при цьому вибір залежить від індивідуальних особливостей пацієнта чи клінічних обставин) (*рівень доказовості А*).

Пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА та ФП настійно рекомендовано застосовувати терапію ОАК замість призначення АСК (*рівень доказовості А*) і подвійної антитромбоцитарної терапії (*рівень доказовості В*).

ДЕМЕНЦІЯ

Стратегії скринінгу та діагностики

Об'єктивної оцінки когнітивних функцій пацієнта можна досягти за допомогою інструментів швидкого психометричного скринінгу (Ismail et al., 2020). Серед них скринінгове вивчення порушення пам'яті та тест малювання годинника, тест для виявлення деменції (Mini-Cog), опитувальник для скринінгу деменції (AD8), Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (MoCA), що уміщує чотири елементи (малювання годинника, торкання рукою букви «А», орієнтування і відстрочене пригадування слів), та загальне оцінювання когнітивних здібностей лікарем (*рівень доказовості 2В*).

ДЕПРЕСІЯ ТА ССЗ

Скринінг на супутню патологію у пацієнтів, які страждають на атеросклеротичні ССЗ (АССЗ) або належать до групи ризику їх розвитку, мають охоплювати депресію, оскільки розлади настрою можуть бути наявними приблизно у чверті осіб літнього віку (Roberts et al., 2015). Депресія чинить прямий вплив на СС-результати та лікування (Lichtman et al., 2008).

Отже, депресія є важливим чинником ризику розвитку АССЗ і пов'язана з гіршими клінічними наслідками, зокрема зі смертністю серед пацієнтів зі встановленим АССЗ (Levine et al., 2021; Lichtman et al., 2014; Vaccarino et al., 2020).

Великий депресивний розлад фіксують приблизно в одного із шести хворих на АССЗ, більша частка таких пацієнтів має симптоми депресії (Lichtman et al., 2008; Vaccarino et al., 2020). До того ж взаємозв'язок депресії та АССЗ є двоспрямованим, що пов'язано з біологічними та психологічними чинниками (Levine et al., 2021).

Підвищення обізнаності про несприятливий вплив депресії на наслідки АССЗ може поліпшити настрій та поведінку пацієнтів, зокрема ставлення до вживання ліків. Лікування помірної та тяжкої депресії передбачає застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, як-от сертралін або есциталопрам (інколи з подовженням інтервалу QTc), психологічних методів терапії, як-от управління стресом і когнітивно-поведінкова терапія, а також фізичні вправи та участь у кардіологічній реабілітації (Levine et al., 2021; Vaccarino et al., 2020).

Майндфулнес-медитація є корисним доповненням під час роботи з настроєм та чинниками ризику розвитку АССЗ. Для всіх хворих групи ризику та осіб з АССЗ скринінг можна виконувати за допомогою опитувальника про стан здоров'я пацієнта (PHQ-2). У разі підтвердження депресії пацієнтів слід скеровувати до фахівця для призначення відповідного лікування (Lichtman et al., 2008).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.cmaj.ca

Лікування артеріальної гіпертензії

Цього року виповнюється 20 років настановам Європейського товариства гіпертензії (ESH), що були вперше опубліковані 2003 року та стали п'ятою найцитованішою роботою у світі в усіх галузях досліджень, а також найзатребуванішим документом у сфері медицини. Пропонуємо до вашої уваги короткий огляд ювілейних рекомендацій ESH (2023) щодо лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), які розробила робоча група Європейського товариства гіпертензії (ESH) та підтримали Європейська ниркова асоціація (ERA) і Міжнародне товариство гіпертензії (ISH). Оновлені настанови мали на меті узагальнити найкращі доступні докази щодо всіх аспектів лікування пацієнтів з АГ. До розроблення клінічних настанов було залучено робочу групу з 59 експертів із європейських країн, які представляли галузі внутрішньої медицини, кардіології, нефрології, ендокринології, загальної медицини, геріатрії, фармакології та епідеміології.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ESH (2023): ЩО НОВОГО?

Представлені клінічні настанови розроблено після ретельного пошуку нових досліджень щодо АГ та суміжних галузей медицини. Крім того, як і минулого разу, рандомізованим клінічним дослідженням (РКД) було присвоєно найвище значення. Як і в попередніх настановах, зазначено, що рекомендації не завжди є обов'язковими для окремих пацієнтів, оскільки базуються на усереднених даних. Для окремих пацієнтів відповідні діагностичні та лікувальні рішення можуть відрізнятися від викладених у рекомендаціях.

Ці настанови містять кілька концептуальних елементів новизни, що ґрунтуються на результатах досліджень, виконаних після публікації відповідних рекомендацій 2018 року, і детальніше розглядають теми, які в минулому досліджували недостатньо, а також порушують кілька станів, які раніше не вивчали, хоча вони часто співіснують з АГ і зумовлюють специфічні потреби в медикаментозному лікуванні пацієнтів цієї популяції. Попри те, що оновлені рекомендації переважно стосуються АГ у дорослих, уперше уміщено основні положення щодо гіпертензії у дітей, підлітків і переходу до АГ у молодих дорослих пацієнтів.

Оновлені рекомендації охоплюють такі ключові аспекти:

1. Модифіковані спрощені критерії з оцінювання доказів для рекомендацій.
2. Патофізіологічні передумови первинної АГ.
3. Клінічні вимірювання артеріального тиску (АТ) за допомогою різних методів та за різних клінічних умов.
4. Ретельний опис офісних, амбулаторних і домашніх вимірювань АТ та його значення за різних демографічних і клінічних умов.
5. Удосконалення позаофісного вимірювання АТ у лікуванні АГ.
6. Нові методи дослідження ураження органів, опосередкованого АГ, та їх клінічне значення під час обстеження.
7. Поточні чинники серцево-судинного (СС) ризику та положення щодо його оцінювання.
8. Оновлений та узагальнений огляд вторинних форм гіпертонічної хвороби.
9. Зміни способу життя у пацієнтів з АГ.
10. Оновлення порогу та цілей антигіпертензивної медикаментозної терапії, зокрема її можлива неоднорідність у демографічних і клінічних підгрупах пацієнтів.

11. Застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС), блокаторів кальцієвих каналів (БКК) і тiazидних / тiazидоподібних діуретиків, а також їхніх різних комбінацій для зниження АТ. Додавання бета-блокаторів до основних антигіпертензивних засобів.

12. Доступні комбіновані стратегії медикаментозного лікування, зокрема квадро- та поліпігулки.

13. Ключові положення та оптимізація діагностики й лікування істинної резистентної АГ.

14. Роль ниркової денервації в антигіпертензивному лікуванні.

15. Вплив АГ та її лікування на когнітивну дисфункцію та деменцію.

16. Ведення АГ у пацієнтів похилого віку, зважаючи на їх слабкість і функціональний рівень.

17. Лікування АГ за серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду (ЗнФВ) і збереженою фракцією викиду (ЗФВ).

18. Нові підходи до діагностування та лікування пацієнтів з АГ і фібриляцією передсердь (ФП).

19. Лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), зокрема трансплантації нирки.

20. Нові підходи до лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

21. Епідеміологія, діагностика та лікування різних фенотипів АГ.

22. Діагностика, лікування та спостереження за хворими з АГ за демографічних і клінічних умов, які в попередніх рекомендаціях не розглядали або розглядали лише частково (діти / підлітки пацієнти молодого віку; відмінності, пов'язані зі статтю; вагітність і післяпологовий період; гіпертензія в онкологічних хворих; періопераційна гіпертензія; хронічні запальні захворювання; COVID-19; ожиріння, глаукома та ін.).

23. Стратегії подальшого спостереження за пацієнтами, зокрема оцінювання та мінімізація недотримання призначень та клінічної інерції.

24. Нові потенційні підходи до лікування АГ та стримування пов'язаного з нею робочого навантаження (телемедицина, групове лікування, роль фармацевтів).

Порівняно з попередніми настановами найважливішою відмінністю є пріоритет, який надають важливим для пацієнта СС результатам, як-от інсульт, інфаркт міокарда (ІМ), СН або загальна смертність, визнаючи, що основною метою антигіпертензивного лікування є зниження ризику клінічних результатів, а не лише АТ. Хоча зниження АТ тісно пов'язане зі зменшенням ризику клінічних подій, втручання для зниження АТ можуть мати вплив і на інші фізіологічні системи з корисними чи шкідливими ефектами, а співвідношення користь / шкода не може бути чітко встановлено без клінічних досліджень.

Клас рекомендацій (КР) і рівень доказовості (РД) для всіх рекомендацій переглянув Комітет з оцінювання доказів із використанням методології доказової медицини на підставі підтвердження їх надійності та доведеності. Відповідно до попередніх версій настанов ESH застосовували подібну систему, за якою виокремлювали КР і РД. Зокрема, РД вказує на те, наскільки сильною є рекомендація, зважаючи на очікуваний ефект проти ризиків і витрат за шкалою від I до III. Власне, кожен із класів рекомендацій I і III чітко передає загальний консенсус щодо того, чи є варіант здійснення догляду пацієнта корисним (*клас рекомендації I*), чи некорисним, чи навіть шкідливим (*клас рекомендації III*).

Якщо бракує загального консенсусу або є сумнівні докази, необов'язкова рекомендація вважається як КР II. На відміну від попередніх в оновлених настановах не застосовували подальший поділ КР II на два підкласи (IIa і IIb) як такий, що не має рації задля спрощення та чіткого формулювання втручання.

Своєю чергою, РД демонструє, наскільки надійними є доказові дані, що лежать в основі кожної рекомендації, за шкалою від A до C. Важливо зазначити, що КР і РД не залежать один від одного, наприклад, сильні рекомендації можуть ґрунтуватися на слабких доказових даних, якщо передбачувана користь втручання або діагностичної процедури значно переважає над потенційними ризиками.

ВИЗНАЧЕННЯ АГ, КЛАСИФІКАЦІЯ І ПІДТВЕРДЖЕННЯ ДІАГНОЗУ

За попередніми європейськими і поточними міжнародними рекомендаціями, АГ визначають на підставі повторних офісних значень систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. і/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст. Проте існує безперервний зв'язок між АТ і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), патологією нирок або летальними наслідками, починаючи з офісного САТ >115 мм рт. ст. і ДАТ >75 мм рт. ст. Отже, це визначення є умовним і має переважно прагматичну мету щодо спрощення діагностування та прийняття рішень щодо лікування АГ.

У цьому контексті наведені вище офісні порогові значення АТ відповідають рівню, за якого переваги втручання (наприклад, щодо способу життя або медикаментозного лікування) перевищують потенційні ризики. На підставі наявних доказів визначення АГ залишається незмінним порівняно з попередніми рекомендаціями (Williams et al., 2018).

Класифікація офісного АТ та визначення ступенів гіпертензії також є такими самими, як і в попередніх рекомендаціях. Через варіабельність АТ підвищення офісного АТ (САТ ≥ 140 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.) має бути підтверджено щонайменше двома-трьома візитами, якщо тільки значення АТ, зареєстровані під час першого візиту, не є суттєво підвищеними (гіпертензія 3-го ступеня) або наявний високий СС ризик, зокрема, є опосередковані АГ ураження органів.

Попри те, що наявні докази мають деякі діагностичні обмеження, а в клінічній практиці збір даних амбулаторного моніторингу АТ або домашнього моніторингу у великому масштабі може бути складним, вимірювання АТ поза офісом є основою важливої клінічної інформації.

АКТУАЛЬНІСТЬ ЗМІНИ СПОСОБУ ЖИТТЯ

Усім пацієнтам з АГ 2 або 3-го ступеня слід запропонувати антигіпертензивну медикаментозну терапію разом зі зміною способу життя. Власне, рекомендувати пацієнтам з АГ 1-го ступеня та високим СС ризиком лікування, яке передбачає зміни способу життя та приймання препаратів для зниження АТ. Призначення препаратів для зниження АТ пацієнтам з гіпертензією 1-го ступеня та СС ризиком від низького до помірного (без ССЗ, ЦД, ХХН) раніше заперечувалось і досі має дещо суперечливий характер.

За попередніми настановами, рекомендовано утримуватися від антигіпертензивного лікування в осіб із високим нормальним АТ і низьким СС ризиком. Оновлені рекомендації підтверджують положення – не починати антигіпертензивну медикаментозну терапію у пацієнтів із низьким і помірним СС ризиком із високим нормальним АТ. У цих пацієнтів втручання має обмежуватися порадами щодо змін способу життя, оскільки це знижує ризик прогресування рівня АТ до діагностованої АГ та підвищення СС ризику.

Автори пропонують, щоб у всіх пацієнтів з АГ рекомендації щодо змін способу життя супроводжувалися гіпотензивним медикаментозним лікуванням, зокрема в пацієнтів із АГ 1-го ступеня, незалежно від СС ризику. Однак у пацієнтів з АГ 1-го ступеня, у яких значення АТ перебувають у нижньому діапазоні, немає опосередкованих АГ уражень органів із низьким СС ризиком, можливо розглянути можливість початку лікування лише зі зміни способу життя.

Тривалість втручання, пов'язаного зі зміною способу життя, може становити кілька місяців (6 міс.) і залежати від рівня АТ у межах діапазону 1-го ступеня (САТ ближче до 140 мм рт. ст.), можливостей для впровадження змін способу життя та прийняття їх. Якщо контроль АТ не досягається впродовж кількох місяців, необхідне медикаментозне лікування.

ПОРОГОВІ ЗНАЧЕННЯ АТ ДЛЯ ПОЧАТКУ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Оновлені рекомендації базуються на визначенні пацієнтів похилого віку як осіб віком ≥ 60 або ≥ 65 років, хоча зараз послуговуються й іншими визначеннями цієї популяції, зокрема як осіб віком ≥ 80 років. Доказові дані того, що у віці ≥ 60 або ≥ 65 років антигіпертензивна медикаментозна

терапія є корисною, однозначні та численні, ніж для молодшої когорти. Пороговим значенням АТ для медикаментозних втручань у літніх пацієнтів упродовж багатьох років САТ ≥ 160 мм рт. ст., оскільки таким був критерій АТ у всіх РКД у літніх пацієнтів із гіпертензією (табл. 1).

Ці рекомендації підтримують концепцію, за якою вік не має бути перешкодою для початку антигіпертензивного лікування. Однак вони також визнають, що докази антигіпертензивної терапії у літніх пацієнтів мають обмеження, які виходять за межі потреб у додаткових доказах щодо відповідного порогового значення АТ для початку лікування.

Показово, що докази є дуже обмеженими у фізично і психічно ослаблених пацієнтів похилого віку та відсутні в осіб, які перебувають у спеціалізованих закладах, оскільки таких хворих зазвичай виключали з РКД, у яких вивчали АГ. Тобто зазначені вище рекомендації переважно стосуються відносно здорових і незалежних літніх пацієнтів. Щодо дітей і підлітків, то в них рівні АТ доцільно моніторувати, починаючи з віку 3 роки (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Гіпертензію діагностують, якщо АТ перевищує 95-й перцентиль в осіб віком 0-15 років або якщо АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. осіб віком ≥ 16 років (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

У настановах ESC / ESH (2018) було рекомендовано п'ять основних класів препаратів першої лінії для терапії гіпертензії, зокрема, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), тіазидні / тіазидоподібні діуретики і бета-блокатори (Williams et al., 2018).

По-перше, зазначено, що використання інгібітора РАС (ІАПФ або БРА), якщо воно не протипоказане, є звичайним компонентом загальної стратегії комбінованого лікування; по-друге, використання бета-блокаторів обмежувалося особливими клінічними умовами чи ситуаціями.

В оновлених настановах представлено переконливі протипоказання та стани, що потребують обережного застосування всіх п'яти класів антигіпертензивних препаратів, зокрема, для ІАПФ та БРА – вагітність або її планування, перенесений ангіоневротичний набряк, тяжка гіперкаліємія (рівень калію $>5,5$ ммоль/л), двобічний стеноз ниркової артерії або стеноз єдиної (функціональної) нирки; для бета-блокаторів – тяжка астма, будь-яка синоатріальна або атріовентрикулярна (АВ) блокада високого ступеня, брадикардія (частота серцевих скорочень [ЧСС] <60 уд./хв), непереносимість глюкози, спортсменам і фізично активним пацієнтам; для дигідропіридинових БКК – тахіаритмія, СН ЗнФВ, клас III або IV), сильний набряк ніг; для недигідропіридинових БКК (верапаміл, дилтіазем) – будь-яка синоатріальна або АВ-блокада високого ступеня, тяжка дисфункція лівого шлунока (ЛШ), (ФВ ЛШ $<40\%$), СН ЗнФВ, брадикардія (ЧСС <60 уд./хв), супутнє приймання препаратів,

Таблиця 1. Порогові значення офісного АТ для початку медикаментозного лікування		
Рекомендації та твердження	Клас рекомендації	Рівень доказовості
У пацієнтів віком 18-79 років медикаментозне лікування рекомендовано починати, якщо офісний САТ становить 140 мм рт. ст. і/або ДАТ – 90 мм рт. ст.	I	A
У пацієнтів віком ≥ 80 років порогове значення офісного САТ становить 160 мм рт. ст.	I	B
Для пацієнтів ≥ 80 років може бути розглянутий нижчий поріг САТ у діапазоні 140-160 мм рт. ст.	II	C
Офісні порогові значення САТ і ДАТ для початку фармакологічного лікування пацієнтів зі слабкістю мають бути індивідуалізовані	I	C
У дорослих пацієнтів із ССЗ в анамнезі, переважно з ішемічною хворобою серця, фармакологічне лікування має бути розпочате за значень АТ у високому нормальному діапазоні (САТ ≥ 130 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст.)	I	A

Адаптовано за G. Mancía et al., 2023.

чутливих до значних лікарських взаємодій, опосередкованих індукторами Р-глікопротеїну або цитохрому Р450, закрєп; для тіазидних / тіазидоподібних діуретиків – гіпонатріємія, ХХН, ХХН внаслідок обструктивної уропатії, алергія на сульфаніламід, подагра, непереносимість глюкози, вагітність, гіперкальціємія, гіпокаліємія, онкологічні захворювання з метастазами в кістки; для антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) – тяжка гіперкаліємія (рівень калію >5,5 ммоль/л), розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м², для еплеренону – супутнє приймання препаратів, чутливих до значних лікарських взаємодій, опосередкованих індукторами Р-глікопротеїну або цитохрому Р450.

Аналізуючи наявні доказові дані та потребу в униканні або мінімізуванні чинників, які спричиняють поганий контроль АТ у пацієнтів з АГ, автори наводять такі рекомендації щодо лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією:

1. Переважно терапію слід розпочинати з комбінації в одній таблетці двох препаратів для покращення швидкості, ефективності та передбачуваності контролю АТ (табл. 2).
2. Попри те, що можливо використовувати кілька комбінацій із двох препаратів, ефективним є поєднання блокатора РАС із БКК або тіазидним / тіазидоподібним діуретиком.
3. Бета-блокатори можливо використовувати на будь-якому етапі в комбінації з будь-яким засобом з інших основних класів препаратів за станів, визначених у рекомендаціях (хронічні коронарні синдроми, протиішемічна терапія, стан після інфаркту міокарда – аритмії, стенокардія, відома неповна реваскуляризація, СН; гострий коронарний синдром, ФП, ортостатична гіпертензія та ін.).
4. Початкову монотерапію рекомендовано пацієнтам із дуже високим ризиком і високим нормальним АТ, як і пацієнтам дуже похилого віку. Доцільність її призначення може розглядатися в пацієнтів із низьким ризиком зі стадією АГ і з помірним підвищенням САТ (<150 мм рт. ст.).
5. Комбінацію в одній таблетці блокатора РАС+БКК+тіазидного / тіазидоподібного діуретика слід призначати, якщо комбінації двох препаратів (у максимально переносимих дозах) не забезпечують контроль АТ і бета-блокатори не рекомендовано.
6. Незалежно від початкового вибору, більшість пацієнтів мають отримувати комбіноване лікування, зокрема комбінації в одній таблетці, якщо це можливо.

Таблиця 2. **Основні рекомендації з антигіпертензивної медикаментозної терапії**

Рекомендації та твердження	КР	РД
Зниження АТ має бути пріоритним за вибір специфічних класів антигіпертензивних препаратів, тому що переваги лікування значною мірою залежать від зниження АТ	I	A
П'ять основних класів препаратів охоплюють ІАПФ, БРА, бета-блокатори, БКК та тіазидні / тіазидоподібні діуретики, вони ефективно знижують АТ і частоту кардіоваскулярних подій у РКД. Ці препарати та їх комбінації рекомендовано як основні засоби антигіпертензивного лікування	I	A
Початок терапії комбінацією двох препаратів рекомендовано для більшості пацієнтів з АГ. Ефективними комбінаціями є блокатори РАС (ІАПФ чи БРА) із БКК чи тіазидними / тіазидоподібними діуретиками. Можуть бути застосовані інші поєднання п'яти основних класів препаратів	I	A
Початкову монотерапію рекомендовано пацієнтам із дуже високим СС ризиком із високим нормальним АТ; особам старечого віку та слабким; із низьким ризиком і АГ 1-ї стадії з незначним підвищенням САТ (<150 мм рт. ст.) і ДАТ	I	C
Якщо комбінації двох препаратів (у максимально переносимих дозах) не забезпечують контроль АТ, лікування слід розширити до поєднання трьох препаратів, зазвичай блокатора РАС + БКК + тіазидного / тіазидоподібного діуретика	I	A
Адаптовано за G. Mancia et al., 2023.		

У настановах ESH / ESC (2013, 2018) віддавали перевагу використанню двох антигіпертензивних препаратів в одній таблетці, оскільки зменшення кількості засобів, які потрібно приймати щодня, поліпшує прихильність до лікування та прискорює досягнення контролю АТ. Ця рекомендація підтримана і в чинних положеннях (ESH, 2023).

Медикаментозне лікування АГ у дітей і підлітків призначають відповідно до поетапного підходу. Рекомендовано ті самі п'ять основних класів препаратів, валідованих для дорослих пацієнтів з АГ.

ГІПЕРТЕНЗІЯ ЗА НАЯВНОСТІ СС ПОРУШЕНЬ

Ішемічна хвороба серця

АГ є одним з основних чинників ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) за її різних клінічних форм (ІМ, стенокардія, гострий коронарний синдром і хронічні коронарні синдроми), разом з іншими чинниками ризику, як-от куріння, дисліпідемія та ЦД 2-го типу.

Розпочинати антигіпертензивне лікування слід за офісного САТ ≥ 140 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. Пацієнти з ІХС зазвичай отримують препарати, що знижують АТ, як-от блокатори РАС, бета-блокатори або БКК, які є частиною стратегії лікування ІХС, незалежно від значень АТ. Питання полягає не в тому, чи призначити гіпотензивні препарати пацієнтам з ІХС із високим нормальним АТ, щоб модулювати їх кількість і дозування для зниження АТ до рекомендованого.

Наприклад, бета-блокатори, дигідропіридинові й недигідропіридинові БКК є препаратами вибору для лікування АГ у пацієнтів зі стенокардією та симптомами ІХС. У разі потреби комбінують дигідропіридинові БКК і бета-блокатори.

У пацієнтів із нещодавно перенесеним ІМ бета-блокатори також покращують прогноз, їх необхідно призначити пацієнтам, які не мають протипоказань. Підвищення ЧСС лінійно корелює із СС подіями, а користь зниження ЧСС як мети лікування пацієнтів з ІХС продемонстрували кілька препаратів, зокрема бета-блокатори. Нижче цільове значення ЧСС < 80 уд./хв до 70 уд./хв є додатковою метою лікування у пацієнтів з АГ та ІХС. Для цього можливо використовувати бета-блокатори або недигідропіридинові БКК. За даними РКД, ІАПФ знижують СС наслідки у пацієнтів із високим СС ризиком, зокрема з ІХС, що підтверджує їх використання за цієї патології як частини комбінованої антигіпертензивної терапії, тоді як БРА можуть замінити ІАПФ в осіб із гіпертензією та ІХС за непереносимості ІАПФ (Yusuf et al., 2000).

Серцева недостатність

Профілактика розвитку гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) та її регрес є важливими цілями антигіпертензивної терапії та чинять значний вплив на профілактику СН. Основні антигіпертензивні препарати знижують ГЛШ, хоча бета-блокатори і діуретики можуть бути відносно менш дієвими. Втім, навіть після ефективної регресії ГЛШ ризик СС захворювань у таких осіб лишається вищим, ніж у групі контролю, що свідчить про важливість профілактики ГЛШ, а не її лікування. АГ є основним чинником ризику СНЗнФВ, за якої антигіпертензивне лікування має значний захисний ефект. У рекомендаціях зазначено чотири класи препаратів для комбінованої терапії СНЗнФВ: блокатори РААС (ІАПФ або інгібітори рецепторів ангіотензину-неприлізину (ІРАН)), бета-блокатори, стероїдні АМР та інгібітори натрій-залежного контранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*).

ІАПФ і бета-блокатори є частиною базової стратегії антигіпертензивного лікування, тоді як АМР рекомендовано пацієнтам із резистентною АГ (Heidenreich et al., 2022).

Діуретики рекомендовано для регулювання балансу рідини та зменшення застійних явищ, проте, вони є ще одним наріжним каменем антигіпертензивного лікування. Тіазидні / тіазидоподібні діуретики є кращими, якщо затримка рідини не становить основну проблему або функція нирок є достатньою.

Зокрема, петльовий діуретик (фуросемід, торасемід) призначають пацієнтам із виразною затримкою рідини, зокрема, якщо пацієнти страждають на набряк легень або хронічну ниркову недостатність (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). Застосування недигідропіридинових БКК не рекомендовано через їх виразний негативний інотропний ефект (*клас рекомендації III, рівень доказовості C*).

У разі СНЗФВ рекомендовано основні п'ять класів антигіпертензивних препаратів (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*).

ІНЗКТГ-2 суттєво поліпшують первинні результати в спеціалізованих РКД щодо СНЗФВ у пацієнтів як із ЦД, так і без нього, отже, можуть використовуватися для лікування цього стану (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*).

Також можливо розглянути призначення ІРАН (сакубітріл / валсартан) або АМР (бажано спіронолактон) у разі СНЗФВ у низькому діапазоні (*клас рекомендації II, рівень доказовості B*).

На підставі наявних доказів автори рекомендують у пацієнтів із СНЗФВ знижувати САТ до 130 мм рт. ст. Можливо розглядати заміну блокаторів РАС на ІРАН (*клас рекомендації II, рівень доказовості A*) або додавання ІНЗКТГ-2 (останнє незалежно від наявності ЦД) (*клас рекомендації II, рівень доказовості B*).

Фібриляція передсердь

Стратегії профілактики й лікування ФП суттєво не відрізняються у пацієнтів з АГ та без неї. Усі основні класи антигіпертензивних препаратів спричиняють регресію ГЛШ (завдяки зменшенню постнавантаження), що є терапевтично прийнятним за ФП, оскільки ГЛШ призводить до розвитку та рецидиву ФП. У рекомендаціях зазначено, що п'ять основних класів антигіпертензивних препаратів можливо застосовувати для профілактики ФП або її рецидиву (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*).

ІАПФ, БРА та БКК є ефективнішими щодо регресії ГЛШ, ніж бета-блокатори і діуретики, з обнадійливими результатами для ІАПФ і БРА щодо запобігання ФП у пацієнтів із дисфункцією ЛШ, ГЛШ або змінами анатомічної структури ЛП.

БРА також є ефективнішими, ніж БКК, для профілактики ФП у пацієнтів із АГ високого ризику, але не повідомлялося про зменшення тягаря, зумовленого ФП, у разі застосування БРА пацієнтами без структурних захворювань серця (Sikes et al., 2018; Goette et al., 2012). Крім того, БРА захищали від рецидиву ФП після електроконверсії у пацієнтів переважно без АГ (Tveit et al., 2007). Застосування АМР у пацієнтів із СНЗФВ або СНЗнФВ може зменшити ознаки ФП, що виникла вперше. Так, за даними дослідження, використання ІНЗКТГ-2 пов'язане зі значним зниженням ризику розвитку ФП у пацієнтів із ЦД або без нього (Zheng et al., 2022). Власне, бета-блокатори є переважним класом препаратів для контролю серцевого ритму в пацієнтів із тяжкою ФП. Серцевий ритм у спокої має бути знижений <110 уд./хв, цільове значення становити <80 уд./хв за результатами ЕКГ, зокрема в пацієнтів із наявними симптомами (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*).

Так, для запобігання рецидивам ФП можливо використовувати блокатори РАС і бета-блокатори (*клас рекомендації II, рівень доказовості B*).

Дигоксин можна додавати до бета-блокаторів, але він часто демонструє обмежений ефект (*клас рекомендації II, рівень доказовості B*). Не слід комбінувати бета-блокатори з недигідропіридиновими БКК (*клас рекомендації III, рівень доказовості C*).

За оновленими рекомендаціями, у пацієнтів із ФП, які отримують антикоагулянтну терапію, слід ретельно моніторувати АТ, а неконтрольованої АГ – уникати за допомогою відповідної гіпотензивної терапії. Цільове значення САТ має становити <140 мм рт. ст., але необхідно обережно підтримувати значення <130 мм рт. ст., якщо лікування добре переноситься, оскільки багато пацієнтів із ФП мають ГЛШ, що може потребувати вищого серцевого перфузійного тиску, ніж без ГЛШ. Не варто намагатися знизити САТ <120 мм рт. ст.

Гострий інсульт

Позитивні ефекти зниження АТ ще менш очевидні за гострого ішемічного інсульту. У більшості пацієнтів початкові значення АТ є високими або дуже високими і спонтанно прогресуюче знижуються протягом перших 48-72 год після інсульту.

Ефективним може бути обережне повільне зниження АТ (на 15% упродовж 24 год після інсульту) у пацієнтів із помітно підвищеними значеннями САТ або ДАТ ($\geq 220/120$ мм рт. ст.), а також утримання від гіпотензивного лікування, якщо АТ становить $< 220/120$ мм рт. ст. протягом 72 год після інсульту, оскільки за цих обставин не повідомляли про жодну користь зниження АТ.

Пацієнти з гострим ішемічним інсультом, яким виконують реперфузійні втручання, як-от внутрішньовенний тромболізис або механічна тромбектомія, належать до особливої категорії, оскільки, за даними обсерваційних досліджень, такі втручання підвищують ризик внутрішньомозкового крововиливу в разі значного підвищення АТ. У таких пацієнтів АТ слід знижувати до $< 180/105$ мм рт. ст. принаймні протягом перших 24 год після тромболізісу або тромбектомії.

За нижчих значень АТ його слід підтримувати на стабільному рівні, оскільки, за даними метааналізу семи досліджень за участю 5874 пацієнтів, виявлено збільшення кількості внутрішньочерепних крововиливів на 20% і погіршення неврологічних результатів на 12% за будь-якого підвищення АТ на 10 мм рт. ст. (Berge et al., 2021).

Якщо у стабільних пацієнтів, у яких АГ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) утримується упродовж > 3 дні після гострого ішемічного інсульту, слід розглянути можливість початку чи повторного введення гіпотензивних препаратів (Mazighi et al., 2021).

Рутинне зниження АТ за допомогою антигіпертензивної терапії не рекомендовано у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (*клас рекомендації III, рівень доказовості A*).

Пацієнтам із геморагічним інсультом та наявністю симптомів упродовж < 6 год рекомендовано зниження АТ $< 140/90$ мм рт. ст. для уникнення збільшення гематоми (*клас рекомендації II, рівень доказовості B*).

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Як зазначено в оновлених клінічних рекомендаціях щодо лікування пацієнтів із АГ, контроль АТ можливо досягти у більшості пацієнтів, лише у $< 5-10\%$ пацієнтів фіксують резистентність до втручань. Неefективна медикаментозна терапія навряд чи становить нині проблему. Зокрема, вона може виникати через інертність лікаря, низьку прихильність пацієнта до терапії та недостатнє застосування засобів комбінованого лікування.

Підготувала **Олександра Демецька**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.eshonline.org

Діагностика й лікування гострої та хронічної серцевої недостатності: оновлені положення європейських рекомендацій

Серцева недостатність (СН) – це складний клінічний синдром, симптоми й ознаки якого спричинені структурними чи функціональними порушеннями наповнення чи викиду крові зі шлуночків серця. Гостра СН (ГСН) розвивається стрімко у пацієнтів із різними хворобами серця та артеріальною гіпертензією, потребує невідкладної медичної допомоги і без своєчасного лікування може призвести до летальних наслідків. У разі хронічної СН (ХСН) відбувається поступове зниження працездатності серця, найчастішими її ознаками є задишка, швидка стомлюваність і набряки. Модифікація способу життя таких хворих та адекватна вчасна фармакотерапія – основні компоненти ведення осіб із СН. Нові наукові й медичні дані щодо СН стали певним поштовхом і підґрунтям для цьогорічного оновлення настанов 2021 року з діагностики й лікування ГСН та ХСН Європейського товариства кардіологів (ESC, 2023). Зокрема, вони стосуються змін у менеджменті пацієнтів із СН на підставі найсучасніших доказів та покликані допомогти клініцистам визначати на індивідуальній основі оптимальну тактику терапії для кожного пацієнта. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього документа, який було опубліковано у *European Heart Journal* (2023; 44: 3627–3639).

Усі представлені в настанові твердження ґрунтуються на класах рекомендацій (табл. 1) та рівнях доказовості (табл. 2) на підставі консенсусної думки експертів.

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

У настанові ESC (2021) щодо ведення пацієнтів із СН, де йшлося про хворобомодифікувальні методи терапії на підставі доказів класу I, для хворих із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ), СН із помірно зниженою фракцією викиду (СНпзФВ) та ФВ лівого шлуночка (ЛШ) 41-49% було надано слабкі рекомендації (*клас рекомендації IIb, рівень доказовості C*).

Крім того, як зазначають автори, бракувало рекомендацій для пацієнтів із СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) щодо хворобомодифікувальних засобів, які використовують у межах клінічних випробувань при СНзнФВ, як-от інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).

У разі застосування інгібіторів рецепторів ангіотензину / неприлізину (іРАН) також не досягнуто первинних результатів (McDonagh et al., 2021).

Робоча група ESC (2021) не надала рекомендацій щодо застосування натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) через нестачу опублікованих доказів (McDonagh et al., 2021).

Відтоді отримано дані двох досліджень застосування емпагліфлозину і дапагліфлозину в осіб із СН і ФВ ЛШ >40%, що стало приводом для оновлення настанови з лікування СНпзФВ і СНзбФВ (Solomon et al., 2022; Anker et al., 2021).

Так, у рандомізованому контрольованому дослідженні EMPEROR-Preserved взяли участь 5988 пацієнтів із такими клінічними ознаками:

- СН функціонального класу (ФК) II-IV за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА).
- ФВ ЛШ >40%.
- Підвищена концентрація натрійуретичного гормону N-кінцевого поліпептиду В-типу (NT-proBNP), зокрема >300 і >900 пг/мл у разі синусового ритму та фібриляції передсердь відповідно.

Учасники приймали емплагліфозин (10 мг/добу) або плацебо, середня тривалість періоду спостереження становила 26,2 міс. Більшість із них отримували фонове лікування іАПФ/БРА/іРАН (80%) і β-блокатором (86%), а 37% – АМР. Первинною кінцевою точкою була комбінація серцево-судинної (СС) смерті та госпіталізації з приводу СН.

За результатами, на тлі терапії емплагліфозином спостерігали зменшення частоти госпіталізації з приводу СН, але не випадків СС-смерті. Ефекти фіксували в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та без нього (Anker et al., 2020).

У дослідженні DELIVER вивчали вплив застосування дапагліфозину (10 мг/добу) порівняно з плацебо у 6263 амбулаторних і стаціонарних пацієнтів із СН ФК II-IV за НУНА, ФВ ЛШ >40% і підвищеним рівнем натрійуретичних пептидів: ≥300 пг/мл за синусового ритму та ≥600 пг/мл у разі фібриляції передсердь. Також хворі отримували фонове лікування: петльовий діуретик (77%), іАПФ/БРА/іРАН (77%), β-блокатори (83%) і АМР (43%).

Основний ефект дапагліфозину був зумовлений зменшенням погіршення СН (частоти госпіталізації або термінових візитів до лікаря з приводу СН), але не СС-смерті. Крім того, на тлі застосування препарату спостерігали зниження виразності симптомів. Ефективність дапагліфозину була стабільною навіть у пацієнтів із залишковими симптоми, попри поліпшення ФВ ЛШ (Solomon et al., 2022).

Метааналіз сукупних даних двох досліджень підтвердив зниження на 20% частоти загальної кінцевої точки, що охоплювала випадки СС-смерті та первинної госпіталізації з приводу СН. Показник СС-смерті значно не знизився, а частота госпіталізації через СН зменшилася на 26% (Vaduganathan et al., 2022).

Алгоритми менеджменту пацієнтів із СНпзФВ і СНзбФВ наведено на рисунках 1 і 2 відповідно.

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 протиріччя думок 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 А	Дані, отримані у багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях або метааналізах
Рівень В	Дані, отримані в одному рандомізованому клінічному дослідженні або великих нерандомізованих дослідженнях
Рівень С	Консенсус думок експертів та/або дані, отримані у невеликих ретроспективних дослідженнях, реєстрах

Рекомендація

Пацієнтам із СНпзФВ і СНзбФВ слід застосовувати іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин або емпагліфлозин) для зниження ризику госпіталізації з приводу СН або СС-смерті (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*)

ГОСТРА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Рекомендації з лікування ГСН було надано в настанові ESC (2021) щодо ведення пацієнтів із СН (McDonagh et al., 2021; Masip et al., 2022). До оновленого документа увійшли дані досліджень використання діуретиків, а також сучасні стратегії лікування осіб із ГСН.

Медикаментозна терапія*Діуретики*

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо дослідження ADVOR із паралельними групами охоплювало 519 пацієнтів із декомпенсованою ГСН, клінічними ознаками перевантаження об'ємом (як-то набряк, плевральний випіт або асцит) і рівнем NT-proBNP >1000 пг/мл чи натрійуретичного пептиду В-типу >250 пг/мл.

Учасників рандомізували для внутрішньовенного (в/в) застосування ацетазоламід (500 мг/добу) або плацебо на додаток до стандартного в/в лікування петльовими діуретиками. За отриманими результатами, первинної кінцевої точки успішного усунення набряків, визначеної як відсутність ознак перевантаження об'ємом протягом 3 днів після рандомізації та показань для ескалації деконгестивної терапії, досягнули 42,2% учасники групи застосування ацетазоламід і 30,5% осіб – плацебо.

Повторно госпіталізували з приводу СН або смерті від будь-яких причин 29,7% пацієнтів із групи лікування ацетазоламідом і 27,8% – плацебо. Тривалість перебування у лікарні була на день коротшою в разі застосування ацетазоламід порівняно з плацебо. Своєю чергою, не виявлено різниці між групами щодо інших клінічних наслідків і побічних ефектів, тож необхідні додаткові дослідження (Mullens et al., 2022).

Як зазначають автори, пацієнтів із ГСН у рандомізованому контрольованому дослідженні CLOROTIC230 було розподілено на групи для приймання гідрохлоротіазиду перорально в дозі

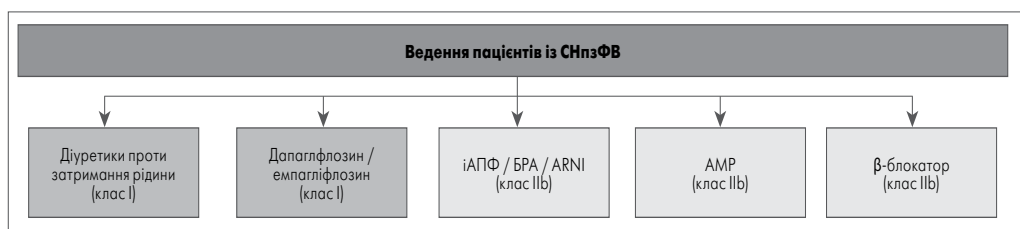


Рис. 1. Лікування пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю з помірно зниженою фракцією викиду

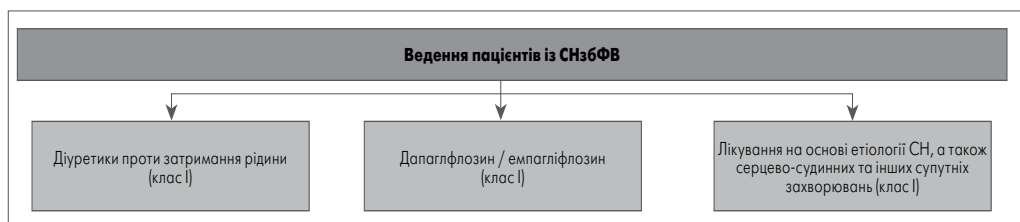


Рис. 2. Лікування пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю

від 25 до 100 мг/добу залежно від розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) або плацебо на додаток до в/в застосування фуросеміду. Первинні кінцеві точки: зміна маси тіла та інтенсивності задишки проти вихідного рівня через 72 год після рандомізації.

За отриманими даними, в осіб, які приймали гідрохлоротіазид, спостерігали більше зниження ваги порівняно з групою застосування плацебо (-2,3 проти -1,5 кг). Тоді як зміни інтенсивності задишки були подібними у двох групах. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові частіше фіксували в пацієнтів, що отримували гідрохлоротіазид (46,5%), ніж плацебо (17,2%). Частота повторної госпіталізації з приводу СН та смерті від усіх причин була схожою між групами, як і тривалість перебування у лікарні. Робоча група ESC (2023) дійшла висновку, що через недостатність впливу терапії гідрохлоротіазидом на клінічні дані неможливо надати рекомендації щодо клінічних результатів і безпеки та потрібно виконати додаткові дослідження (Trullas et al., 2023).

Інгібітори НЗКТГ-2

У дослідженні EMPULSE вивчали вплив раннього призначення емплагліфлозину в пацієнтів, госпіталізованих із приводу ГСН. Первинною кінцевою точкою була клінічна користь, лікування на основі комбінації летальних випадків від будь-якої причини, кількості епізодів СН і часу до першої події СН. Останню визначали як госпіталізацію, термінові та незаплановані амбулаторні візити через СН. Подію вважали пов'язаною із СН за наявності ознак і симптомів СН та інтенсифікації терапії (збільшення дози діуретиків, вазоактивного препарату або механічне / хірургічне втручання). Тривалість лікування становила до 90 днів. Клінічного ефекту вдалося досягти більшості хворих, які отримували емплагліфлозин, порівняно з плацебо. Ефективність не залежала від ФВ ЛШ і статусу ЦД. Що стосується безпеки, частота побічних реакцій в обох групах лікування була подібною (Voors et al., 2022).

Результати дослідження EMPULSE узгоджуються з даними стосовно іНЗКТГ-2, отриманими в пацієнтів із ХСН незалежно від ФВ ЛШ, а також у нещодавно госпіталізованих осіб із приводу СН, після стабілізації клінічного стану (Cunningham et al., 2022; Tomasoni et al., 2022).

Однак слід бути пильними в разі застосування іНЗКТГ-2 у хворих із ЦД 2-го типу, які входять до групи ризику розвитку діабетичного кетоацидозу, особливо у тих, хто приймає інсулін (Liu et al., 2020). Зокрема, ці препарати не рекомендовані пацієнтам із ЦД 1-го типу.

СТРАТЕГІЇ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ

Етап госпіталізації

До перехресного кластерного рандомізованого дослідження СОАСН зі східчастим додаванням було залучено 5452 пацієнти, яких розподілили на інтервенційну та контрольну групи (2972 і 2480 осіб відповідно). В інтервенційній групі в учасників за шкалою ризику смерті від СН (EHMRG30-ST) визначали низький, помірний і високий ризик летальних випадків протягом 7 або 30 днів. Пацієнти з низьким ризиком були виписані раніше (через ≤ 3 дні) і отримували стандартне амбулаторне лікування до 30 днів, тоді як особи з помірним і високим перебували в стаціонарі. За отриманими результатами, встановлено зниження на 12% частоти первинних результатів, як-от смерті від усіх причин або госпіталізації із приводу СС-подій, в інтервенційній групі порівняно з контрольною (Lee et al., 2023).

Фаза перед випискою та після неї

У дослідженні STRONG-HF підтверджено ефективність і безпеку підходу, що ґрунтувався на початку й інтенсифікації пероральної терапії хворих на СН упродовж 2 днів до виписки з лікарні та подальшого раннього періоду після виписки. Дослідження охоплювало 1078 госпіталізованих пацієнтів із ГСН, які раніше не отримували оптимального лікування препаратами в максимальних

дозах і були гемодинамічно стабільними, а також мали на момент скринінгу підвищений рівень NT-proBNP (>2500 пг/мл) і >10% зниження концентрації між фазами скринінгу та рандомізації. Перед випискою учасників у випадковий спосіб розподілили на групи стандартної та високоінтенсивної терапії. Остання передбачала раннє та швидке титрування дози пероральних препаратів для лікування СН: іАПФ (або БРА) чи іРАН, β-блокаторів та АМР (Mebazaa et al., 2022).

Мета першого візиту з титрування за 48 год до виписки з лікарні полягала в досягненні щонайменше половини цільових доз рекомендованих препаратів. Титрування до максимальних цільових доз відбувалося впродовж двох тижнів після виписки. Контрольні візити, які передбачали фізикальний огляд і лабораторне дослідження, відбувалися через 1, 2, 3 і 6 тиж. після рандомізації для оцінювання безпеки і переносимості медикаментозної терапії.

Пацієнти за високоінтенсивного лікування з більшою ймовірністю отримували препарати в максимальних дозах, ніж у групі стандартної терапії: інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – 55 проти 2%, β-блокатори – 49 проти 4%, АМР – 84 проти 46%. Через завчасно отримані дані на підтвердження користі високоінтенсивної терапії дослідження було припинено достроково. Первинний результат у вигляді повторної госпіталізації або смерті від усіх причин через 180 днів спостерігали в 15,2% пацієнтів групи високоінтенсивного та 23,3% – стандартного лікування. Частота повторної госпіталізації з приводу СН зменшилася, тоді як летальних випадків від усіх причин на 180-й день – ні. Зокрема, про схожу частоту серйозних (16 проти 17%) і летальних побічних ефектів (5 проти 6%) повідомляли в обох групах.

На підставі результатів STRONG-HF робоча група ESC (2023) дійшла висновків:

1. Застосовувати початкову високоінтенсивну терапію СН зі швидким титруванням доз пероральних препаратів.
2. Для зниження ризику повторної госпіталізації та смерті ретельно моніторити стан хворих на ГСН упродовж перших шести тижнів після виписки з лікарні.
3. За контрольних візитів особливу увагу приділяти симптомам та ознакам гіперемії, моніторингу артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, а також показників NT-proBNP, калію та рШКФ (Mebazaa et al., 2022).

Рекомендація

Інтенсивна стратегія початку та швидкого підвищення дози в межах науково обґрунтованої терапії є оптимальним підходом у пацієнтів із СН перед випискою з лікарні та під час частих і ретельних контрольних візитів упродовж перших шести тижнів після неї для зниження ризику повторної госпіталізації або смерті (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*)

СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Хронічна хвороба нирок і цукровий діабет

2-го типу

У настанові ESC (2021) було надано рекомендації щодо профілактики СН у пацієнтів із ЦД. В оновленому документі ESC (2023) представлено нові дані з профілактики СН на тлі хронічної хвороби нирок (ХХН) і ЦД 2-го типу (Filippatos et al., 2022; Pitt et al., 2021).

Зокрема, у більш ранніх дослідженнях В.М. Brenner (2001) та Е.Д. Lewis (2001) було продемонстровано ефект БРА щодо запобігання епізодам СН у пацієнтів із діабетичною нефропатією. Своєю чергою, у рекомендаціях Ініціативи з поліпшення глобальних результатів захворювань нирок (KDIGO) та Стандартах медичної допомоги при діабеті Американської діабетичної асоціації (ADA) наголошено на доцільності застосування іАПФ або БРА в пацієнтів із ХХН, ЦД, артеріальною гіпертензією чи альбумінурією (de Boer et al., 2022; House et al., 2019).

Інгібітори НЗКТГ-2. У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні DAPA-CKD взяли участь 4304 пацієнти з/без ЦД зі співвідношенням альбумін / креатинін (ACR) у сечі ≥ 200 мг/г і рШКФ 25-75 мл/хв/1,73 м², яких розподілили на групи для приймання дапагліфлозину (10 мг/добу) або плацебо (1:1). Загалом 11% учасників мали СН в анамнезі. Середній період спостереження становив 2,4 року.

На тлі застосування дапагліфлозину порівняно з плацебо підтверджено зниження частоти первинної кінцевої точки на 39%, яка охоплювала:

- Стійке зменшення рШКФ на $\geq 50\%$.
- Зниження частоти термінальної ниркової недостатності.
- Зменшення частоти летальних випадків від порушення функції нирок чи серцево-судинних захворювань.

Крім того, результати лікування дапагліфлозином порівняно з плацебо продемонстрували зниження ризику вторинного результату, що полягав у госпіталізації з приводу СН або СС-смерті (Heerspink et al., 2020).

Рандомізоване контрольоване дослідження EMPA-KIDNEY налічувало ширшу групу осіб із ХХН порівняно з DAPA-CKD, зокрема пацієнтів із рШКФ 20-45 мл/хв/1,73 м², навіть без альбумінурії, або із рШКФ 45-90 мл/хв/1,73 м² і ACR у сечі ≥ 200 мг/г. Учасників дослідження розподілили на групи для застосування емплагліфлозину (10 мг/добу) або плацебо (1:1). Загалом із 6609 осіб 10% мали СН в анамнезі. Медіана тривалості спостереження становила 2 роки.

Відповідно до отриманих даних, було відзначено зниження частоти первинної кінцевої точки, що передбачала прогресування ХХН і СС-смерть. Частота госпіталізації з приводу СН або випадків СС-смерті суттєво не зменшилася (The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023).

Також у нещодавно виконаному метааналізі, до якого увійшли дослідження DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY, CREDENCE і SCORED, присвячені СН, рекомендовано іНЗКТГ-2 пацієнтам із ХХН та ЦД 2-го типу, з урахуванням додаткових характеристик учасників (рШКФ > 20 -25 мл/хв/1,73 м²), для зниження ризику госпіталізації з приводу СН або СС-смерті (Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, 2022).

Фінеренон. У двох дослідженнях за участю осіб із діабетичною нефропатією вивчали новий нестероїдний селективний АМР фінеренон (Filippatos et al., 2022; Pitt et al., 2021).

У FIDELIO-DKD брали участь 5734 пацієнти, які мали:

- ACR у сечі 30-300 мг/г, рШКФ 25-60 мл/хв/1,73 м² та діабетичну ретинопатію або
- ACR у сечі 300-5000 мг/г і рШКФ 25-75 мл/хв/1,73 м².

Первинна кінцева точка охоплювала ниркову недостатність, стійке зниження рШКФ $\geq 40\%$ проти вихідного рівня протягом ≥ 4 тижнів або смерть від ниркових причин. Ниркову недостатність визначали як термінальну стадію захворювання нирок або рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м². Загалом 7,7% хворих мали в анамнезі СН (безсимптомну СН, СНзпФВ ФК I за критеріями NYHA, СНпзФВ або СНзбФВ). Середня тривалість спостереження становила 2,6 року.

Згідно з результатами, у разі застосування фінеренону порівняно з плацебо підтверджено зниження частоти первинної кінцевої точки на 18%. Доказів зменшення частоти госпіталізації з приводу СН у групі лікування порівняно з плацебо не виявлено.

Однак на тлі приймання фінеренону спостерігали нижчу частоту вторинної кінцевої точки, яка охоплювала СС-смерть, нефатальний інфаркт міокарда / інсульт та госпіталізацію із приводу СН. Також слід додати, що вплив препарату на сукупні серцево-судинні та ниркові наслідки, зокрема на госпіталізацію через СН, не залежав від наявності СН в анамнезі (Filippatos et al., 2022).

У рандомізованому контрольованому дослідженні FIGARO-DKD, присвяченому вивченню фінеренону і плацебо, взяли участь 7437 пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН, які отримували інгібітор РААС у максимально переносимій дозі. Первинна кінцева точка охоплювала СС-смерть,

нефатальний інфаркт міокарда / інсульт та госпіталізацію з приводу СН. Медіана тривалості спостереження становила 3,4 року.

Частота комбінованої первинної кінцевої точки виявилася нижчою в разі застосування фінеренону порівняно з плацебо. Перевага була зумовлена невеликим, але статистично значущим зменшенням кількості госпіталізації через СН у групі лікування порівняно з плацебо (3,2 проти 4,4%), без різниці щодо СС-смерті. Як у FIDELIO-DKD, так і в FIGARO-DKD частота гіперкаліємії була вищою у групі фінеренону, ніж плацебо. Хоча частота побічних ефектів в обох групах була подібною (Pitt et al., 2021).

Об'єднаний аналіз даних 13026 пацієнтів із діабетичною нефропатією у дослідженнях FIDELIO-DKD і FIGARO-DKD засвідчив зниження загальних частоти СС-наслідків, зокрема СС-смерті, нефатального інсульту / інфаркту міокарда та госпіталізації через СН, на тлі терапії фінеренонем порівняно із плацебо (медіана тривалості спостереження – 3 роки) (Agarwal et al., 2022). Автори дійшли висновку, що фінеренон рекомендований для профілактики госпіталізації з приводу СН у хворих на ХХН та ЦД 2-го типу.

Рекомендації:

Пацієнтам із ЦД 2-го типу та ХХН слід використовувати іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин або емпагліфлозин) для зниження ризику госпіталізації з приводу СН або СС-смерті (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*).

Хворим на ЦД 2-го типу та ХХН доцільно призначати фінеренон для зменшення ймовірності госпіталізації з приводу СН (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*)

Дефіцит заліза

Рекомендації щодо діагностики та лікування пацієнтів із СН та дефіцитом заліза було надано в настанові ESC (2021), а саме щодо діагностики дефіциту заліза (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*), зменшення симптомів СН, поліпшення здатності витримувати фізичні навантаження та якості життя (*клас рекомендації Іа, рівень доказовості A*), а також зниження частоти госпіталізації з приводу СН в разі застосування карбоксимальтози заліза (*клас рекомендації Іа, рівень доказовості B*) (McDonagh et al., 2021).

До нового проспективного рандомізованого відкритого сліпого дослідження IRONMAN було залучено осіб із СН, ФВ ЛШ $\leq 45\%$ і насиченням трансферину $< 20\%$ або сироватковим рівнем феритину < 100 мкг/л, яких розподілили на групи для в/в отримання деризомальтози заліза або стандартної терапії (1:1). Учасники дослідження переважно отримували амбулаторне лікування, хоча 14% осіб зареєстрували під час госпіталізації до лікарні з приводу СН, а 18% – в умовах стаціонару протягом попередніх шести місяців. Медіана тривалості спостереження становила 2,7 року.

За отриманими даними, при застосуванні деризомальтози заліза порівняно зі стандартним лікуванням загальна частота госпіталізації через СН значно не знизилася. Проте на тлі терапії деризомальтозою заліза зафіксовано зниження ризику первинної кінцевої точки, що охоплювала сукупну кількість (першої й повторної) госпіталізації з приводу СН та СС-смерті. Частота кінцевих точок безпеки, як-от летальних випадків і госпіталізації через інфекції, не різнилася між двома групами (Kalra et al., 2022).

Нещодавній аналіз десяти досліджень ($n=3373$) в/в застосування препаратів заліза продемонстрував такі результати:

- Зменшення загальної кількості госпіталізації з приводу СН та СС-смерті.
- Зниження частоти першої госпіталізації через СН чи летальних випадків внаслідок СС-подій (Graham et al., 2023).

Проте впливу на смертність із будь-яких причин не було виявлено.

Схожі результати також було отримано завдяки іншим метааналізам рандомізованих контрольованих досліджень, у яких порівнювали ефекти в/в терапії препаратами заліза зі стандартним лікуванням або плацебо в пацієнтів із СН та дефіцитом заліза (Salah et al., 2023; Vukadinovic et al., 2023).

Зокрема, у дослідженні PIVOTAL на тлі в/в застосування препарату заліза у високих дозах порівняно з низькими дозами спостерігали зниження частоти нових і повторних епізодів СН у пацієнтів, які перебували на діалізі з приводу термінальної стадії ХХН (Macdougall et al., 2019; Jhund et al., 2021).

Рекомендації:

Пацієнтам із симптомами СНзнФВ і СНпзФВ та дефіцитом заліза необхідно застосовувати препарати заліза для зменшення симптомів СН і поліпшення якості життя (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*).

У пацієнтів із симптомами СНзнФВ і СНпзФВ та дефіцитом заліза необхідно розглянути доцільність призначення препаратів заліза (карбоксимальтози заліза або деризомальтози заліза) для зниження ризику госпіталізації з приводу СН (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості A*).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Консенсус щодо лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду

Американська колегія кардіологів (ACC) має довгу історію розробки документів, необхідних для створення настанов щодо лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). У більшості випадків ці документи створювали для доповнення рекомендацій із клінічної практики та інформування клініцистів про нові докази, або ті, щодо яких ще не отримано достатньо даних належної якості. Проте досі є численні прогалини, що свідчить про потребу в більш спрощених та ефективних процесах впровадження найкращих передових практик із надання медичної допомоги. Пропонуємо до вашої уваги огляд Консенсусного документа експертів з алгоритмів (ACC, 2023) щодо лікування пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (СНзЗФВ) (М.М. Kittleson et al. «2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on management of heart failure with preserved ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee». *J Am Coll Cardiol* [2023 May 9; 81 (18): 1835-1878]).

Центральним у стратегічному плані ACC є генерування практичних знань – концепція, зосереджена на полегшенні використання клінічної інформації, обміну нею, її інтеграції та оновлення. Для цього ACC перейшов від розробки окремих документів до створення інтегрованих кейсів рішень, необхідних для вдосконалення лікування та поліпшення здоров'я пацієнтів. Такі рішення стосуються ключових питань, із якими стикаються медичні бригади, і надають практичні вказівки, які слід застосовувати безпосередньо під час надання допомоги пацієнтові. Вони використовують як усталені, так і нові методи для поширення інформації про ССЗ та відповідні методи лікування, відображають поточні докази та свідчать про прогалини, які вдосконалюються із часом. На думку голови наглядового комітету зі створення кейсів рішень ACC, докторки Ніколь М. Бхаве, ключовим компонентом таких тактик є Консенсусні рішення експертів з алгоритмів (Expert Consensus Decision Pathways – ECDP). ECDP не призначені для надання єдиних правильних відповідей на клінічні запитання; вони радше заохочують клініцистів враховувати низку важливих чинників для визначення планів лікування пацієнтів. У разі потреби ECDP прагнуть забезпечити уніфіковане формулювання рекомендацій щодо клінічної практики, використання відповідних критеріїв та клінічної політики ACC.

МАСШТАБИ ПРОБЛЕМИ

Попри прогрес розвитку терапевтичних підходів, серцева недостатність (СН) продовжує залишатися основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі з ризиком розвитку протягом життя для осіб віком 40 років приблизно 20% (Lloyd-Jones et al., 2002). Хоча показники загальної захворюваності на СН у США виглядають стабільними або навіть знижуються, частота СНзЗФВ продовжує зростати (Gerber et al., 2015; Tsao et al., 2018). Як відомо, на СНзЗФВ зараз припадає понад 50% випадків СН, а її наслідки подібні до СН зі зниженою фракцією викиду (СНзнижФВ) (Virani et al., 2020; Shah et al., 2017).

Нерідко СНзЗФВ недооцінюють, що призводить до значних видатків ресурсів служб охорони здоров'я. Раніше варіанти терапії обмежувалися лікуванням супутніх захворювань; проте революційні досягнення останнього десятиліття щодо патофізіології СНзЗФВ, удосконалені методи діагностики та розуміння предикторів нині дають можливість розробляти нові ефективні стратегії лікування. Дані нещодавніх клінічних досліджень свідчать про зростання

потреби в точному діагностуванні та своєчасному впровадженні терапії на основі настанов (guideline-directed medical therapy – GDMT).

Усе це спонукало фахівців АСС до створення цього Консенсусного документа, метою якого є вирішення основних питань, пов'язаних із СНзЗФВ:

- Підхід до лікування пацієнта із задишкою.
- Подолання діагностичної дилеми та визначення потреби у подальшому тестуванні.
- Стани, що імітують СНзЗФВ (щоб уникнути хибного діагнозу).
- Ведення пацієнтів із супутніми захворюваннями та подолання труднощів у лікуванні.
- Ініціювання та оптимізування терапії на підставі чинних настанов.
- Звернення до кардіолога чи фахівця із СН.
- Доступність медичної допомоги.
- Розпізнавання зумовлених статтю відмінностей у діагностуванні та лікуванні.

Діагностування СНзЗФВ

Універсальне визначення СН передбачає наявність симптомів, спричинених структурними / функціональними серцевими аномаліями, і відповідність принаймні одній із таких умов: 1) підвищення рівня натрійуретичних пептидів; 2) об'єктивні ознаки кардіогенного застою в легневих венах або системного венозного застою (Vozkurt et al., 2021).

Хоча ці критерії чіткі, існують нюанси та проблеми, які також слід враховувати під час діагностування СНзЗФВ. Першою проблемою є з'ясування того, яке порогове значення фракції викиду (ФВ) зумовлює СНзЗФВ. На підставі консенсусу Консорціуму співпраці та академічних досліджень із серцевої недостатності США, підтвердженого універсальним визначенням СН, СНзЗФВ визначається як клінічний діагноз СН із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $\geq 50\%$ (Abraham et al., 2020; Vozkurt et al., 2021). Зокрема, 40-50% пацієнтів із ФВ мають СН із помірно зниженою ФВ (СНпомзнижФВ). Ця різноманітна група охоплює тих, у кого зменшується тяжкість СНзнижФВ, або осіб зі збереженою ФВ, у яких зростає тяжкість СН. Розділення пацієнтів із СНпомзнижФВ і СНзЗФВ є корисним, оскільки воно допомагає визначити окрему категорію пацієнтів зі стабільно збереженою ФВ, а також тому, що показники ФВ можуть різнитися залежно від методів візуалізації та інтерпретації даних.

GDMT (Guideline-Directed Medical Therapy): адекватне медикаментозне лікування згідно з настановами з клінічної практики

СН (серцева недостатність): структурні / функціональні серцеві аномалії та відповідність принаймні одній із таких умов: 1) підвищення рівня натрійуретичних пептидів; 2) об'єктивні ознаки кардіогенного застою в легневих венах або системного венозного застою (Vozkurt et al., 2021). Подія серцево-судинної недостатності, зокрема госпіталізація, визначається критеріями АСС/АНА (Hicks et al., 2015)

СНзнижФВ: СН зі зниженою ФВ, клінічний діагноз СН і ФВЛШ $\leq 40\%$ (Heidenreich et al., 2022)

СНпомзнижФВ: СН із помірно зниженою ФВ, клінічний діагноз СН і ФВЛШ 41-49% (Heidenreich et al., 2022)

СНполФВ: СН із поліпшеною ФВ (попереднє значення ФВЛШ $\leq 40\%$, за контрольного вимірювання – ФВЛШ $> 40\%$)

СНзФВ: СН зі збереженою ФВ, клінічний діагноз СН і ФВЛШ $\geq 50\%$ (причиною якої не є інфільтративна / гіпертрофічна кардіоміопатія, клапанні вади, захворювання перикарда або гіперсистолічна СН) (Heidenreich et al., 2022)

Стани, що імітують СНзФВ: клінічний діагноз СН і ФВЛШ $\geq 50\%$ із первинною некардіальною причиною (захворювання нирок / печінки) або основною серцевою причиною (інфільтративна кардіоміопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, клапанні вади, захворювання перикарда або гіперсистолічна СН)

Функціональна класифікація Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA):

Клас I – без обмеження фізичної активності; звичайні фізичні вправи не спричиняють симптомів СН

Клас II – незначне обмеження фізичної активності; комфортний стан у спокої, але звичайне фізичне навантаження спричинює симптоми СН

Клас III – виразне обмеження фізичної активності; комфортний стан у спокої, але менша за звичайну активність спричинює симптоми СН

Клас IV – неспроможність виконувати будь-які фізичні навантаження без симптомів СН або розвиток симптомів СН у стані спокою

Іншою проблемою в діагностуванні СНзЗФВ є використання правильної термінології. Так, СНзЗФВ не є синонімом «діастолічної дисфункції». Наявність ознак діастолічної дисфункції за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) не є ані специфічною, ані достатньою для встановлення діагнозу СНзЗФВ. Визначення «діастолічна СН» згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) не є точним або відповідним терміном для сукупності симптомів, які фіксують в осіб із СНзЗФВ.

Ще одна серйозна проблема, пов'язана з діагностуванням СНзЗФВ, полягає в тому, що не існує єдиного тесту, який уможливив би остаточно встановити достовірний діагноз. Тому надзвичайно важливо брати до уваги потенційну наявність станів, що імітують СНзЗФВ, зумовлених як кардіальними, так і некардіальними причинами, що можуть супроводжуватися ознаками застійних явищ та/або симптомами задишки, непереносимості фізичних вправ або застійних явищ за збереженої ФВ.

Ці «імітатори» мають різні патофізіологічні механізми, і неврахування додаткових діагнозів може призвести до втрати можливостей для впровадження ефективної терапії, спрямованої на захворювання.

Лікуванням пацієнтів із СНзЗФВ

Навіть якщо діагноз СНзЗФВ підтверджено, залишаються терапевтичні проблеми. Клініцистам слід зважати на роль супутніх станів, їхній вплив на симптоми і прогноз, залучати немедикаментозні варіанти для зменшення симптомів захворювання, а також застосовувати терапію на підставі настанов щодо поліпшення якості життя, зменшення частоти госпіталізації (як пов'язаних, так і не пов'язаних із СН) і підвищення виживаності.

Впровадження високоякісної допомоги потребує мультидисциплінарної співпраці. Наявність труднощів зі встановленням діагнозу та досягненням прогресу в лікуванні зумовлює необхідність переосмислення медичної допомоги пацієнтам із СНзЗФВ. Як зазначають автори Консенсусу, метою цього документа є надання практичних і спрощених алгоритмів діагностування та ведення пацієнтів з урахуванням нових даних клінічних досліджень.

Ведення пацієток із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду

Проблеми, пов'язані з діагностуванням і лікуванням пацієнтів із СНзЗФВ, актуальніші для жінок, які мають вищу ФВ і більшою мірою збережену глобальну поздовжню деформацію ЛШ порівняно із чоловіками, тому ймовірність зниження ФВ у них менша (Chung et al., 2006; Sugimoto et al., 2017). За прогнозами, захворюваність на СН у жінок зростає на >30% найближчим десятиліттям (Mohebi et al., 2022).

Зокрема, ризик розвитку СН упродовж життя становить приблизно 20% у жінок віком до 40 років і збільшується майже до 30% у віці 55 років (Lloyd-Jones et al., 2002).

Ретельний анамнез вагітностей важливий, оскільки також може бути прогностичним для СНзЗФВ. Преєклампсія в анамнезі, на додаток до звичайних чинників ризику, пов'язана з підвищеним ризиком госпіталізації з приводу СНзЗФВ; особливу увагу слід приділяти представницям груп населення з недостатнім доступом до якісної медичної допомоги (Williams et al., 2021).

МЕТОДИ

АСС розробила структурований формат інтерактивного обговорення важливих тем і проблем, пов'язаних із діагностуванням і лікуванням СНзЗФВ, за участю широкої групи зацікавлених сторін (лікарів, фармацевтів, висококваліфікованих спеціалістів-практиків і представників пацієнтів) («Heart House Roundtables») (Morris et al., 2019).

Дискусії були зосереджені на реальних проблемах, пов'язаних із точним діагностуванням та належним лікуванням СНзЗФВ, визнанням значущого впливу даних випробувань і застосування схвалених ліків для поліпшення результатів. Це сприяло подоланню прогалани в спілкуванні серцево-судинних клініцистів і лікарів первинної ланки медичної допомоги, які спільно лікують пацієнтів із СНзЗФВ.

ЗАГАЛЬНІ КЛІНІЧНІ ПОЛОЖЕННЯ

Автори Консенсусу керувалися підходами доказової медицини до діагностування й лікування СН, рекомендованими у настанові щодо лікування СН Американської кардіологічної асоціації (АНА)/ АСС / Американського товариства з серцевої недостатності (HFSA, 2022) (Heidenreich et al., 2022).

Рішення щодо оптимального ведення пацієнтів відображають пріоритети провідних клініцистів. ESCDP не мають на меті замінити належні клінічні судження, оскільки багато питань щодо лікування СНзФВ залишаються без відповіді. За потреби лікар-клініцист може звернутися по допомогу до відповідних експертів (зокрема, фармацевтів, кардіологів, спеціалістів із СН, ендокринологів, нефрологів, фахівців із паліативної допомоги).

ЕСДР базуються на найкращих поточних результатах. Нові дані (наприклад, щодо досліджень ефективності додаткових препаратів і пристроїв, а також інших популяцій пацієнтів) матимуть вплив на викладені міркування. Хоча реалізація певних моментів цих рекомендацій може бути доцільною в умовах стаціонару, ESCDP переважно зосереджено на веденні амбулаторних пацієнтів.

АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

Багато пацієнтів спочатку звертаються зі скаргами на задишку та непереносимість фізичного навантаження та/або ознаками судинного застою до лікарів первинної ланки медичної допомоги. Клініцист первинної ланки має пам'ятати про СНзФВ при диференціальній діагностиці задишки, непереносимості фізичного навантаження та набряку; виконати відповідне тестування; ініціювати GDMT; розпізнавати, коли може бути корисним скерування до кардіолога. Роль кардіолога (зокрема, фахівця вищої категорії) полягає в тому, щоб виключити наявність альтернативного діагнозу, який би пояснював індивідуальні ознаки задишки й набряку та збереження ФВ; оптимізувати GDMT; заохочувати до участі в клінічних дослідженнях; визначати показання для скерування до спеціаліста із СН.

Роль останнього полягає у виконанні розширеного тестування в разі діагностичної дилеми; лікування особливих або незвичайних кардіоміопатій, що особливо важливо за підозри на СНзФВ; визначенні відповідних клінічних досліджень; оцінюванні потреби щодо найсучасніших методів лікування, зокрема трансплантації серця, та визначенні їх відповідності. Для оптимізації терапії супутніх захворювань може знадобитися співпраця з багатопрофільними фахівцями (електрофізіологами, інтервенційними кардіологами / кардіохірургами, ендокринологами, нефрологами, пульмонологами).

ОПИС, ОБГРУНТУВАННЯ ТА ОЧІКУВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ АЛГОРИТМУ

Клініцисти мають:

1. Виконати тестування, керуючись анамнезом і даними фізикального обстеження, щоб виключити стани кардіальної / некардіальної природи, які імітують СН, та виявити супутні захворювання в пацієнтів із задишкою та/або набряком і збереженою ФВ.

2. Запровадити план лікування пацієнта із СНзФВ з особливою увагою до супутніх захворювань і ролі нефармакологічної терапії та GDMT. Оскільки багато осіб із СНзФВ спочатку не звертаються до спеціалістів – кардіологів, міждисциплінарна співпраця є важливим компонентом мультидисциплінарного підходу:

- **Фахівці первинної ланки медичної допомоги** мають розпізнавати СНзФВ як потенційний діагноз в осіб із задишкою, непереносимістю фізичного навантаження та набряком; розпочинати діагностичне тестування та відповідне GDMT; визначати, коли скерування до кардіолога є виправданим.

- **Кардіологи** (зокрема, фахівці вищої категорії), окрім діагностування та призначення лікування, мають також оцінити наявність альтернативних діагнозів, які можуть пояснити ознаки задишки, набряку та збереженої ФВ; оптимізувати GDMT; залучати осіб до клінічних досліджень і визначати показання для скерування до фахівця із СН; *а також*

- **Фахівці із СН**, крім підтвердження діагнозу та початку лікування, можуть виконувати більш розширене тестування у разі діагностичної невизначеності; призначати лікування особливих або незвичайних кардіоміопатій; визначати відповідність клінічних випробувань; оцінювати потребу в застосуванні найсучасніших методів лікування, зокрема трансплантації серця, та їхню відповідність; визначати прогноз і необхідність скерування до спеціаліста з паліативної допомоги чи до хоспісу (рис. 1).

ДІАГНОСТУВАННЯ СНЗФВ

Універсальне визначення серцевої недостатності

Симптоми та ознаки СН узагальнено Фремінгемськими діагностичними критеріями СН, створеними на основі даних відповідного дослідження (Framingham Heart Study) (McKee et al., 1971). Для встановлення діагнозу необхідна відповідність принаймні двом основним критеріям або одному основному й двом другорядним критеріям.

Хоча клініцисти рідко вдаються до класифікації пацієнтів за цими критеріями, сукупність симптомів і ознак, доданих до Фремінгемських критеріїв діагностування СН, залишається корисною як довідковий матеріал.

Основні критерії: ортопноє, розширення яремної вени, печінково-яремний рефлюкс, хрипи, S3-галоп (ритм галопу з третім тоном), гострий набряк легень і кардіомегалія.

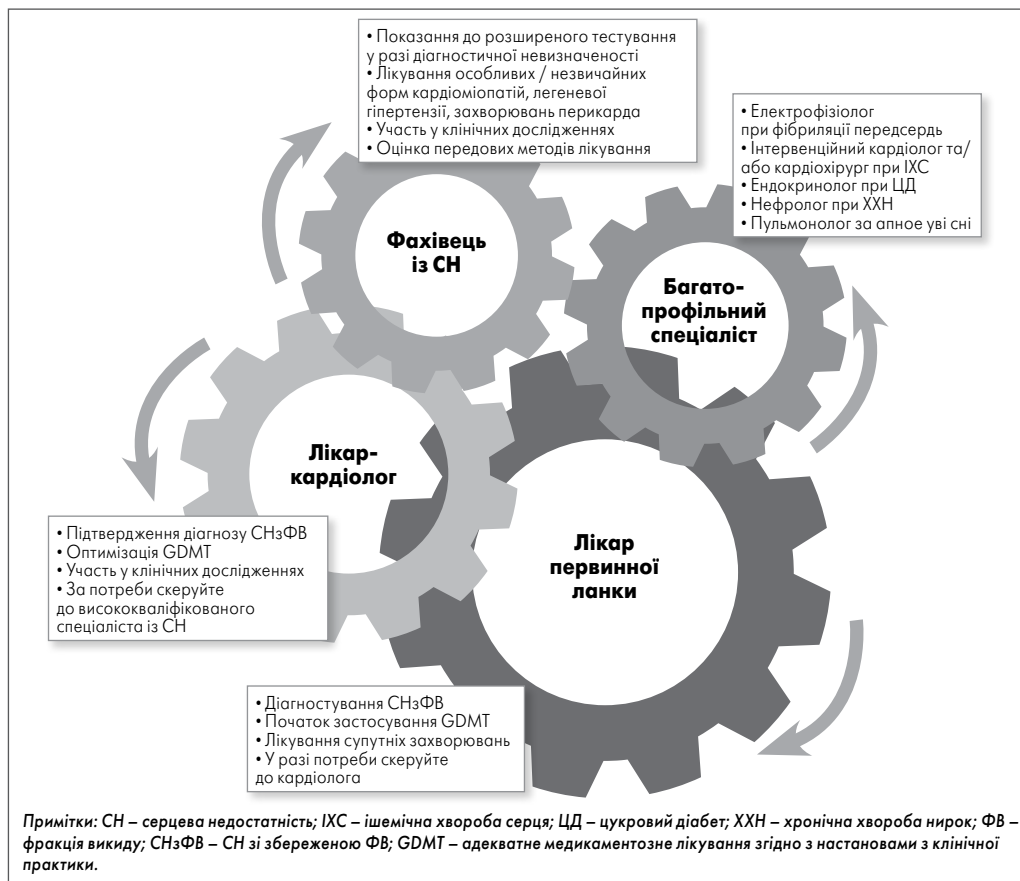


Рис. 1. Ведення пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду

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

Другорядні критерії: задишка в разі фізичного навантаження, нічний кашель, набряк щиколоток, тахікардія із частотою серцевих скорочень (ЧСС) >120 уд./хв, гепатомегалія та плевральний випіт.

Універсальне визначення СН, як уже зазначалося, передбачає наявність ознак, спричинених структурними / функціональними серцевими аномаліями, та підвищений рівень натрійуретичних пептидів або об'єктивні ознаки кардіогенного легеневого / системного застою (або обох цих умов) (Bozkurt et al., 2021).

На рисунку 2 наведено особливості СНзФВ. Якщо кардіальна природа задишки та/або набряку сприймається достовірною на підставі анамнезу та даних фізикального огляду, подальші кроки передбачають ЕхоКГ для оцінювання структурних / функціональних серцевих аномалій і лабораторне визначення рівнів натрійуретичних пептидів (значна частка осіб із СНзФВ має рівень натрійуретичного пептиду, що відповідає нормі, попри те, що інвазивні гемодинамічні параметри свідчать про СН) (Anjan et al., 2012).

Диференційна діагностика за наявності задишки та набряку

Хоча задишка є поширеним симптомом СНзФВ, перед встановленням діагнозу необхідно також розглянути інші можливі її причини. Задишка, або утруднене дихання, є частою причиною екстрених візитів і госпіталізації пацієнтів різного віку і може становити діагностичну проблему, зважаючи на численні потенційні джерела симптомів (Wang et al., 2005; Ramalho et al., 2019; Kelly et al., 2021).

Підхід до диференціальної діагностики задишки (упорядкований згідно з кардіальним, пульмонарним та іншим походженням) відображено на рисунку 3А. Подібний підхід можна застосувати й до диференціальної діагностики набряку (рис. 3Б), хоча першим кроком має бути диференціація набряку від лімфедми (аномального накопичення інтерстиціальної рідини та фіброзно-жирової тканини внаслідок травми, інфекції або вроджених аномалій лімфатичної системи) (Goyal et al., 2022).

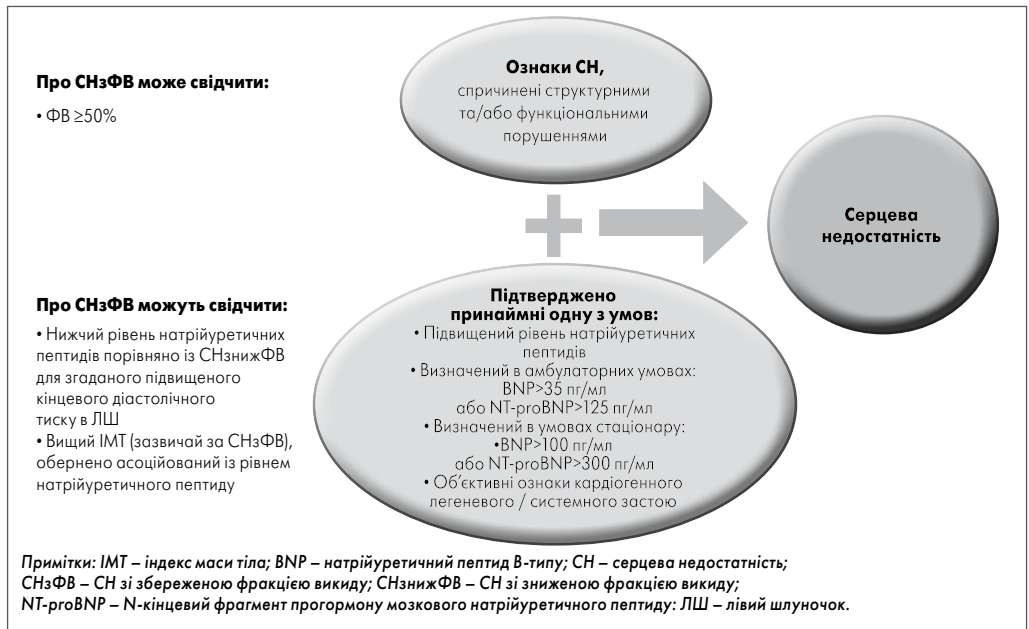


Рис. 2. Критерії серцевої недостатності згідно з універсальним визначенням (особливості, що свідчать про СНзФВ)

Адаптовано за В. Bozkurt et al., 2021.

Також показовим є анамнез, що вказує на такі чинники ризику, як дисекція лімфатичних вузлів; до того ж лімфедема найчастіше є односторонньою. Корисним результатом фізикального обстеження, що допомагає відрізнити набряк від лімфедери, є ознака Стеммера. Для позитивного симптому Стеммера характерне потовщення шкірної складки біля основи другого пальця нижньої або верхньої кінцівки. Вважається, що нездатність експерта відтягнути шкіру ураженої кінцівки порівняно з контралатеральною кінцівкою відображає накопичення рідини через лімфедему. Однак ожиріння може спричинити хибнопозитивний симптом Стеммера (Goss and Greene, 2019; Jayaraj et al., 2019). Пацієнтів із негативним симптомом Стеммера та значною клінічною підозрою на лімфедему слід скеровувати на виконання лімфосцинтиграфії. Після виключення лімфедери можна розглядати дві основні патофізіологічні причини набряку: підвищений гідростатичний тиск і знижений онкотичний тиск (як узагальнено на рис. 3Б).

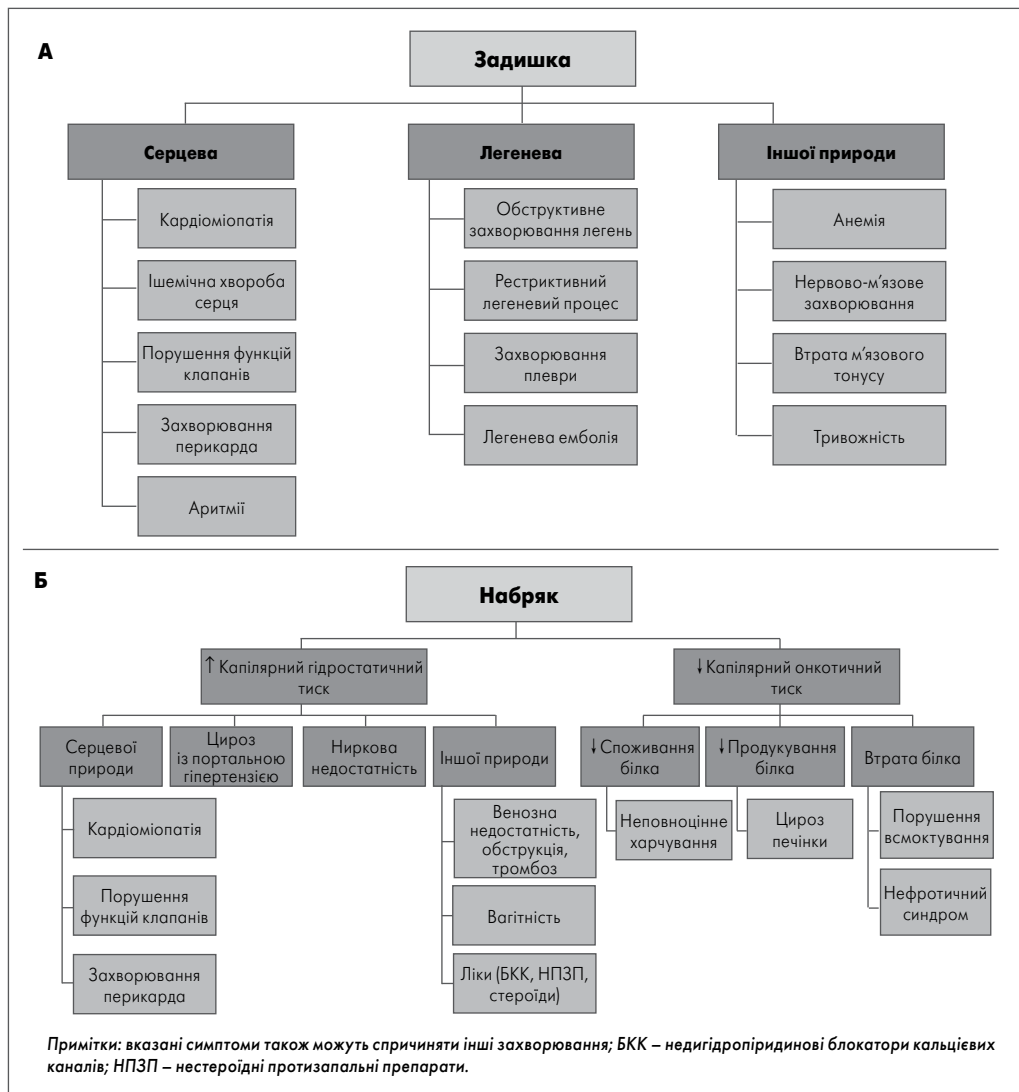


Рис. 3. Диференційна діагностика задишки (А) та набряку (Б)

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

Оцінюючи диференційну діагностику задишки та набряку, важливо звернути увагу на потенційні причини. Щоб визначити, чи спричинені задишка та/або набряк СН, для встановлення діагнозу корисно використовувати універсальне визначення СН, а також діагностичні системи оцінювання СНзФВ (Bozkurt et al., 2021).

Діагностичні системи оцінювання СНзФВ

Хоча універсальне визначення СН є корисним для клініцистів, встановити діагноз СНзФВ може бути складніше, оскільки дані ЕхоКГ не завжди демонструють очевидні структурні / функціональні аномалії серця, а рівні натрійуретичного пептиду можуть бути нормальними, особливо в пацієнтів з ожирінням.

Через недостатність тестування для остаточного встановлення діагнозу СНзФВ застосування систем клінічного оцінювання може бути корисним для діагностичного розуміння в разі підозри на СНзФВ (Reddy et al., 2018; Pieske et al., 2020).

Алгоритми оцінювання за шкалами H₂FPEF і HFA-PEFF допомагають визначити ймовірність того, що СНзФВ є основною етіологією у пацієнта із задишкою. Шкалу H₂FPEF було розроблено й підтверджено за допомогою «золотого стандарту» вимірювання гемодинаміки за інвазивних фізичних навантажень, яка і є більш прийнятною системою для використання клініцистами на практиці (рис. 4А).

Шкалу HFA-PEFF розроблено на підставі консенсусу експертів, яка передбачає потенційне оцінювання гемодинамічних параметрів (рис. 4Б) (Pieske et al., 2020).

Такий алгоритм оцінювання передбачає етапи:

1. Попереднього тестування для виявлення осіб, які можуть мати СН, на підставі клінічного оцінювання та стандартних діагностичних тестів, зокрема визначення рівня натрійуретичних пептидів, застосування електрокардіографії (ЕКГ) та ЕхоКГ.

2. Виконання ЕхоКГ і визначення вмісту натрійуретичного пептиду.

3. Функціональне тестування у разі невизначеності, зокрема діастолічний стрес-тест із ЕхоКГ із фізичним навантаженням і, за потреби, вимірювання параметрів гемодинаміки інвазивними методами.

4. Визначення остаточної етіології, зокрема тестування для виключення інших кардіальних причин задишки та/або набряку, як-от інфільтративна / рестриктивна кардіоміопатія, клапанні вади або захворювання перикарда.

Власне, алгоритм HFA-PEFF передбачає визначення вмісту натрійуретичних пептидів – автори Консенсусу акцентують увагу на обмеженнях порогових значень цих показників. Рівні натрійуретичних пептидів зазвичай нижчі в пацієнтів із СНзФВ порівняно із СНзнижФВ, що ускладнює встановлення цих значень, особливо в осіб із СНзФВ та ожирінням (Khalid et al., 2017).

Попри серйозніші гемодинамічні розлади, пацієнти з ожирінням мають значно нижчі концентрації натрійуретичного пептиду, ніж без ожиріння, особливо за СНзФВ (Khalid et al., 2017; Obokata et al., 2017).

Тому вміст у них натрійуретичного пептиду може бути нижчим за порогове значення для діагностування СН, навіть за підвищеного тиску наповнення серця, виміряного інвазивним методом (Singh et al., 2020).

Оцінювання за H₂FPEF не потребує визначення рівня натрійуретичного пептиду, що теж може бути проблемним, оскільки підвищення цього параметра є одним із компонентів універсального визначення СН. Асоціація фахівців із СН Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) запропонувала використовувати зниження на 50% граничних значень вмісту натрійуретичного пептиду для діагностування СН в осіб з ожирінням, хоча цей підхід не підтверджений і не доданий до алгоритму оцінювання за HFA-PEFF (Mueller et al., 2019).

Автори Консенсусу вважають, що висока підозра на СНзФВ і низьке порогове значення виправдані для подальшого оцінювання стану (яке може передбачати інвазивне вимірювання параметрів гемодинаміки) в осіб із задишкою та ожирінням, перш ніж вважати всі симптоми наслідком ожиріння.

Дійсно, ожиріння може призвести до втрати можливостей виявлення СНЗФВ, а ефективне лікування обох станів сприятиме значному поліпшенню якості життя та зменшенню частоти госпіталізації. Іншим потенційним обмеженням застосування алгоритму HFA-PEFF є практичне здійснення кроку F1. Діастолічний стрес-тест та інвазивні вимірювання параметрів гемодинаміки часто неможливі в рутинній клінічній практиці.

Багато клініцистів, стикаючись із потребою виконання діагностичного варіанта діастолічного стрес-тесту або інвазивних вимірювань параметрів гемодинаміки, можуть натомість просто розпочати застосування GDMT для СНЗФВ (зокрема, терапію діуретиком та інгібітором натрій-залежного транспортера глюкози 2-го типу [iHЗКТГ-2]), щоб оцінити симптоматичне поліпшення. Терапевтичне пробне GDMT – дієвий перший крок замість виконання більш інтенсивного тестування для встановлення діагнозу СНЗФВ, якщо такий підхід є недоступним.

H₂FPEF		
H₂	H eavy (надмірна маса тіла: ІМТ>30 кг/м ²) ≥2 antiHypertensives (антигіпертензивні засоби)	2 1
F	A trial Fibrillation (фібриляція передсердь)	3
P	P ulmonary hypertension (легенева гіпертензія: систолічний тиск у легеневій артерії >35 мм рт. ст. за даними доплерівської ЕхоКГ)	1
E	E lder (вік>60 років)	1
F	F illing pressure (тиск наповнення ЛШ [Е/е'>9])	1
≥6 балів – висока ймовірність діагностування СНЗФВ		

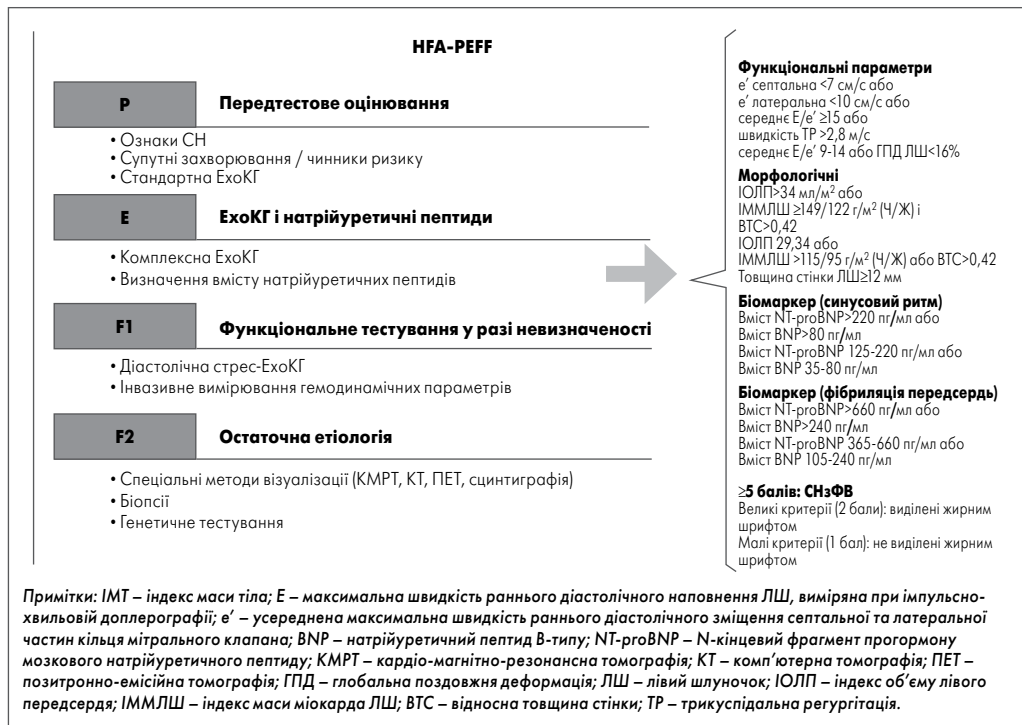


Рис. 4. Алгоритми оцінювання пацієнтів із підозрою на СНЗФВ за шкалами H₂FPEF (А) і HFA-PEFF (Б)
 Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023.

Сьогодні важко переоцінити важливість кроку F2 алгоритму HFA-PEFF. Зокрема, необхідно зосередитися на виключенні основного захворювання, яке може імітувати СНзФВ, а в разі його встановлення – призначити відповідну терапію.

Об'єднує ці два алгоритми важливість чинників ризику та клінічного контексту в разі розгляду діагнозу СНзФВ:

- Явно – як частини бальної системи оцінювання за H₂FPEF.
- Неявно – як частини передтестового оцінювання за HFA-PEFF.

Пацієнти можуть мати задишку, набряки та відповідати універсальному визначенню СН внаслідок структурних / функціональних серцевих аномалій та підвищеного рівня натрійуретичних пептидів або об'єктивних ознак кардіогенного легеневого чи системного застою, але при цьому не страждати на СНзФВ.

Імовірність передтестового оцінювання збільшується, якщо пацієнт має класичні демографічні та супутні чинники ризику, зокрема літній вік, ожиріння, ЦД, гіпертензію, фібриляцію передсердь (ФП) та ІХС (Mentz et al., 2014; Iyngkaran et al., 2015; van Riet et al., 2016).

Оцінювання стану пацієнтів і за H₂FPEF, і за HFA-PEFF може допомогти клініцистам у діагностуванні СНзФВ. Проте є певні обмеження. Власне, через певні розбіжності між цими системами оцінювання значна частина осіб потрапляє до «проміжних» (тобто недіагностованих) категорій, для яких було б важливим подальше тестування щодо станів-імітаторів. Низький показник за H₂FPEF не слід використовувати для виключення діагнозу СНзФВ. Застосування H₂FPEF може бути кориснішим у клінічній практиці для встановлення СНзФВ як достовірного діагнозу, зважаючи на докази більшої точності, попри меншу кількість вхідних змінних (Reddy et al., 2022).

На рисунку 5 представлено діагностичний підхід до лікування пацієнта із задишкою та/або набряком.

Діагностування СНзФВ у представників різних статей

Жінки із СНзФВ, порівняно з чоловіками, як правило, мають значніші ознаки задишки та гірший стан здоров'я (Tibrewala and Yancy, 2019). Дані фізикального обстеження загалом не відрізняються у жінок і чоловіків із СНзФВ, проте діагностичне тестування може мати важливі відмінності за статтю. Наприклад, за результатами ЕхоКГ, жінки із СНзФВ частіше мають виразніше концентричне ремоделювання ЛШ, що супроводжується значнішим порушенням релаксації ЛШ і вищою жорсткістю діастолічної камери порівняно із чоловіками із СНзФВ (Sotomi et al., 2021).

За виразнішого концентричного ремоделювання жінки, як правило, мають менший розмір камери ЛШ і ФВ ЛШ у них є вищою, ніж у чоловіків. Тому використання «статеву нейтральних» порогових значень для визначення «норми» може призвести до недооцінювання дисфункції ЛШ у пацієток; ФВЛШ 50-55% може бути аномальною для жінки.

На відміну від даних ЕхоКГ, у жінок порівняно з чоловіками показники вмісту натрійуретичних пептидів, які виключають діагноз СНзФВ, є відносно подібними, з однаковими застереженнями щодо відповідних граничних точок і впливу супутніх захворювань (Cediel et al., 2020). Відмінності щодо клінічних ознак та діагностування СНзФВ у жінок порівняно із чоловіками наведено на рисунку 6.

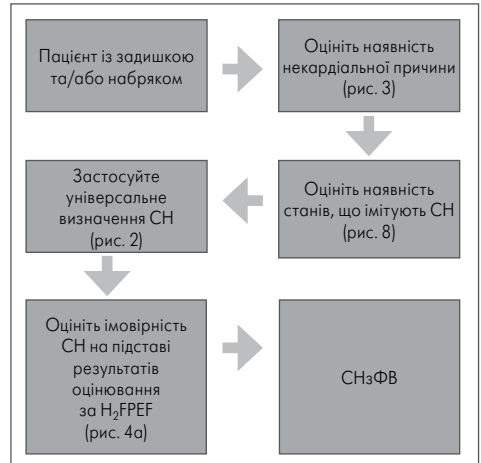


Рис. 5. Діагностичний підхід до пацієнта із задишкою та/або набряком

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

СТАНИ, ЩО ІМІТУЮТЬ СНЗФВ

Захворювання некардіальної природи

Не завжди симптоми задишки та/або набряку свідчать про СН. Певні захворювання некардіальної природи, як-от ниркова недостатність або нефротичний синдром, печінкова недостатність або цироз печінки, анемія, тяжке ожиріння з периферичними набряками, захворювання легенів із/без легеневого серця, первинна легенева гіпертензія та хронічна дихальна недостатність, синдром гіповентиляції, можуть імітувати СН (рис. 3).

Тому оцінювання стану пацієнтів із симптомами задишки та/або набряку може передбачати виконання аналізу сечі (для визначення протеїнурії), ультразвукове дослідження черевної порожнини (зокрема, для визначення цирозу) та оцінювання стану легенів із візуалізацією, спірометрією та аналізом газів артеріальної крові. Усвідомлення того, що не кожен пацієнт із задишкою або набряком має СН, є важливим для вибору точних шляхів діагностики та своєчасного скерування до спеціалістів, що сприятиме оптимальному застосуванню ресурсів і відповідних стратегій ведення пацієнтів.

Стани кардіальної природи

Не варто припускати, що всі пацієнти з ознаками судинного застою та збереженою ФВ мають СНЗФВ. Натомість слід виконати подальше діагностичне оцінювання стану таких пацієнтів, відповідно до клінічної картини, щоб визначити основні причини та призначити належну терапію. На рисунку 7 схематично представлено порівняльне діагностування двох осіб із задишкою. Обидва мають ідентичні симптоми та дані ЕхоКГ.

Більший ризик, пов'язаний із традиційними чинниками ризику		
Гіпертензія	Цукровий діабет	Ожиріння
↓		
Унікальні чинники ризику, що залежать від статі		
Преєклампсія	Центральне / вісцеральне ожиріння	
↓		
Чіткий профіль симптомів		
Виразніша задишка	Гірший стан здоров'я	
↓		
Специфічні для статі дані ЕхоКГ		
Виразніше концентричне ремоделювання	Значніше порушення релаксації ЛШ	«Статеві-нейтральні» порогові значення ФВ → недооцінка дисфункції ЛШ

Рис. 6. Відмінності щодо клінічних ознак та діагностування СНЗФВ у жінок порівняно із чоловіками

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

Два пацієнти із задишкою за фізичного навантаження	
Пацієнтка А	Пацієнт Б
<ul style="list-style-type: none"> • 68-річна жінка • 4-та стадія хронічної хвороби нирок • Миготлива аритмія • Гіпертензія (три препарати) • ІМТ 31 кг/м² 	<ul style="list-style-type: none"> • 68-річний чоловік • 4-та стадія хронічної хвороби нирок • Миготлива аритмія • Синдром зап'ястного каналу • Поперековий стеноз хребетного каналу • ІМТ 24 кг/м²
ФВ 50% зі збільшеною товщиною стінки ЛШ (перегородка і задня стінка 1,5 см), E/e' 16, орієнтовний систолічний тиск у легеневій артерії 40 мм рт. ст.	
Показник за H ₂ FPEF 9 балів	Показник за H ₂ FPEF 6 балів
Однакові симптоми та параметри ЕхоКГ, в обох показники за H ₂ FPEF наводять на думку про СНЗФВ, але чи дійсно обидва пацієнти страждають на неї? Імовірно, пацієнт Б має захворювання, що імітує СНЗФВ, і потребує спеціальної терапії	
Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ФВ – фракція викиду; E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ, виміряна при імпульсно-хвильовій доплерографії, e' – усереднена максимальна швидкість раннього діастолічного зміщення септальної та латеральної частин кільця мітрального клапана.	

Рис. 7. Необхідність індивідуального підходу до діагностування пацієнтів із задишкою СНЗФВ

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

Згідно з універсальним визначенням, обидва мають СН; показники за H_2FPEF теж вказують на наявність СНзФВ в обох пацієнтів. Проте у першому клінічному випадку пацієнтка А, ймовірно, має СНзФВ з асоційованими супутніми захворюваннями, як-от гіпертензія, ожиріння, ФП і ХХН, тоді як у другому (пацієнт В) – СНзФВ із високою ймовірністю пов'язана з транстиретиновим амлоїдозом серця, що потребує подальшого діагностичного оцінювання зі скринінгом на моноклональні імуноглобуліни і сканування з використанням пірофосфату технецію (Kittleson et al., 2020).

Цей приклад акцентує на важливості клінічного контексту, а саме демографічних і коморбідних чинниках ризику, у діагностиці СНзФВ. Якщо виявлено некардіальні «імітатори», у пацієнта може бути «застій», спричинений не ССЗ, а, наприклад, нирковою / печінковою недостатністю або хронічною венозною недостатністю.

Якщо первинна не-ССЗ нозологія не ідентифікована, то пацієнт з ознаками застійних явищ і збереженою ФВ може мати «СН, пов'язану з» особливими / незвичайними кардіоміопатіями, як-от інфільтративна / рестриктивна або гіпертрофічна кардіоміопатія, клапанні вади або захворювання перикарда.

Якщо ж клінічна картина або діагностичне тестування не вказують на такий стан, тоді діагноз СНзФВ встановлюють за допомогою виключення, слід визначити відповідні супутні захворювання, щоб підсилити стратегії лікування (рис. 8).

Наведений приклад не означає, що кожен пацієнт із СНзФВ потребує вичерпного тестування для виключення особливих / незвичайних кардіоміопатій. Анамнез та дані фізикального обстеження разом із результатами ЕхоКГ можуть свідчити про такі захворювання,

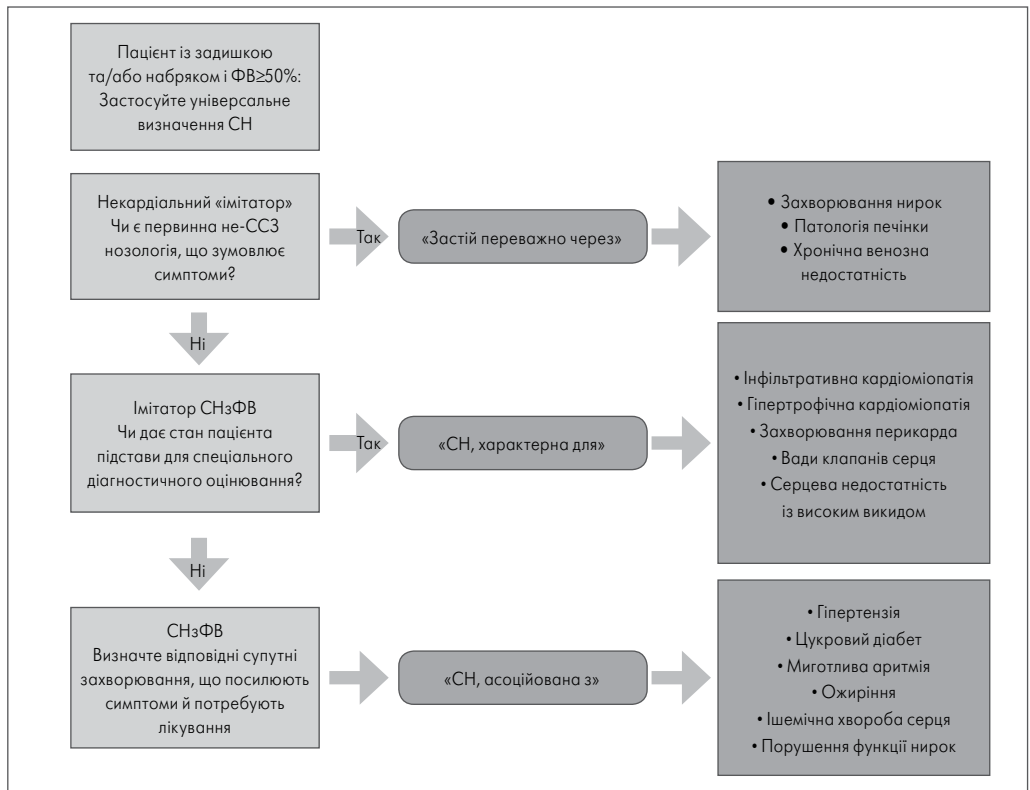


Рис. 8. Поетапний підхід до оцінювання стану осіб із задишкою та/або набряком

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

Таблиця 1. Клінічні ознаки та методи діагностичного тестування станів, що імітують СНзФВ

«Імітатори СНзФВ»	Клінічні ознаки	Методи діагностичного тестування
Амілоїдоз серця	Збільшення товщини стінки ЛШ Проблеми з опорно-руховим апаратом (синдром зап'ястного каналу, стеноз поперекового відділу хребта) Нейропатія (сенсорна або вегетативна)	Скринінг на моноклональні імуноглобуліни (електрофорез сироватки / сечі з імунофіксацією та виявлення вільних легких ланцюгів у сироватці крові) Сканування з пірофосфатом технецію (інтерпретується в контексті негативного результату скринінгу на моноклональні імуноглобуліни) Ендоміокардіальна біопсія, якщо скринінг на моноклональні імуноглобуліни позитивний
Гіпертрофічна кардіоміопатія	Гіпертрофія ЛШ нез'ясованої природи Обструкція відтоку з ЛШ Сімейний анамнез	КМРТ, якщо діагноз не визначений на підставі ЕхоКГ
Саркоїдоз серця	Позасерцеві захворювання (легеневі, очні, дерматологічні) Атріовентрикулярна блокада високого ступеня (особливо, якщо вік <60 років) Шлуночкова аритмія	КМРТ ФДГ-ПЕТ сканування Біопсія тканини (серцевої або екстракардіальної)
Гемохроматоз	Сімейний анамнез або історія частих переливань крові Цукровий діабет Еректильна дисфункція	Визначення вмісту феритину та трансферину Генетичне тестування на мутацію гена HFE КМРТ із T2-зваженим зображенням
Хвороба Фабрі	Ангіокератоми Сенсорна нейропатія Протеїнурія Х-зчеплене успадкування	Визначення рівня α -галактозидази в сироватці (у чоловіків) Генетичне тестування на мутацію гена GLA Біопсія ураженої тканини
СН із високим викидом	Розширення чотирьох камер за даними ЕхоКГ та/або збільшення ІШК на рівні вихідного тракту ЛШ	Дослідження та лікування основної причини: анемії, артеріовенозних мальформацій, цирозу, фістул, дефіциту тіаміну
Міокардит	Попередня вірусна інфекція Підвищення рівня тропоніну без ішемічної хвороби серця Блокада серця та/або шлуночкова аритмія	КМРТ Ендоміокардіальна біопсія
Захворювання перикарда	Попередні кардіохірургічні операції, опромінення грудної клітки або перикардит Правобічна серцева недостатність	КМРТ Катетеризація правого та лівого відділів серця для демонстрації неузгодженості у вимірюванні тиску в ЛШ/ПШ під час вдиху

Примітки: КМРТ – кардіо-магнітно-резонансна томографія; ФДГ-ПЕТ – фтордезоксиглюкозо-позитронно-емісійна томографія; HFE – ген спадкового гемохроматозу; ЛШ – лівий шлуночок; ПШ – правий шлуночок; ІШК – інтеграл швидкості кровотоку. Адаптовано за M.M. Kittleson et al., 2023.

як правощлуночкова СН, легенева гіпертензія та вади клапанів серця, або викликати підозру на інші захворювання міокарда / перикарда, що потребують подальшого обстеження. Кардіо-магнітно-резонансна томографія (КМРТ) може підтвердити діагноз інфільтративної / гіпертрофічної кардіоміопатії або захворювання перикарда.

Деяким пацієнтам може знадобитися подальше обстеження з визначенням гемодинамічних параметрів інвазивними методами, а в окремих випадках – ендоміокардіальна біопсія або інше системне обстеження. Детальне обговорення діагностичного оцінювання інфільтративної кардіоміопатії та СН із високим викидом виходить за межі ECDP (Kittleson et al., 2023).

У таблиці 1 підсумовано клінічні ознаки та методи діагностичного тестування.

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 неприлізину (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 (Komařda 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

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		
Дапагліфозин	10 мг щодня	10 мг щодня
Емпагліфозин	10 мг щодня	10 мг щодня
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів		
Спіронолактон	25 мг щодня	50 мг щодня
Інгібітори рецепторів ангіотензину та неприлізину		
Сакубітрил / 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.		

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

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 ² – для емплагліфлозину рШКФ < 20 мл/хв/1,73 м ² Вагітність Підвищений ризик грибкових інфекцій статевих органів Може спричиняти 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 Фурньє), 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 ² або креатинін сироватки $\geq 2,5$ мг/дл Розпочати з половини дози, якщо рШКФ 30-50 мл/хв/1,73 м ² Однчасне 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 еплерену) Лактація
Інгібітори рецепторів ангіотензину та непрілізину (ІРАН)	Однчасне 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 звичайної 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 однчасного 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; НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби.
Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023.

(відношення ризиків [BP] 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 із 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 ССЗ у пацієнтів із СНпомзнизФВ і СНзФВ (BP 0,80; 95% ДІ 0,73-0,87) (Vaduganathan et al., 2022).

Крім того, спостережувані 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.

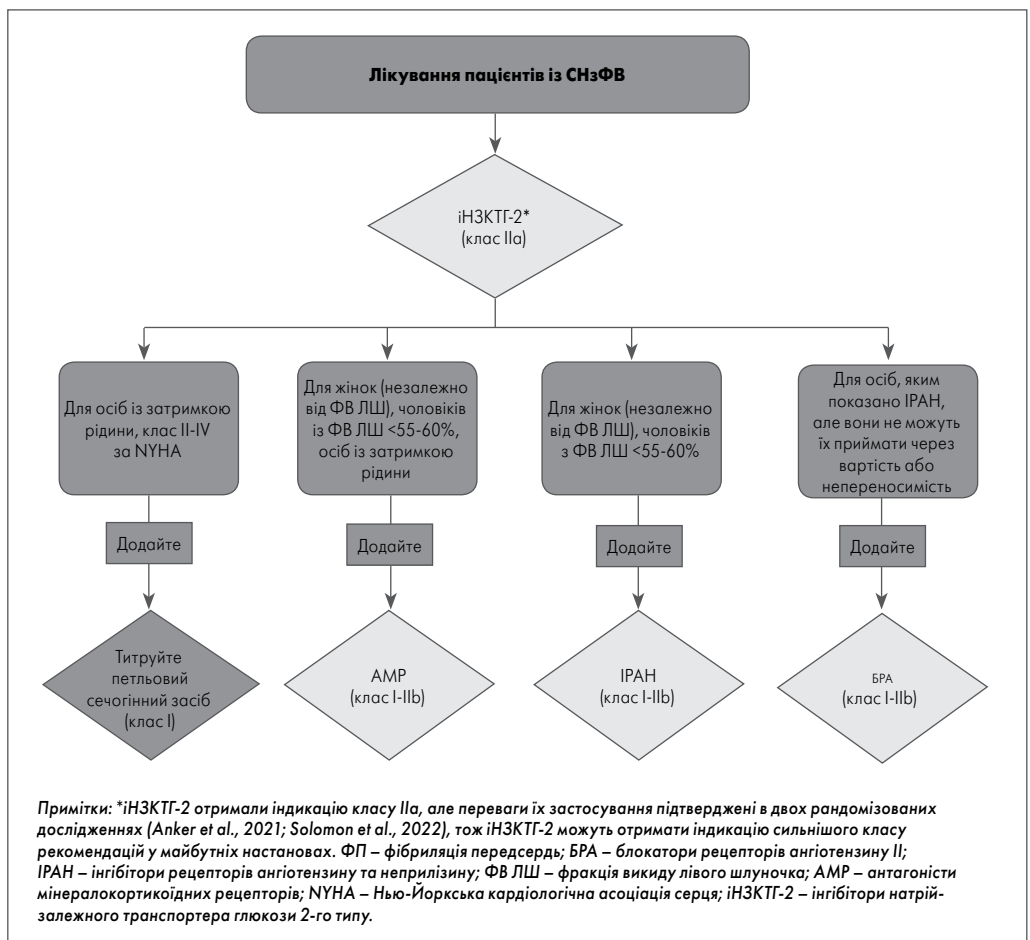


Рис. 9. Алгоритм лікування пацієнтів із СНзФВ згідно з GDMT

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

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

Встановлено, що терапія сотагліфлозином (інгібітор як НЗКТГ-1, так і НЗКТГ-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 емпагліфлозину проти плацебо у госпіталізованих осіб із гострою декомпенсованою СН; приблизно 32% мали ФВ ЛШ $> 40\%$ (Voors et al., 2022).

Лікування емпагліфлозином 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 (Biegus 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 підтверджені 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 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

Сакубітрил 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 сакубітрилу, якщо його також не пригнічувати. Комбінація сакубітрил / 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 $\geq 45\%$, підвищеними рівнями натрійуретичних пептидів та ознаками структурного захворювання серця (Logeart et al., 2002). Їх рандомізували для лікування комбінацією сакубітрил / 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 сакубітрилу / валсартану, але різниці з групою останнього не мала статистично значущих показників (ВР 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% (ВР 0,78; 95% ДІ 0,64-0,95). Жінки мали більший ефект (ВР 0,73; 95% ДІ 0,59-0,90) порівняно з чоловіками (ВР 1,03; 95% ДІ 0,84-1,25) (McMurray et al., 2020).

На підставі цих даних FDA схвалило застосування комбінації сакубітрилу / 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 ≥ 70 років і ФВ ЛШ $> 40\%$ не продемонстрували користі застосування периндоприлу (Cleland et al., 2006).

У межах дослідження SHARM-Preserved (оцінка ефективності кандесартану щодо зниження смертності та захворюваності в пацієнтів із СН) було рандомізовано 3023 учасників із ФВ ЛШ $\geq 40\%$ 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 ВР 0,86; 95% ДІ: 0,74-1,00), спостерігалася помірне зниження компонента частоти госпіталізації з приводу СН (скориговане ВР 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 $\geq 45\%$, 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 ССЗ) (ВР 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 у відповіді на GDMT представників різних статей із СНзФВ

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 сакубітрил / валсартан, а також спіронолактону слід розглядати для жінок із СНзФВ з усім спектром ФВ ЛШ (McMurray et al., 2020; Merrill et al., 2019). Причина, з якої 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 з чоловіками (Addetia et al., 2022). Тобто ФВ ЛШ 50-55% у жінки 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 ССЗ 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 зі 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 максимального 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 з 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).

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 вольемічного 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 / АНА (2019) щодо первинної профілактики ССЗ, яка передбачає комплексну модифікацію способу життя за структурованою

Таблиця 4. Нефармакологічні втручання при СНзФВ

Дослідження	Розмір вибірки (лише пацієнти із СНзФВ)	Втручання	Результат
Нормалізація маси тіла та/або виконання фізичних вправ			
Edelmann et al. (2011)	64	3 місяці тренувань на витривалість / опір	Пікове значення VO_2 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_2 через 3 місяці
Kitzman et al. (2013)	63	16 тижнів тренувань	Пікове значення VO_2 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_2 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_2 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
Апаратна терапія			
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 частин кільця мітрального клапана; VO_2 – обсяг споживання кисню. Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023.			

програмою, як-от регулярний самоконтроль споживання їжі, фізичної активності та маси тіла. Збільшення тривалості фізичної активності, переважно аеробних навантажень (наприклад, швидкої ходьби), до ≥ 150 хв/тиждень (що дорівнює ≥ 30 хв/добу впродовж тижня), рекомендоване для початкової втрати ваги (Arnett 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 волеї є ключовою терапевтичною стратегією при СНзФВ, були розроблені пристрої для моніторингу тиску наповнення та контролю за призначенням діуретиків (Fonarow 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 III 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 ЛПШ $\geq 40\%$ (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).

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 попередньою госпіталізацією або підвищеним рівнем натрійуретичних пептидів; 31% мали ФВ ЛПШ $\geq 50\%$ (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 AHA / 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.

Попри це, моніторинг гемодинаміки за допомогою імплантованих датчиків, 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 III 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-Kogros et al., 2008).

Настанови АСС / АНА (2017) з лікування АГ містять рекомендацію класу 1, згідно з якими, дорослим із СНзФВ слід титрувати антигіпертензивні препарати для досягнення контролю систолічного 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

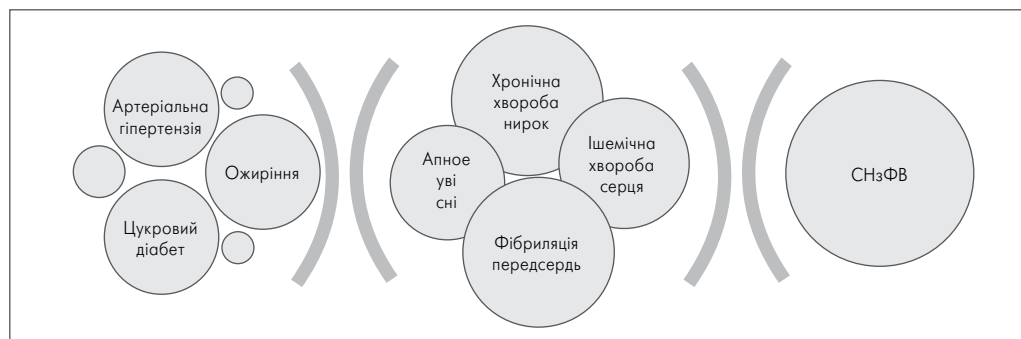


Рис. 10. Взаємодія супутніх захворювань у пацієнтів із СНзФВ

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

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 β-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; Kitzman and Shah, 2016).

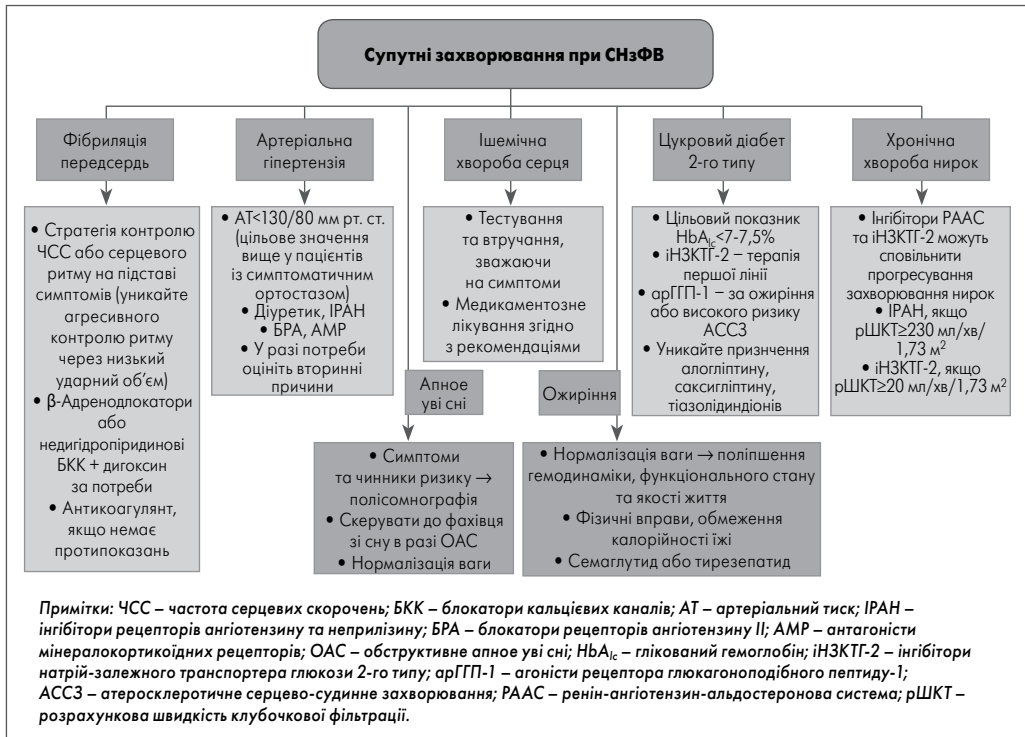


Рис. 11. Лікування коморбідних захворювань, асоційованих із СНзФВ

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

Таблиця 5. Деякі супутні захворювання в осіб 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 / AHA (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 ССЗ 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) iНЗКТГ-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 тіазолідидіонів, 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 / AHA / SCAI з реваскуляризації коронарної артерії (Lawton et al., 2021) та настанов ACC / AHA / 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 (≥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 в осіб із протеїнурією та діабетичним ураженням нирок iНЗКТГ-2 Ведення пацієнта разом з 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 – агоністи рецептора глюкагоноподібного 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 втручань; 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; iНЗКТГ-2 – інгібітор натрій-залежного транспортера глюкози 2-го типу.
Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023.

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 (задіяних 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 легеневої 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 вазодилаторний резерв легеневої артерії. Зокрема, підвищення тяжкості ожиріння пов'язане зі збільшеним 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/м². 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).

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 and 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 глюкагоноподібного 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 інсуліно-тропного поліпептиду тирзепатиду, який сприяв зниженню маси тіла (до 20%), яке зберігалось протягом 72-тиж. (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-SH3FB (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 ≥ 35 кг/м² 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 ССЗ 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_{1c}), рекомендовано для осіб із меншим тягарем супутньої патології або меншою тяжкістю СН, становить від <7 до 7,5%; вищі цільові показники HbA_{1c} (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).

Так, 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 додаткової / альтернативної 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 перешкодою 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 рекомендовано як терапію першої лінії для контролю глікемії в осіб із ЦД 2-го типу та СН, зокрема СНЗФВ, із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) ≥ 30 мл/хв/1,73 м². 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 тірзепатиду, 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 особам 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 співіснують і, своєю чергою, призводять до розвитку одна одної через спільні чинники ризику та структурні аномалії серця (Melenovsky et al., 2015; Tsang et al., 2002; Rosenberg et al., 2012). Поширеність ФП вища в осіб із СНзФВ порівняно з пацієнтами зі СНзнижФВ (Agiyaratnam 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 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 АСС / АНА (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 СНзнижФВ) 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).

Проте може знадобитися індивідуальний підхід до симптоматичних пацієнтів зі СНзФВ та ФП. Наприклад, тим, у кого симптоми зберігаються за контролю ЧСС, або хто не в змозі 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 СНзнизФВ, підгрупа пацієнтів із СН у цьому дослідженні налічувала здебільшого осіб із СНзФВ (56%) і СНпом_знизФВ (Roy et al., 2008; Rillig et al., 2021).

Хоча результати дослідження САВАНА (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 призначених 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 CHA₂DS₂-VASc для зниження ризику тромбоемболії (Heidenreich et al., 2022; January et al., 2019). Зважаючи на поширеність АГ в осіб із 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 CHA₂DS₂-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 АСС / АНА (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 ацетилсаліциловою 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-НFrEF (вплив нітратів на переносимість фізичної активності при СНзФВ) рутинне застосування нітратів для лікування СНзФВ не рекомендовано (Redfield et al., 2015).

Настанова АНА / АСС / 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. Дигідропіридинові 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 (Mehta et al., Olson and Somers, 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 (Mehta 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 на тепер масштабних клінічних досліджень за участю осіб із СН, які здебільшого охоплювали пацієнтів із СНзФВ, не продемонстрували поліпшення клінічних результатів за лікування ОАС або центрального апное 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). До того ж 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 відхилень 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 м², 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; Vijaya et al., 20220). 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 (Roscock et al., 2013; Damman et al., 2014; Ather 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 (Gerger et al., 2019; Bansal et al., 2022).

Оцінювання ХХН може бути доволі складним процесом у пацієнтів із СНзФВ. Рівень сироваткового креатиніну може бути хибно знижений 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-гідроксिवітаміну 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 м² для інгібіторів АПФ та БРА; до 25 мл/хв/1,73 м² для фінеренону; до 20 мл/хв/1,73 м² 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 емплагліфлозином у пацієнтів із хронічною СНзФВ), менше зниження функції нирок фіксували в пацієнтів, які приймали іНЗКТГ-2 емплагліфлозином, ніж в осіб групи плацебо (Anker et al., 2021).

Отже, застосування іНЗКТГ-2 (у разі рШКФ \geq 20 мл/хв/1,73 м²) 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 ефективнішого діурезу (Trullàs et al., 2023).

*Підготувала **Наталія Купко***

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.acc.org*

Загострення хронічної серцевої недостатності: клінічна консенсусна заява Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів

Епізоди загострення симптомів та проявів характеризують клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності (СН). Ці події суттєво погіршують якість життя пацієнтів, збільшують ризик госпіталізації та смертності, створюючи велике навантаження на ресурси системи охорони здоров'я. Зазвичай такі епізоди потребують застосування внутрішньовенної (в/в) діуретичної терапії, збільшення пероральних доз діуретиків або комбінування різних класів цих препаратів. Важливе значення може мати додатковий підхід до лікування, зокрема рекомендовано медикаментозну терапію (PMT). Крім того, профілактика перших і повторних епізодів загострення СН є важливим компонентом лікування цього стану і має полягати в ранньому та ефективному призначенні PMT. Метою пропонованого клінічного консенсусу Асоціації серцевої недостатності (HFA, 2023) Європейського товариства кардіологів (ESC), опублікованого у *European Journal of Heart Failure* (2023; 25, 776-791), є надання оновленої інформації про діагностування, клінічні особливості, лікування та профілактику загострення СН у клінічній практиці.

Хронічна СН часто супроводжується епізодами погіршення симптомів та клінічних ознак (McDonagh et al., 2022; Bozkurt et al., 2021; Butler et al., 2014). Цим епізодам притаманний високий ризик госпіталізації та смерті, що є великим тягарем для системи охорони здоров'я, зважаючи на їхню частоту, нагальність і прогностичний вплив (McDonagh et al., 2022, 2021; Butler et al., 2014; Greene et al., 2018; Greene et al., 2023). Профілактика таких епізодів є головною метою сучасного лікування СН. Метою цієї клінічної консенсусної заяви HFA ESC є оновлення визначень і клінічних характеристик СН, а також узагальнення останніх досліджень щодо лікування та профілактики згаданого стану в клінічній практиці.

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ

Епізоди загострення СН можуть мати різну клінічну картину залежно від чинників, що його провокують, супутніх захворювань, швидкості погіршення стану, тяжкості, симптомів та клінічних ознак (наприклад, посилення периферичних набряків, задишки під час фізичного навантаження, ортопноє). Клінічна картина визначає необхідність і терміновість надання допомоги (рис. 1).

Серед можливих варіантів надання догляду варто розглянути такі:

1. Госпіталізація

Пацієнти із СН часто потребують термінової госпіталізації для діагностики, внутрішньовенного лікування та інших специфічних процедур. Госпіталізація є найпоширенішим варіантом надання медичної допомоги в разі погіршення стану пацієнта із СН.

2. Відділення екстреної медичної допомоги

Пацієнти звертаються до відділення екстреної медичної допомоги (ЕМД) через прогресування симптомів / ознак погіршення СН, де вони отримують внутрішньовенне лікування, переважно діуретиками, і після цього можуть бути виписані без госпіталізації.

3. Амбулаторне лікування

Варіант, коли пацієнти отримують внутрішньовенне лікування в амбулаторних умовах, або коли пацієнтам, які приймають пероральні діуретики, збільшують їх дозування або змінюють тактику лікування.

Загальною рисою всіх цих подій є необхідність негайного перегляду стану пацієнта через погіршення симптомів або ознак СН. Більшість пацієнтів із тяжкими формами СН госпіталізують для внутрішньовенного лікування діуретиками (Okumura et al., 2016; Ambrosy et al., 2022; Docherty et al., 2020).

Однак лікування в умовах служби невідкладної допомоги, амбулаторних клініках або лікарями первинної медичної допомоги все частіше стає популярним, оскільки пацієнти шукають альтернативні методи надання медичної допомоги (що залежить, зокрема, від доступності послуг, тяжкості та гостроти симптомів, відстані до клініки / лікарні, власних переконань пацієнта та порад лікарів), а медичні установи прагнуть зменшити кількість госпіталізацій та ефективно використовувати альтернативні ресурси з більшою економічною ефективністю.

Хоча новий випадок СН також може розглядатися як погіршення стану, цей документ фокусується лише на погіршенні вже наявної хронічної патології. Загострення стану також може трапитися під час госпіталізації пацієнтів із СН і потребуватиме призначення або збільшення дози внутрішньовенного лікування, переважно діуретиками та/або інотропами (Butler et al., 2015; Gualandro et al., 2023).

Ці епізоди також пов'язані з подальшим погіршенням прогнозу та якості життя пацієнтів із СН, тому зниження частоти таких подій є важливою метою лікування.

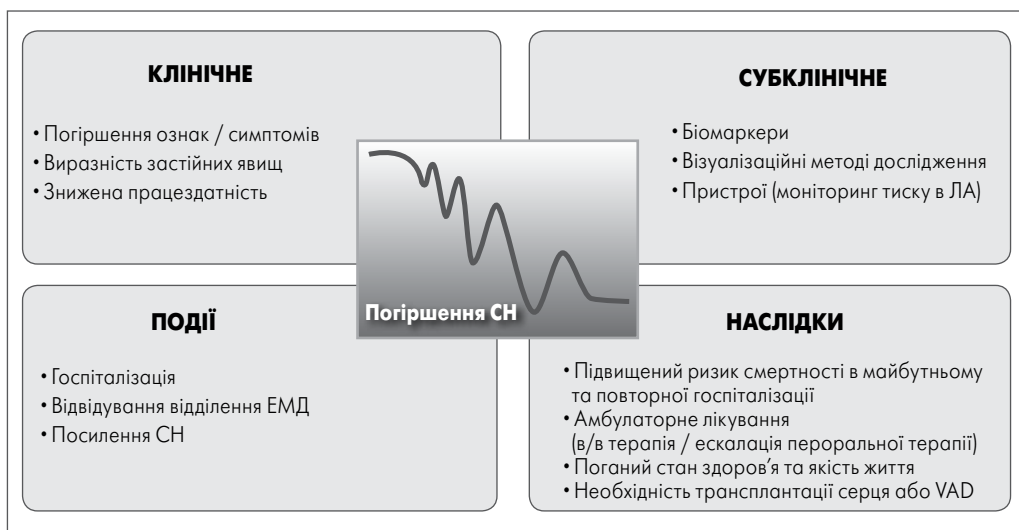


Рис. 1. Чотири домени пацієнта з епізодом загострення СН

Примітки: ЕМД – екстрена медична допомога; в/в – внутрішньовенно; ЛА – легенева артерія; VAD – пристрій для підтримки шлуночка.

ЛІКУВАННЯ

Традиційно лікування СН здійснювали в лікарнях, але зростання поширеності СН і пов'язаних із нею витрат у системах охорони здоров'я призвело до розвитку інших варіантів, окрім тривалого перебування в стаціонарі (рис. 2) (Savarese et al., 2023; Girerd et al., 2022; Zsilinszka et al., 2017).

Як зазначають дослідники, лікування новими молекулами, зокрема міотропними препаратами, очікує на схвалення регуляторними органами. Дані про ранній початок і введення доступні для нейрогормональних антагоністів і модуляторів, інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) і карбоксимальтози заліза (комплекс гідроксиду заліза [III] і карбоксимальтози) (Ponikowski et al., 2020; Cunningham et al., 2022; Voors et al., 2022; Fonarow et al., 2007; Velazquez et al., 2019).

Заміна інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) на інгібітор рецептора ангіотензину-неприлізину (ІРАН) рекомендована пацієнтам, які раніше приймали іАПФ (McDonagh et al., 2022; McMurray et al., 2014).

У дослідженні СОАСН було виявлено, що пацієнти з низьким ризиком можуть бути виписані з лікарні раніше. Це означає, що такі пацієнти можуть бути виписані безпосередньо з відділення невідкладної допомоги або після короткого періоду спостереження в лікарні протягом 3 днів. При цьому вони отримують доступ до стандартизованої перехідної допомоги в клініці Програми швидкого амбулаторного дослідження та діагностики серцевої недостатності (RAPID-HF). У цій клініці працюють медсестра та кардіолог, які забезпечують амбулаторну допомогу пацієнтам упродовж 30 днів після виписки. Власне, такий підхід виявився безпечним та ефективним для лікування цієї популяції хворих (Lee et al., 2023).

Одним із ключових аспектів є скорочення часу з моменту прибуття пацієнта до відділення ЕМД до першої в/в ін'єкції фуросеміду. Раннє та інтенсивне лікування застою в легенях має вирішальне значення для пацієнтів із СН, оскільки дає змогу скоротити тривалість госпіталізації, запобігти прогресуванню захворювання та ранній повторній госпіталізації, а також поліпшити прогноз хвороби (Matsue et al., 2017).

Пацієнти з ознаками гіперперфузії, низькими серцевим викидом і рівнями насичення киснем (<92%) і/або наявністю симптомів у спокої (клас IV за New York Heart Association – NYHA) мають бути госпіталізовані для отримання стаціонарного лікування.

СТАЦІОНАРНЕ ЛІКУВАННЯ

Стандарти медикаментозного лікування пацієнтів із СН, які потребують госпіталізації, зазначено в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) (McDonagh et al., 2022). Результати дослідження ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) підтвердили, що використання в/в ацетазоламід у поєднанні з фуросемідом у пацієнтів із гострою СН та об'ємним перевантаженням є ефективним підходом (Mullens et al., 2019).

Ацетазоламід підвищує ефективність фуросеміду і полегшує виведення надлишкової рідини (Mebazaa et al., 2023). Крім того, дослідження EMPULSE засвідчили, що застосування емплагліфозину може допомогти зменшити застійні явища в легенях та поліпшити стан пацієнтів із СН, які госпіталізувалися з проблемами серця (Mebazaa et al., 2023; Biegus et al., 2023).

За браком даних щодо комбінації цих трьох класів препаратів A. Mebazaa et al. (2023) запропонували комбінацію ацетазоламід та ІНЗКТГ-2 із фуросемідом у різні періоди часу під час госпіталізації з гострою СН та після виписки (в/в ацетазоламід від початку госпіталізації до 3-го дня та ІНЗКТГ-2 із 3-го дня і далі).

У проспективному подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні CLOROTIC (безпека та ефективність комбінації петльових діуретиків із тiazидними в пацієнтів

із декомпенсованою серцевою недостатністю) пацієнтів із гострою СН рандомізували для отримання гідрохлортіазиду або плацебо на додаток до внутрішньовенної терапії фуросемідом. Гідрохлортіазид був пов'язаний із більшою втратою ваги та сечогінною реакцією, але не зі значним полегшенням задишки, про яку повідомляли пацієнти.

Як зазначають дослідники, зниження функції нирок фіксували частіше серед тих, хто отримував гідрохлортіазид, порівняно з плацебо (Trulls et al., 2023).

Загалом поєднання ранньої виписки пацієнтів групи низького ризику, раннього та ефективного лікування застою в легенях, застосування ацетазоламідру та емпагліфлозину може сприяти поліпшенню результатів лікування пацієнтів із СН та зменшенню частоти їх госпіталізації.

ВІДВІДУВАННЯ ВІДДІЛЕННЯ ЕМД

Як свідчить практика, не всі пацієнти, які звертаються до відділення ЕМД через СН, потребують госпіталізації (Storrows et al., 2014; Shah et al., 2022).

Пацієнти, які після оцінювання лікарями відділення ЕМД належать до групи низького ризику, можуть бути виписані додому або впродовж 24-48 год мають перебувати в обсерваційному відділенні на базі відділення невідкладної допомоги (Lee et al., 2023; Collins et al., 2013).

У значної частини пацієнтів відбувається полегшення задишки та/або повне зникнення симптомів протягом 24 год після внутрішньовенної терапії (наприклад, діуретики, вазодилататори) під час перебування у відділенні ЕМД.

Така стратегія потребує переходу на амбулаторне лікування з ретельним подальшим спостереженням лікаря (Collins et al., 2013).

АМБУЛАТОРНА ТЕРАПІЯ ДІУРЕТИКАМИ ЗА ДОПОМОГОЮ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ АБО ПІДШКІРНИХ ІН'ЄКЦІЙ

Нещодавно було опубліковано практичний посібник з амбулаторного лікування погіршення хронічної СН, зокрема застосування амбулаторних в/в діуретиків у денних стаціонарах або «лікарень на дому». Головним компонентом лікування пацієнтів із загостренням СН є в/в петльовий діуретик (підсилює видільну функцію нирок і збільшує кількість сечі), оскільки застійні явища мають вирішальне значення в патофізіології цього стану.

Діуретична терапія зазвичай передбачає застосування в/в інфузії впродовж 3-6 год. Дози петльових діуретиків залежать від попереднього перорального дозування.

Оцінювання ефективності лікування (на основі діурезу, рівня натрію в сечі, зменшення застійних явищ, рівнів електролітів, біомаркерів та/або даних ультразвукового дослідження) є вкрай важливим. Початковий досвід амбулаторного в/в застосування діуретиків свідчить про користь підшкірної форми фуросеміду для домашнього лікування (Buckley et al., 2016; Buckley et al., 2020).

ПОСИЛЕННЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

В амбулаторних пацієнтів із хронічною СН та ознаками її погіршення, посилення пероральної діуретичної терапії передбачає:

- Початок застосування петльових діуретиків у тих пацієнтів, які раніше їх не отримували.
- Збільшення загальної добової дози петльового діуретика порівняно з попередньою.
- Тимчасове додавання діуретиків з іншим механізмом дії, наприклад тіазидних діуретиків або метолазону.

Зокрема, тіазидоподібні діуретики, а саме метолазон, який застосовують у дозі від 2,5 до 5 мг, можуть бути корисними в пацієнтів із СН, що прогресує, та з резистентністю до лікування діуретиком за послідовної блокади нефронів або розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м².

Слід також зазначити, що за даними дослідження TRANSFORM-HF за участю пацієнтів, виписаних після госпіталізації з приводу СН, не виявлено суттєвої різниці щодо загальної смертності впродовж 12 міс. між застосуванням торасеміду та фуросеміду (Mentz et al., 2023). Також, як зазначають дослідники, можна розглянути можливість заміни фуросеміду на буметанід або торасемід (Madelaire et al., 2020; Khan et al., 2021).

«ЧАСТІ ВІДВІДУВАЧІ» З ПРОГРЕСУЮЮЧОЮ СН

За прогресуючої СН симптоми та ознаки застою зберігаються, попри високі дози пероральних петльових діуретиків та оптимальну медикаментозну терапію. Очевидно, ці пацієнти часто та довго перебувають у лікарнях.

Таким пацієнтам, яких називають «частими відвідувачами», може бути рекомендоване в/в застосування діуретиків в амбулаторних умовах (денний стаціонар) або «лікарня на дому».

Для цієї групи пацієнтів було запропоновано інтермітуюче лікування інотропними препаратами, а також розгляд їх як кандидатів для розширеної терапії. Результати виконаних досліджень підтверджують, що амбулаторні пацієнти з прогресуючою СН (із профілем 4-7 за INTERMACS) можуть отримати більшу користь внаслідок тривалої механічної підтримки кровообігу, ніж із кардіогенним шоком (INTERMACS1-2) або інотропозалежні (INTERMACS3), оскільки це пов'язано з меншим ризиком ускладнень (Crespo-Leiro et al., 2018; Jorde et al., 2014; Boyle et al., 2011).

У дослідженні ROADMAP (оцінювання ризику та порівняльна ефективність допоміжного пристрою лівого шлуночка [LVAD] і медикаментозного лікування) порівнювали дію допоміжного пристрою ЛШ HeartMate II LVAD з оптимальним медикаментозним лікуванням в амбулаторних пацієнтів із функціональним класом IIIБ/IV за NYHA, які мають показання для LVAD, але не залежать від внутрішньовенної інотропної терапії.

Зокрема, було встановлено, що застосування LVAD сприяло подовженню виживаності та поліпшенню стану здоров'я, але могло супроводжуватися вищим ризиком несприятливих подій і госпіталізації.

Останні дані також вказують на менший ризик побічних ефектів у разі використання HeartMate III LVAD порівняно з HeartMate II, що може розширити показання для застосування LVAD (Crespo-Leiro et al., 2018; Gustafsson et al., 2017).

Стосовно трансплантації серця автори радять керуватись рекомендаціями з лікування пацієнтів із СН, оскільки вони містять важливі вказівки щодо найкращих підходів до розв'язання цієї проблеми (McDonagh et al., 2022).

Завдяки новим дослідженням і розвитку лікувальних методів «часті відвідувачі» з прогресуючою СН отримують нові можливості для підвищення якості життя та подовження виживаності. Крім того, подальші дослідження та поширення інноваційних підходів до лікування допоможуть забезпечити найкращі результати для цієї важливої групи пацієнтів.

ПРОФІЛАКТИКА СН

Для зниження ризику госпіталізації та смерті від СН рекомендовано застосовувати такі препарати, як іАПФ, ІРАН, АМР, ББ та іНЗКТГ-2 (McDonagh et al., 2022; Heidenreich et al., 2022). Ці препарати продемонстрували свою ефективність у зменшенні частоти госпіталізації та смертності серед пацієнтів із СН.

Результати попередніх аналізів також свідчать про те, що РМТ є ефективною для профілактики амбулаторних загострень СН, зокрема невідкладних візитів до лікаря для в/в введення діуретиків та підвищення їх дози (Okumura et al., 2016; McMurray et al., 2019; Packer et al., 2021; Packer et al., 2021; Solomon et al., 2022).

Зокрема, результати виконаного дослідження PARADIGM-HF підтвердили, що застосування сакубітрілу / валсартану має переваги порівняно з еналаприлом у зменшенні ризику госпіталізації та смерті від серцево-судинних причин (Okumura et al., 2016). Подібні результати було отримано в дослідженні PARAGON-HF, у якому взяли участь пацієнти із СН та ФВЛШ <50% (Vaduganathan et al., 2021).

У дослідженні PARAGLIDE-HF також вивчали застосування сакубітрілу / валсартану в пацієнтів після епізоду гострої СН, що дає змогу отримати нові дані для лікування цієї групи пацієнтів (Mentz et al., 2023).

Власне, дані іншого дослідження, виконаного з використанням іНЗКТГ-2 та карбоксимальтози заліза, демонструють переваги цих препаратів щодо клінічних результатів і покращення якості життя пацієнтів. Низка досліджень також підтверджують, що застосування іНЗКТГ-2 має переваги, адитивні до таких інших засобів PMT. Вони є значущими і в пацієнтів, рандомізованих під час госпіталізації з приводу СН або впродовж 30 днів після неї (Cunningham et al., 2022); Docherty et al., 2020); Packer et al., 2021; Verma et al., 2022; Voors et al., 2022).

Як і інші засоби PMT, іНЗКТГ-2 мають позитивний ефект відразу після початку застосування, що акцентує на важливості їх раннього призначення після погіршення СН (Bedrouni et al., 2022; Krum et al. 2003; Lam, 2020; Berg, 2021; Rao et al., 2021; Tomasoni et al., 2022).

Слід також звернути увагу на застосування карбоксимальтози заліза (III), рекомендованої для пацієнтів із ДЗ та ФВЛШ <50%. Вказаний препарат допомагає знизити ризик повторної госпіталізації, полегшити симптоми та поліпшити якість життя (McDonagh et al., 2022; Ponikowski et al., 2020; Jankowska et al., 2021).

Значущі результати продемонструвало також дослідження VICTORIA (Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction), у якому взяли участь пацієнти із ФВЛШ <45%, класами II-IV за NYHA, підвищеними концентраціями натрійуретичного пептиду, загостренням СН (визначеною як госпіталізація з приводу СН упродовж 6 міс. до рандомізації або епізод декомпенсації з амбулаторним в/в застосуванням фуросеміду за 3 міс. до рандомізації) (Butler et al., 2022; Armstrong et al., 2020). Ці критерії забезпечили формування дослідницької групи дуже високого ризику з річною частотою подій первинної кінцевої точки, серцево-судинної смерті або госпіталізації через серцево-судинну хворобу, 37,8 проти 33,6 подій на 100 пацієнто-років у групі плацебо та верицигуату відповідно.

Отже, зниження відносного ризику первинної кінцевої точки на 10% (HR0,90; 95% ДІ 0,82-0,98) відповідало абсолютному зниженню ризику на 3,7; подібно до результатів попередніх досліджень (Armstrong et al., 2020; Butler et al., 2020).

Вказане дослідження підтвердило користь застосування верицигуату, який рекомендовано додавати до основної терапії СН і згідно з рекомендаціями (рис. 2). Застосування верицигуату сприяло зниженню ризику серцево-судинних подій, що дало підстави вважати його ефективним засобом лікування пацієнтів із СН.

Крім того, як зазначають дослідники, пацієнти, які беруть активну участь у програмі фізичної реабілітації, мають значно менший ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у майбутньому (Tomasoni et al., 2022; Nelson et al., 2022; Pandey et al., 2023).

Фізична реабілітація, зокрема програми фізичних вправ, спеціально розроблені для пацієнтів із СН, допомагають покращити функцію серця, збільшити фізичну витривалість та поліпшити загальну якість життя. За даними досліджень, фізична реабілітація є безпечним та ефективним методом лікування СН. Власне, фізична реабілітація за СН має великий потенціал для поліпшення якості життя пацієнтів та зменшення ризику подальших ускладнень. Отже, слід використовувати фізичну реабілітацію як компонент комплексного підходу до лікування СН разом із фармакотерапією та іншими рекомендованими заходами.

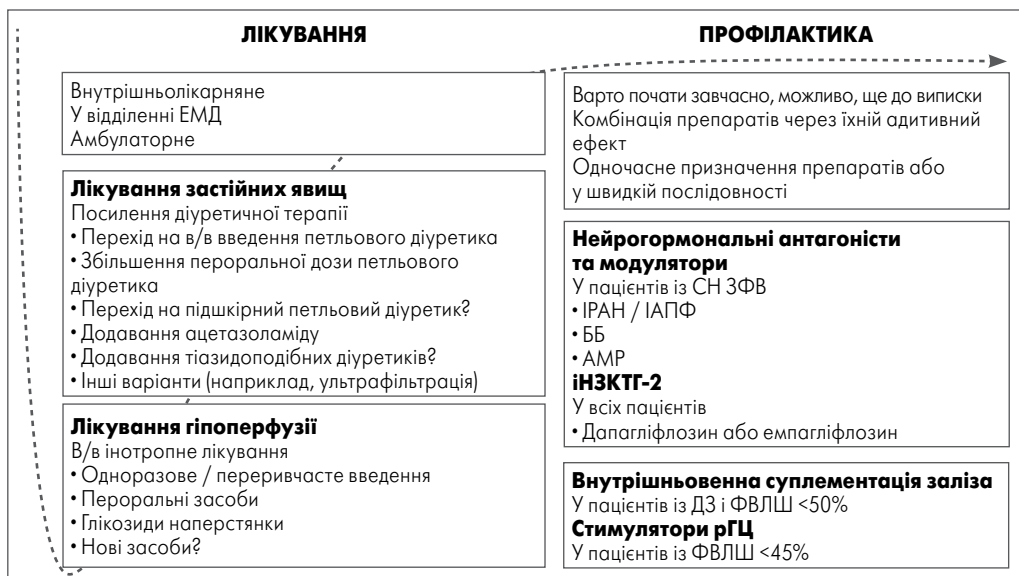


Рис. 2. Лікування та профілактика загострення СН

Примітки: ДЗ – дефіцит заліза; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; рГЦ – розчинна гуанілатциклаза, СН ЗФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ББ – бета-блокатори, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу.

ПЕРСПЕКТИВИ У ЛІКУВАННІ СН

Для кращого розуміння проблеми погіршення СН та його впливу на ресурси охорони здоров'я необхідні подальші епідеміологічні дані. Зокрема, з урахуванням збільшення кількості пацієнтів, які отримують амбулаторне лікування, нові ліки мають велике значення для покращення клінічного перебігу захворювання в цій популяції. Нині є нагальна потреба в запобіганні або зменшенні частоти загострення СН, щоб поліпшити результати лікування цих пацієнтів і зменшити навантаження на систему охорони здоров'я.

Для раннього діагностування застійних явищ і виявлення осіб із ризиком загострення СН використовують біомаркери, візуалізаційні методи та пристрої. Втім, нині бракує переконливих доказів рандомізованих проспективних досліджень, які б підтверджували позитивний вплив цих методів.

Тож необхідні подальші дослідження, щоб визначити дієві стратегії використання діуретиків щодо дозування, комбінацій і шляхів введення. А також потрібно детально дослідити механізми, що спричиняють декомпенсацію СН.

Наразі є нові та ефективні методи лікування для профілактики або зменшення частоти загострень СН, тому важливо розробити стратегії впровадження, щоб забезпечити їх ефективне використання.

Підготував Денис Соколовський

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org*

Лікування серцево-судинних захворювань у пацієнтів із діабетом

На цукровий діабет (ЦД) 2021 р. страждало близько 537 млн осіб у всьому світі (10,5%), до 2045 р. їхня кількість може зрости до 783 млн (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 глікоагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), а також нові нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР), зокрема фінренон, 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 передує 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 (ХХН).

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 ХХН рекомендовано призначати ІНЗКТГ-2 та/або фінеренон, 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 підтверджених 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.

Таблиця. **Зміни щодо класу рекомендації та рівня доказовості**

Рекомендації ESC (2019) у співпраці з EASD	Клас /рівень доказів	Рекомендації ESC (2023)	Клас /рівень доказів
Зміна дієти та режиму харчування хворих на діабет			
Середземноморську дієту, багату на поліненасичені мононенасичені жири, вважать такою, що знижує ризик серцево-судинних подій	IIa, B	Для зменшення серцево-судинного ризику рекомендовано дотримуватися середземноморської або рослинної дієти з високим вмістом ненасичених жирів	I, A
Зниження ризику АССЗ за допомогою цукрознижувальних препаратів у разі ЦД			
Для зменшення ризику кардіоваскулярних подій пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або дуже високим / високим серцево-судинним ризиком рекомендовано емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин	I, A	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	I, A
		У пацієнтів із ЦД 2-го типу без АССЗ або тяжкого ураження органів-мішеней, але з розрахунковим 10-річним ризиком ССЗ $\geq 10\%$, для зниження ризику ССЗ можливо розглянути призначення іНЗКТГ-2 або арГПП-1	IIb, C
Ліраглутид, семаглутид або дулаглутид рекомендовано пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або дуже високим / високим серцево-судинним ризиком для зменшення кардіоваскулярних подій	I, A	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	I, A
		У пацієнтів із ЦД 2-го типу без АССЗ або тяжкого ураження органів-мішеней, але з розрахунковим 10-річним ризиком ССЗ $\geq 10\%$, доцільність призначення іНЗКТГ-2 або арГПП-1 можна розглянути для зниження ризику ССЗ	IIb, C
Антитромботична терапія хворих на ЦД			
Для запобігання шлунково-кишковим кровотечам у разі застосування малих доз АСК слід розглянути доцільність призначення інгібіторів протонної помпи	IIa, A	У разі комплексного застосування антитромботичних препаратів інгібітори протонної помпи рекомендовано для запобігання шлунково-кишковим кровотечам	I, A
		У разі застосування антитромбоциттарного або антикоагулянтного препарату слід розглянути доцільність призначення інгібіторів протонної помпи для запобігання шлунково-кишковим кровотечам, зважаючи на ризик кровотечі в кожного окремого пацієнта	IIa, A
Багатофакторний підхід до управління чинниками ризику у хворих на ЦД			
У пацієнтів із ЦД та ССЗ слід розглянути можливість застосування багатофакторного підходу до ведення діабету зі встановленням цільових показників лікування	IIa, B	Рекомендовано багатофакторний підхід до ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу з досягненням цілей лікування	I, B
Серцева недостатність і цукровий діабет			
Представники арГПП-1 (ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид, ексенатид, дулаглутид) не мають впливу на ризик госпіталізації з приводу СН і можуть розглядатися для лікування діабету в пацієнтів із СН	IIb, A	Представники арГПП-1 (ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид, ексенатид ER, дулаглутид, ефегленатид) 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	IIa, A
У пацієнтів із прогресуючою систолічною СНзНФВ можна розглянути призначення інсуліну	IIb, C	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	IIa, B
Фібриляція передсердь і діабет			
У пацієнтів віком >65 років із ЦД за підозри на ФП слід виконати відповідний скринінг за допомогою пальпачії пульсу та підтвердити її за допомогою ЕКГ, оскільки ФП у пацієнтів із ЦД збільшує захворюваність і смертність	IIa, C	У пацієнтів віком ≥ 65 років рекомендовано виконувати скринінг ФП за допомогою через визначення пульсу або ЕКГ	I, B
Хронічна хвороба нирок і діабет			
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 ²	IIa, B	Представники арГПП-1 рекомендовано за рШКФ >15 мл/хв/1,73 м ² для адекватного контролю глікемії, завдяки низькому ризику гіпоглікемії та сприятливому впливу на вагу, серцево-судинний ризик і альбумінурію	I, A

Адаптовано за F. Cosentino et al., 2019; W. Marx et al., 2023.

Застосування ліків поза показаннями 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, агПП-1) (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості B*).

Бариатричну хірургію слід розглядати у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 35 кг/м² (*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 віддавати 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 антитромбоциттарну терапію та яким виконано аортокоронарне шунтування (АКШ), і вони не потребують тривалої терапії оральними антикоагулянтами (ОАК), рекомендовано відновити приймання інгібітора рецептора P2Y₁₂, 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 потрібної терапії

низькими дозами АСК, клопідогрелю та ОАК упродовж місяця, якщо тромботичний ризик переважає ризик кровотечі (*клас рекомендації Іа, рівень доказовості С*).

У пацієнтів із ГКС або ХКС і ЦД, яким виконано імплантацію коронарного стента, за наявності показань до антикоагулянтної терапії, можна продовжити потрібну 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 езопразол 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 Іа, рівень доказовості С*).

Цукрознижувальну терапію слід розглянути в пацієнтів із ГКС зі стійкою гіперглікемією, при цьому необхідно уникати епізодів гіпоглікемії (*клас рекомендації Іа, 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 статус заліза (феритин і коефіцієнт насичення трансферину (TSAT)) (*клас рекомендації І, рівень доказовості С*).

Для медикаментозного лікування пацієнтів із СНзнФВ (клас II-IV за NYHA) та ЦД, то ІНЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин або сотагліфлозин) рекомендовано всім пацієнтам із СНзнФВ та ЦД 2-го типу для зниження ризику госпіталізації та серцево-судинної смерті (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

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 I, рівень доказовості B).

Щодо інших видів лікування, які показані окремим пацієнтам із СНзнФВ (клас II-IV за NYHA) і ЦД, то в осіб чорношкірої раси із ЦД і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ або ФВ ЛШ $< 45\%$ у поєднанні з дилатацією ЛШ і класом III-IV за NYHA, попри лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) / іРАН, ББ та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), слід розглянути призначення гідралазину та ізосорбиду динітрату, щоб зменшити ризик госпіталізації та смерті від СН (клас рекомендації Pa, рівень доказовості B).

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

Емпагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовано пацієнтам із ЦД 2-го типу та ФВ ЛШ $> 40\%$ (СНпзФВ та СНзбФВ) для зменшення ризику госпіталізації з приводу СН або серцево-судинної смерті (клас рекомендації I, рівень доказовості A). 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 I, рівень доказовості C).

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 I, рівень доказовості C). Слід розглянути можливість виконання систематичного ЕКГ-скринінгу для виявлення ФП у пацієнтів віком ≥ 75 років або у групі високого ризику інсульту (клас рекомендації Pa, рівень доказовості B).

Хронічна хвороба нирок і цукровий діабет

Пацієнтам із хронічною хворобою нирок (ХХН) і ЦД рекомендовано інтенсивне зниження рівня ЛПНЩ за допомогою статинів або комбінації статин / езетиміб (клас рекомендації I, рівень доказовості A). 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 м² рекомендовано ІНЗКТГ-2 (канагліфлозин, емпагліфлозин або дапагліфлозин) (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

Фінеренон рекомендовано на додаток до іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) пацієнтам із ЦД 2-го типу та рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² зі співвідношенням альбуміну та креатиніну в сечі ≥ 30 мг/ммоль (≥ 300 мг/г) або рШКФ 25-60 мл/хв/1,73 м² і співвідношенням альбуміну та креатиніну в сечі ≥ 3 мг/ммоль (≥ 30 мг/г) для зменшення серцево-судинних подій і ниркової недостатності (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

Пацієнтам із ХХН та ССЗ рекомендовано низькі дози АСК (75-100 мг раз на добу) (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

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 I, рівень доказовості B*).

Консультація нефролога може бути необхідною в разі підвищеного рівня фосфатів у сироватці, наявності інших ознак ХХН-мінеральних розладів кісток та ниркової анемії (*клас рекомендації Ib, рівень доказовості C*).

Комбіноване застосування БРА з іАПФ не рекомендовано (*клас рекомендації III, рівень доказовості B*).

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 ендоваскулярні), як і пацієнтам без діабету (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

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 I, рівень доказовості C*).

Необхідно уникати епізодів гіпоглікемії, особливо в пацієнтів із діагностованими ССЗ (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

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 ЛПНЩ (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості B*).

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 $\geq 10\%$ слід розглянути можливість застосування статинів, щоб зменшити ризик ССЗ (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості B*). Для оцінювання 10-річного ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД 1-го типу можна розглянути використання шотландсько-шведської моделі прогнозування ризику (*клас рекомендації IIb, рівень доказовості B*).

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 (Gaudino 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*

Зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності в пацієнтів після гострого коронарного синдрому на тлі гіполіпідемічної терапії

Пацієнти, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС), мають високий ризик повторних ішемічних серцево-судинних (СС) подій, особливо впродовж першого року після виписки з лікарні. На основі підтверженої причинної ролі холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у розвитку атеросклерозу продемонстровано чіткий зв'язок між зниженням рівня ХС ЛПНЩ завдяки фармакотерапії і зменшенням кількості СС-ускладнень на тлі ГКС. У сучасних європейських рекомендаціях йдеться про важливість контролю рівня ХС ЛПНЩ, покрокового початку й ескалації гіполіпідемічної терапії (ГЛТ) на ранній стадії після ГКС. Асоціація невідкладної серцево-судинної допомоги (ACVC) у співпраці з Європейською асоціацією превентивної кардіології (EAPC) і Європейським товариством кардіологів (ESC) розробили клінічну консенсусну заяву, у якій зосереджено увагу на обґрунтуванні наявних доказів, їх упровадженні у клінічну практику, а також проблемах, із якими стикаються лікарі, та шляхах їх розв'язання для надання якісної допомоги пацієнтам після ГКС. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення цього документа.

У настанові ESC і Європейського товариства з атеросклерозу (EAS, 2019) щодо лікування дисліпідемії та рекомендаціях ESC (2020) із ведення хворих на ГКС без елевації сегмента ST ідеться про необхідність поетапного підходу під час проведення ГЛТ із повторним оцінюванням цільових рівнів ХС ЛПНЩ через 4-6 тиж. (Collet et al., 2021; Mach et al., 2020).

Високоінтенсивну статинотерапію слід розпочинати в усіх осіб із ГКС, при цьому цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить <55 мг/дл (<1,4 ммоль/л) зниження щонайменше на 50% проти вихідного, незалежно від показника, який був на початку. Якщо цільових значень ХС ЛПНЩ не вдається досягти, до лікування доцільно додати езетиміб. У разі, якщо така стратегія теж є недостатньо ефективною, слід розглянути ад'ювантну терапію інгібітором пропротеїнконвертази субтилізін / кексин типу 9 (PCSK9).

У рекомендаціях ESC2021 р. щодо профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у клінічній практиці зазначено важливість покрокового лікувального підходу до встановлення цільових показників рівня ХС ЛПНЩ.

Так, у пацієнтів із діагностованим атеросклеротичним ССЗ початковий цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить <70 мг/дл (<1,8 ммоль/л), наступний <55 мг/дл (<1,4 ммоль/л) (Visseren et al., 2021).

За даними досліджень, після виписки зі стаціонару багатьом пацієнтам із ГКС не вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ через неефективну ГЛТ і неналежне коригування доз препаратів (Cannon et al., 2021; Kotseva et al., 2019).

У хворих, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), загальна частота повторного ІМ, інсульту або смерті від ССЗ протягом перших трьох місяців становить 10% (Jernberg et al., 2015).

Тож різке і швидке зниження рівня ХС ЛПНЩ (концепція «що нижче, то краще») за допомогою ранньої та інтенсивної комбінованої ГЛТ у популяції пацієнтів після ГКС є розумним підходом (Raber et al., 2022; Nicholls et al., 2022).

ОБҐРУНТУВАННЯ І БІОЛОГІЧНА ОСНОВА ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ХС ЛПНЩ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГКС

Тромбоцити, моноцити і ліпіди, а також ендотеліальна дисфункція лежать в основі атерогенезу, який спричиняє розвиток атеросклеротичного ураження коронарних артерій (Libby, 2021).

Основними механізмами, що призводять до гострих СС-наслідків, є:

- розрив бляшок;
- поверхнева ерозія;
- утворення тромбів.

На сьогодні вважають, що причиною близько третини випадків ГКС є поверхнева ерозія, механізм виникнення якої до кінця не вивчений. Як відомо, важливу роль відіграє взаємодія матриксних металопротеаз, компонентів вродженої імунної системи й нейтрофілів разом з активованими тромбоцитами (Heger et al., 2019).

За останніми даними, ХС ЛПНЩ асоційований із кількістю і прозапальною активністю циркулюючих моноцитів, що підтверджує зв'язок між високим рівнем ХС ЛПНЩ і прогресуванням атеросклерозу (Stiekema et al., 2021). Моноцити пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (СГ) мають підвищену експресію ключового рецептора, необхідного для екстравазації в атеросклеротичні бляшки. Своєю чергою, на тлі лікування інгібіторами PCSK9 відбувається зменшення вмісту ХС у моноцитах, зниження їхньої прозапальної активності та міграційного потенціалу. Це підтверджує кореляцію між підвищеним рівнем циркулюючого ХС, активацією запалення та прогресуванням атеросклеротичного захворювання (Bernelot Moens et al., 2017).

С.Р. Cannon et al. (2004) продемонстрували чіткий зв'язок між інтенсивною ГЛТ та кращими результатами в пацієнтів після ГКС. Нещодавно описано зменшення кількості СС-наслідків, коли зниження рівня ХС ЛПНЩ перевищувало визначені цільові показники, підтверджуючи ефективність концепції «що нижче, то краще» як терапевтичної стратегії для осіб із ГКС (Giugliano et al., 2017).

У двох невеликих рандомізованих клінічних дослідженнях оцінювали вплив дуже раннього додавання інгібіторів PCSK9 алірокумабу або еволюкумабу до стандартної ГЛТ у пацієнтів із ГКС без виразного атеросклеротичного ураження судин, які перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) (Raber et al., 2022; Nicholls et al., 2022).

За отриманими даними, на тлі лікування спостерігали значне поліпшення стану хворих на початковому етапі. Більшість пацієнтів, які отримували стандартну ГЛТ, не досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ. Тобто раннє інгібування PCSK9 в осіб із ГКС є дієвим і безпечним, забезпечує стабілізаційний ефект, що запобігає розриву бляшки й розвитку повторного ГКС.

ФАРМАКОДИНАМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ, ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

У більшості попередніх досліджень увагу зосереджували на величині зменшення рівня ХС ЛПНЩ, а не швидкості зниження вмісту ліпідів. Однак у пацієнтів після ГКС спостерігали підвищений ризик рецидивів, тому швидкість зниження ХС ЛПНЩ стала новим напрямом вивчення для науковців (Li et al., 2019; Schupke et al., 2019).

Зокрема, у таблиці узагальнено дані щодо величини зниження рівня ХС ЛПНЩ, досягнутого на тлі застосування різних препаратів через два тижні після початку терапії (Trankle et al., 2019; Kereiakes et al., 2015).

Як відомо, високоінтенсивне лікування статинами сприяє зменшенню вмісту ХС ЛПНЩ на 50%, а комбінована терапія з езетимібом – на 65% проти вихідного рівня. Наявні дані щодо

ефективності й безпеки терапії інгібіторами PCSK9, націленої на зниження рівня ХС ЛПНЩ в осіб після ГКС у гострій фазі. У дослідженні EVACS (n=57) значне зниження рівня ХС ЛПНЩ було очевидним через 24 год після застосування еволокумабу в пацієнтів на дуже ранній стадії після ГКС, причому дві третини з них досягли рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ <55 мг/дл (<1,4 ммоль/л) на момент виписки з лікарні (Leucker et al., 2020).

Результати дослідження EVOPACS (n=308) підтвердили 90% досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ через вісім тижнів після ГКС у разі початку терапії еволокумабом порівняно з 11% у групі стандартного лікування (Koskinas et al., 2019).

У дослідженні VCU-AlirocRT (n=20) із застосуванням алірокумабу протягом 24 год після розвитку ГКС без підйому сегмента ST фіксували значне зменшення вмісту ХС ЛПНЩ уже на 3-й день терапії, а також різке зниження зазначеного показника до 28 мг/дл (0,72 ммоль/л) через 14 днів після початку лікування (Trankle et al., 2019).

Щодо безпеки ГЛТ, то є припущення, що агресивне зниження ХС ЛПНЩ може спричинити розвиток геморагічного інсульту (Amarenco et al., 2006).

Однак аналіз дослідження ODYSSEY OUTCOMES продемонстрував, що частота геморагічного інсульту після ГКС виявилася незначною і не підвищувалася на тлі лікування інгібітором PCSK9 алірокумабом порівняно з плацебо (Jukema et al., 2019).

Також виконано метааналіз, що охопив 11 досліджень за участю понад 20 тис. пацієнтів, для порівняння менш і більш інтенсивного зниження рівня ХС ЛПНЩ у хворих після ішемічного інсульту. За отриманими даними, інтенсивніше зменшення рівня ХС ЛПНЩ асоціювалося з підвищеним ризиком геморагічного інсульту, тоді як частота повторного інсульту і серйозних СС-подій знижувалась (Lee et al., 2022).

Автори дійшли висновку, що переваги й ризики інтенсивнішого зниження рівня ХС ЛПНЩ загалом є сприятливішими, особливо в осіб з атеросклеротичним захворюванням (Mach et al., 2018).

Таблиця. **Очікувані ефекти різних класів ліпідознижувальних препаратів та їх комбінацій на рівень ХС ЛПНЩ**

Клас препаратів	Очікуване пропорційне зниження рівня ХС ЛПНЩ проти плацебо	Зниження рівня ХС ЛПНЩ через два тижні лікування*
Статин середньої інтенсивності	30%	25%
Статин високої інтенсивності	50%	45%
Езетиміб	20%	20%
Інгібітор PCSK9	60%	50-60%
МікроРНК, що інгібує синтез PCSK9	50%	40%
Бемпедоева кислота	15-25%	15-25%
Комбінована терапія		
Високоінтенсивний статин + езетиміб	65%	
Високоінтенсивний статин + інгібітор PCSK9	75%	
Високоінтенсивний статин + езетиміб + інгібітор PCSK9	85%	
Бемпедоева кислота + езетиміб	35%	

Примітки: мікроРНК – мала інтерферуюча РНК.

Приклади статинів високої інтенсивності, що за очікуваннями знижують рівень ХС ЛПНЩ на ~50%: аторвастатин (40-80 мг), розувастатин (20-40 мг).

Приклади статинів середньої інтенсивності, що за очікуваннями знижують ХС ЛПНЩ на 30 (-50)%: аторвастатин 10 (-20 мг), розувастатин (5-)10 мг, симвастатин (20-40 мг) тощо.

Доступні інгібітори PCSK9: алірокумаб, еволокумаб.

Доступна мікроРНК: інклісіран.

* Дані отримано в рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких повідомляли про ефект терапії через 2 тижні.

Адаптовано за К.А. Krychtiuk et al., 2022.

ДОКАЗИ І ДОСВІД ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ХС ЛПНЩ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГКС НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ**Значне зниження рівня ХС ЛПНЩ після ГКС**

У дослідженні MIRACL, яке тривало чотири місяці, отримано переконливі докази того, що у хворих після ГКС застосування аторвастатину (80 мг/добу) порівняно з плацебо асоціювалося зі значним зменшенням рівня ХС ЛПНЩ. Це лікування було пов'язане зі зниженням ризику великих СС-подій (МАСЕ) на 16% (Schwartz et al., 2001).

Зокрема, у випробуванні PROVE-IT із середньою тривалістю два роки порівнювали використання аторвастатину (80 мг/добу) і правастатину (40 мг/добу). Таке застосування аторвастатину корелювало зі значно рідшими випадками МАСЕ (зниження ризику на 16%), причому клінічна користь стала очевидною вже через чотири місяці після рандомізації (Cannon et al., 2004).

Варто зауважити, що нещодавно також отримано дані стосовно зменшення ризику СС-подій після ГКС завдяки додаванню до статинів нестатинової ГЛТ.

Так, у випробуванні IMPROVE-IT порівнювали езетиміб (10 мг) і плацебо, кожен із яких додавали до симвастатину в дозуванні 40-80 мг/добу, протягом 10 днів після ГКС, де мали такі результати:

1. Переваги езетимібу виявляли вже після року лікування.
2. Зафіксовано значуще зниження відносного ризику МАСЕ на 6% через шість років (Cannon et al., 2015).

У дослідженні ODYSSEY OUTCOMES порівнювали застосування інгібітора PCSK9 алірокумабу і плацебо в пацієнтів через 1-12 міс. після ГКС із рівнем ХС ЛПНЩ >70 мг/дл (>1,8 ммоль/л) на тлі стабільної високоінтенсивної статинотерапії. Алірокумаб знижував ризик МАСЕ на 15%, при цьому ефективність була очевидною орієнтовно через рік (Schwartz et al., 2018). За даними дослідження FOURIER, лікування еволокумабом у пацієнтів з ІМ упродовж 12 міс. після рандомізації (n=5711), які мали високу частоту СС-ускладнень, було пов'язане із суттєвішим зниженням первинної комбінованої кінцевої точки на 19% проти 8% в осіб із віддаленим ІМ (n=16 609) (Gencer et al., 2020).

У межах відкритого розширеного випробування FOURIER із середнім періодом спостереження п'ять років понад 3 тис. хворих, які спочатку отримували плацебо, були переведені на еволокумаб і порівнювалися з аналогічною за розміром групою учасників, що продовжували приймати цей препарат. За отриманими даними, остання група мала на 20% нижчий рівень смертності від ССЗ, ІМ або інсульту, що свідчить про важливість раннього ефективного лікування (O'Donoghue et al., 2022).

Різке / раннє зниження рівня ХС ЛПНЩ після ГКС

Сьогодні доступні дані широкомасштабних досліджень, які підтверджують значне зниження рівня ХС ЛПНЩ на тлі ефективної ГЛТ після ГКС, але докази стосовно переваг різкого зменшення рівня ХС ЛПНЩ поки що обмежені. Так, у контрольованому плацебо дослідженні SECURE-PCI не продемонстровано клінічної користі застосування двох навантажувальних доз аторвастатину по 80 мг у хворих на ГКС із запланованим інвазивним лікуванням.

Однак у підгрупі пацієнтів, які перенесли ЧКВ (65%), частота МАСЕ значуще знизилась (на 28%), тоді як у групі без ЧКВ спостерігали тенденцію до зростання цього показника (Berwanger et al., 2018).

За даними національного реєстру США, що охоплюють 300 тис. пацієнтів, призначення статинів упродовж 24 год після ГКС пов'язане із суттєвим зниженням госпітальної летальності (Fonarow et al., 2005).

До того ж раннє застосування статинів асоційоване з меншою кількістю випадків таких небезпечних станів, як: кардіогенний шок; аритмії; зупинка та розрив серця.

Наприклад, обсерваційні дані підтверджують, що призначення статинів протягом 24 год після госпіталізації з приводу ГКС корелює зі зниженням частоти МАСЕ на 22% упродовж майже чотирьох років спостереження (Kimet et al., 2019).

Отже, дуже раннє ініціювання статинотерапії високої інтенсивності перед ЧКВ може бути корисним. Зокрема, початок приймання інгібіторів PCSK9 у стаціонарі забезпечує досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у більшості пацієнтів після ГКС у ранній і вразливій фазах. Проте необхідні додаткові дослідження, щоб визначити, чи спостерігатиметься надалі зменшення кількості СС-подій на тлі досягнутого зниження рівня ХС ЛПНЩ за допомогою інгібіторів PCSK9 на дуже ранній стадії після ГКС.

У великому обсерваційному дослідженні за участю 40 607 пацієнтів із нещодавно перенесеним ГКС оцінювали зв'язок між змінами рівня ХС ЛПНЩ під час зазначеної події та амбулаторного візиту через 6-10 тижнів і ризиком СС-наслідків.

Середній час спостереження становив 3,78 року. У пацієнтів, які після виписки з лікарні отримували високоінтенсивну статинотерапію і досягли >50% зниження рівня ХС ЛПНЩ, фіксували нижчу частоту всіх СС-подій порівняно з тими, хто приймав статини в нижчих дозах. Автори дійшли висновку, що суттєвіше раннє зменшення вмісту ХС ЛПНЩ та інтенсивніше лікування статинами після ІМ асоціювалося зі зниженим ризиком усіх СС-наслідків (Schubert et al., 2021).

В іншому дослідженні вивчали прихильність до статинотерапії та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у популяції хворих із високим СС-ризиком. Переважна більшість пацієнтів мали раніше серйозні СС-події (99,9%). За отриманими даними, дотримання режиму лікування через 3 і 6 міс. становило 61 і 55,14% відповідно. Висока прихильність до ГЛТ корелювала з майже втричі вищою ймовірністю досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (Guglielmi et al., 2017).

Такі висновки свідчать про важливість початку високоінтенсивної ГЛТ до виписки зі стаціонару для досягнення рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ.

Недосягнення цільових показників ліпідного профілю у клінічній практиці: перешкоди і шляхи розв'язання

У дослідженні EUROASPIRE V лише половині хворих було призначено високоінтенсивну ГЛТ (De Backer et al., 2019). Як зазначають дослідники, у нещодавньому випробуванні DA VINCI частка пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ССЗ і дуже високим СС-ризиком, які отримували високоінтенсивну терапію статинами в комбінації з езетимібом або інгібіторами PCSK9, становила 36,7; 9 і 1,2% відповідно (Ray et al., 2021).

Недосягнення цільових показників рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів після перенесеного ГКС може бути пов'язане з такими чинниками: призначення неадекватного лікування; терапевтична інерція; недотримання рекомендацій.

Адаптація ГЛТ відповідно до структурованого протоколу з урахуванням індивідуального СС-ризиків є важливою. Крім того, після виписки зі стаціонару обмежений доступ до програм кардіореабілітації і/або брак структурованого подальшого спостереження можуть спричинити затримку повторного оцінювання ліпідного профілю чи втрату отриманих раніше результатів, що обмежує можливості для досягнення оптимальної стратегії вторинної профілактики ГКС. Адже зниження ризику рецидивів у хворих після ГКС протягом усього життя значною мірою залежить від дотримання режиму лікування.

Отже, необхідне впровадження освітніх заходів, орієнтованих на лікарів та осіб, які доглядають пацієнтів після ГКС, із фокусом на доказових даних, рекомендаціях і ефективних стратегіях підвищення комплаєнсу лікування цих хворих. Клініцисти мають сприяти навчанню пацієнтів під час госпіталізації та подальшому спостереженню за їхнім станом завдяки ефективній комунікації та відповідним освітнім матеріалам (Bond et al., 2021).

СТРАТЕГІЇ ЕФЕКТИВНОГО ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ЛІПІДІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГКС

Адаптація ГЛТ після ГКС у гострій фазі

Усі пацієнти з ГКС мають застосовувати високоінтенсивну статинотерапію, яку бажано розпочинати до проведення коронарографії та отримання результатів ліпідної панелі (рисунок). Пацієнтам, які вже приймають статини, важливо продовжувати лікування безперервно або перейти на статини високої інтенсивності.

На додаток до високоінтенсивного лікування статинами доцільним є додавання езетимібу на ранній стадії ГКС незалежно від рівня ХС ЛПНЩ. Підтверджено хорошу переносимість і клінічну користь цього препарату в осіб після щойно перенесеного ГКС, зокрема зниження рівня ХС ЛПНЩ (Cannon et al., 2015).

Тож після виписки зі стаціонару пацієнтів після ГКС подальше застосування комбінації високоінтенсивної статинотерапії та езетимібу є доцільним (Ray et al., 2022). Власне, найбільшу користь такого раннього лікування отримують хворі з вихідним рівнем ХС ЛПНЩ >100 мг/дл (>5,6 ммоль/л), адже очікується, що використання лише статинів високої інтенсивності буде недостатньо для досягнення цільового рівня ЛПНЩ <55 мг/дл (<3 ммоль/л). Також варто зазначити, що початок лікування інгібіторами PCSK9 після перенесеного ГКС може бути корисним і безпечним.

У разі застосування цього терапевтичного підходу було виявлено високий показник досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, особливо в ранній фазі після гострого коронарного синдрому.

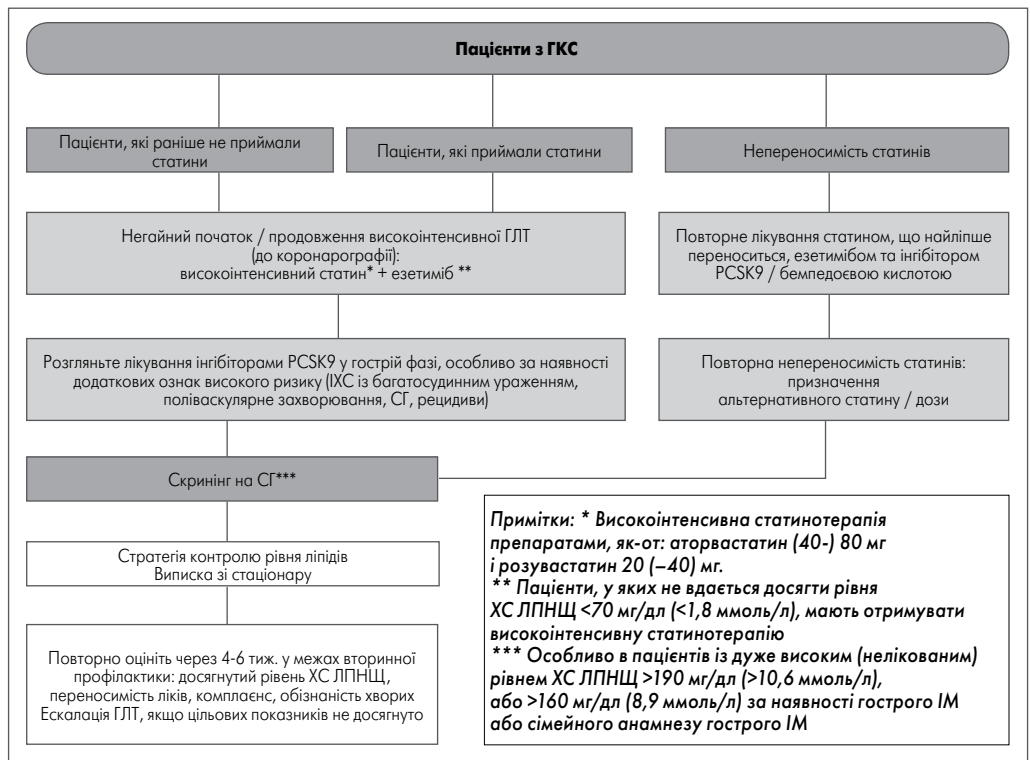


Рисунок. Алгоритм зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів після перенесеного ГКС

Адаптовано за К.А. Krychtiuk et al., 2022.

Потенційними кандидатами для лікування інгібіторами PCSK9 є пацієнти з додатковими чинниками ризику, як-от:

1. Ішемічна хвороба серця (ІХС) із багатосудинним ураженням.
2. Поліваскулярне захворювання.
3. СГ і значне підвищення рівня ХС ЛПНЩ (Jukema et al., 2019; Sabatine et al., 2018).

У цій популяції досягти цільових показників лише за допомогою традиційної терапії мало ймовірно. Крім того, усі хворим на ГКС, особливо з підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ і сімейним анамнезом гострого ІМ, необхідно виконати скринінг на потенційну СГ.

Отже, у пацієнтів із високою ймовірністю СГ і рівнем ХС ЛПНЩ >190 мг/дл ($>10,6$ ммоль/л) слід розглянути призначення потрібної терапії статинами високої інтенсивності, езетимібом та інгібітором PCSK9 (Tokgozoglu et al., 2021; Alings et al., 2020).

Непереносимість статинів

Оптимальний підхід до лікування пацієнтів після ГКС, особливо в гострій фазі, у разі підозри на непереносимість статинів ще не визначено (Stroes et al., 2015). За наявними даними досліджень, у деяких випадках м'язові симптоми, які спостерігали у хворих, виявилися ефектом ноцебо, і багато хто згодом відновив приймання статинів (Wood et al., 2020; Kristiansen et al., 2021).

У клінічній практиці для забезпечення ефективного зниження рівня ліпідів у критичній фазі доцільно розпочати лікування інгібітором PCSK9 у комбінації з езетимібом і паралельним повторним застосуванням статину. Слід зауважити, що попередня комбінована терапія езетимібом і бемпедоевою кислотою, призначення статинів і повторне оцінювання через 4-6 тиж. можуть бути доцільним лікувальним підходом за особливого клінічного сценарію.

Зокрема, у дослідженні CLEAR OUTCOMES, що наразі триває, за участю 14 тис. пацієнтів із ССЗ або високим ризиком їх розвитку, які не переносять статини, вивчають вплив бемпедоевої кислоти на серйозні СС-події. Тож для такої категорії хворих оптимальним варіантом може бути комбінована терапія (езетимібом, бемпедоевою кислотою та інгібітором PCSK9). У пацієнтів, які не досягають цільових показників ХС ЛПНЩ на тлі подвійної ГЛТ статинами високої інтенсивності та езетимібом, раціональним є додавання бемпедоевої кислоти, якщо інгібітори PCSK9 недоступні (Rubino et al., 2021).

ВИСНОВКИ

Пацієнти з ГКС мають підвищений ризик рецидивів, особливо на дуже ранній стадії. Упродовж останніх десятиліть описано чіткий зв'язок досягнутих рівнів ХС ЛПНЩ і СС-наслідків у ранній фазі після ГКС. Навіть якщо оцінювання рівня ХС ЛПНЩ та ескалацію терапії виконувати що 4-6 тиж., пацієнтові може знадобитися до трьох місяців для досягнення цільових показників, що збігається з періодом найвищого ризику повторних СС-подій.

Отже, в усіх пацієнтів із ГКС доцільно розглянути стратегію раннього та інтенсивного зниження рівня ХС ЛПНЩ на тлі лікування статинами і подвійну терапію статинами і езетимібом за замовчуванням. Використання інгібіторів PCSK-9 є новим дієвим підходом, особливо у хворих з ознаками високого ризику. У фокусі уваги систем охорони здоров'я мають бути виявлені перешкоди у щоденній клінічній практиці при веденні осіб із ГКС і лікувальних стратегій для забезпечення якісного подальшого догляду пацієнтів групи високого ризику.

*Підготувала **Олена Коробка***

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org*

Ведення пацієнтів із цукровим діабетом і серцевою недостатністю: консенсусна заява Корейської діабетичної асоціації і Корейського товариства серцевої недостатності

Цукровий діабет (ЦД) є основним чинником ризику розвитку серцевої недостатності (СН). Прогноз у разі СН у пацієнтів із ЦД гірший, ніж без захворювання ендокринної системи. Раннє діагностування та лікування СН в осіб із ЦД є важливими. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті Kyu-Sun Lee et al. «Evaluation and Management of Patients with Diabetes and Heart Failure: A Korean Diabetes Association and Korean Society of Heart Failure Consensus Statement» видання Diabetes Metab J (2023; 47:10-26), присвяченої сучасним критеріям діагностики та скринінгу СН, фармакологічним методам лікування пацієнтів із СН, а також впливу антидіабетичних препаратів на СН.

Серцева недостатність (СН) – це складний клінічний синдром з основними симптомами (як-от задишка, набряк гомілковостопних суглобів і втома) та/або ознаками (підвищений яремний венозний тиск, застійні явища в легенях, легеневі хрипи та периферичні набряки), спричиненими структурними або функціональними порушеннями серця, які призводять до зниження серцевого викиду та/або підвищення внутрішньосерцевого тиску. У світі поширеність СН та ЦД зростає зі старінням населення (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022; Bozkurt et al., 2021; Park et al., 2020).

За даними Інформаційного бюлетеня про діабет, опублікованого Корейською діабетичною асоціацією 2020 р., серед дорослих корейців віком ≥ 30 років 16,7% (19,2% у чоловіків і 14,3% у жінок) мали ЦД (Baе et al., 2022). Відомо, що поширеність СН серед дорослого населення промислово розвинених країн коливається від 1 до 3% (Savarese et al., 2022). Наприклад, у Кореї поширеність СН постійно зростає: 0,77% – 2002-го до 2,24% – 2018-го (Park et al., 2021). Така тенденція упродовж 2002-2018 рр. зберігається також за віком та статтю.

Зокрема, ожиріння та ЦД були визначені як важливі чинники ризику розвитку та несприятливого прогнозу СН (Jung et al., 2022).

В огляді представлено сучасні критерії діагностики та скринінгу СН, а також рекомендовані на сьогодні фармакологічні втручання у пацієнтів із СН. Крім того, проаналізовано вплив антидіабетичних препаратів на СН та лікування ЦД 2-го типу в пацієнтів із СН.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ І ПРОГНОЗ

Поширеність серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД

Серцева недостатність є поширеним супутнім захворюванням і фатальним ускладненням ЦД. Власне, поширеність СН коливається від 19 до 26% серед пацієнтів із ЦД (Ryden et al., 2000; Shindler et al., Kostis et al., 1996; Thrainsdottir et al., 2005). За даними Корейської національної служби медичного страхування – Національної вибіркової когорти за 2006-2015 рр., частота госпіталізації з приводу СН у корейській популяції із ЦД зросла із 72 до 146 і зі 124 до 161

на 10 тис. чоловіків і жінок відповідно (Park et al., 2021). Результати Фремінгемського дослідження серця продемонстрували підвищений ризик розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД, удвічі вищу частоту СН у чоловіків і в'ятеро вищу – у жінок із ЦД, ніж у відповідної за віком групи без діабету (Kannel et al., 1979).

У спостережних дослідженнях збільшення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) на 1% у хворих на ЦД 1-го типу пов'язане зі збільшенням ризику розвитку СН на 30%, а у хворих на ЦД 2-го типу – на 8%, незалежно від інших чинників ризику, як-от ожиріння, куріння, артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія та ішемічна хвороба серця (ІХС) (Lind et al., 2011; Stratton et al., 2000). Ці результати свідчать, що хронічна гіперглікемія є одним з основних чинників, що погіршує перебіг СН у пацієнтів із ЦД як 1-го, так і 2-го типу.

Поширеність ЦД у пацієнтів із серцевою недостатністю

Хоча через різні досліджувані популяції та джерела дані між епідеміологічними дослідженнями, присвяченими СН, є неоднорідними, поширеність ЦД серед пацієнтів із СН у Кореї становила від 20 до 36% (Park et al., 2020).

Поширеність коморбідного ЦД у пацієнтів із СН в Кореї протягом 2002-2018 рр. постійно зростала (Park et al., 2021).

За даними досліджень, виконаних у західних країнах, та реєстрів, пов'язаних із серцевою недостатністю, поширеність ЦД коливається від 25 до 45% (Yusuf et al., 1991; Zannad et al., 2011; McMurray et al., 2014; McMurray et al., 2019; Adams et al., 2005; Nieminen et al., 2006; Greenberg et al., 2007; MacDonald et al., 2008).

Діабетична кардіоміопатія

S. Rubler et al. (1972) припустили наявність у хворих на ЦД унікального типу кардіоміопатії, так званої діабетичної кардіоміопатії. Такі пацієнти мали застійну СН без ІХС, АГ, клапанних вад серця або алкоголізму. Цю концепцію було підтверджено в межах Фремінгемського дослідження серця, у якому зазначено, що за наявності ЦД СН виявляють частіше у 5 разів в жінок і в 2,4 раза – у чоловіків, незалежно від інших чинників ризику, як-от вік, ІХС та АГ (Rubler et al., 1972).

Багато епідеміологічних досліджень також підтвердили значно більшу поширеність шлуночкової дисфункції у пацієнтів із ЦД, незалежно від впливу відповідних змінних. За даними цих досліджень, Фонд Американського коледжу кардіології (ACC) та Європейське товариство кардіологів (ESC) описали діабетичну кардіоміопатію як клінічний стан серцевої дисфункції без атеросклеротичного ураження коронарних судин та АГ у пацієнтів із ЦД (Thrainsdottir et al., 2005; Kannel et al., 1979; Rubler et al., 1972; Yancy et al., 2013; Ryden et al., 2013).

Патофізіологія діабетичної кардіоміопатії є складна і не зовсім зрозумілою.

Для пояснення розвитку діабетичної кардіоміопатії було запропоновано кілька механізмів:

- Зміни мітохондріального окиснення жирних кислот.
- Порушення мітохондріальної обробки Ca²⁺.
- Серцева інсулінорезистентність, яка спричиняє порушення сигналізації субстрату інсулінового рецептора, фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) / протеїнкінази В (Akt) та наступних шляхів.
- Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).
- Кардіальна автономна нейропатія.
- Мікросудинна дисфункція.
- Запальні шляхи, що призводять до фіброзу, жорсткості та гіпертрофії міокарда (Murtaza et al., 2019; Lee et al., 2021).

Клінічні ознаки діабетичної кардіоміопатії прогресують від безсимптомної діастолічної дисфункції до систолічної дисфункції та симптоматичної СН. Для впливу на патофізіологію діабетичної кардіоміопатії розробляють багато нових потенційних методів лікування, зокрема застосування антиоксидантів, коензиму Q10, гамма-інгібіторів РІЗК, терапію на основі міРНК та лікування стовбуровими клітинами (Kenny et al., 2019).

Прогноз щодо ЦД у пацієнтів із серцевою недостатністю

Порівняно з особами без діабету пацієнти із СН і ЦД мають гірші клінічні результати (як-от смертність, госпіталізація та якість життя) (Dunlay et al., 2019; Fujita et al., 2012; Yap et al., 2019).

Часто ЦД у пацієнтів із СН асоціюється з більшим у 1,6-2 рази відносним ризиком серцево-судинної (СС) смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності, порівняно з тими, хто не має діабету, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (Kristensen et al., 2017; MacDonald et al., 2008).

ОЦІНЮВАННЯ І ДІАГНОСТУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Скринінг і діагностика серцевої недостатності

У пацієнтів із ЦД часто СН виявляється першою серцево-судинною подією (Birkeland et al., 2020). Тому важливо оцінювати СН у симптоматичних пацієнтів із ЦД. Найпоширенішими типовими симптомами є задишка з ортопноє, втома та набряки ніг або кісточок.

Для оцінювання СН у симптоматичних пацієнтів із ЦД необхідний детальний аналіз даних анамнезу та фізикального обстеження. Однак симптоми та ознаки не є достатньо точними для встановлення діагнозу СН (Oudejans et al., 2011; Kelder et al., 2011).

Крім встановлення симптомів і клінічних ознак, важливим етапом діагностування СН є виконання електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентгенографії органів грудної клітки та початкових лабораторних тестів. ЕКГ надає важливу інформацію щодо аритмії, серцевого ритму, морфології та тривалості комплексу QRS та ішемічних ознак, як-от підйом або зниження сегмента ST.

Зокрема, завдяки рентгенографії органів грудної клітки можливо отримати інформацію про кардіомегалію, застій у легенях та інші легеневі захворювання, які можуть спричинити утруднене дихання.

Первинні лабораторні тести передбачають загальний аналіз крові (ЗАК), сечі, визначення вмісту в крові електролітів, креатиніну, глюкози, ліпідного профілю натще, функції печінки, профілю заліза та функції щитоподібної залози. До цих лабораторних тестів слід додати визначення тропоніну-I, оскільки воно є корисним для виявлення гострого коронарного синдрому.

Визначення рівнів натрійуретичних пептидів (NP); натріуретичного пептиду типу В (BNP) або N-термінального натрійуретичного пептиду типу проВ (NT-proBNP) рекомендовано як початковий діагностичний тест у пацієнтів із симптомами, що вказують на СН, якщо такі доступні.

Підвищення концентрації NP у плазмі (хронічна СН: BNP \geq 35 пг/мл або NT-proBNP \geq 125 пг/мл; гостра СН: BNP \geq 100 пг/мл, NT-proBNP \geq 300 пг/мл) підтверджує діагноз СН. Трансторакальну ехокардіографію (ТТЕхоКГ) рекомендовано як початковий діагностичний тест для оцінювання структури та функції серця після збору повного анамнезу хвороби, фізикального обстеження та лабораторних тестів, зокрема визначення рівнів NP. Вимірювання ФВЛШ є фундаментальним кроком у класифікації СН та виборі фармакологічної та апаратної терапії на підставі доказових даних (табл. 1).

Для встановлення діагнозу СН, окрім ФВЛШ, потрібні дані, які можуть свідчити про підвищене наповнення ЛШ (наприклад, визначення гемодинаміки за допомогою інвазивного тесту

Таблиця 1. Класифікація СН

Діагностичні критерії	СНЗФВ	СНПЗФВ	СННФВ
1	Симптоми ± ознаки ^а	Симптоми ± ознаки ^а	Симптоми ± ознаки ^а
2	ФВЛШ ≤40%	ФВЛШ 41-49%	ФВЛШ ≥50%
3			Підвищення рівня NP Об'єктивні ознаки структурних та/або функціональних порушень серця, що відповідають наявності діастолічної дисфункції ЛШ/або підвищеному тиску наповнення ЛШ

*Примітки: СГЗФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; СННФВ – серцева недостатність із помірно зниженою фракцією викиду; СННФВ – серцева недостатність із нормальною фракцією викиду.
^а Ознак СН на ранній стадії може не бути та/або бути неспецифічними (особливо в разі СННФВ) і/або в пацієнтів, які приймали оптимальне медикаментозне лікування, зокрема діуретики.*

або дослідження діастолічної функції за допомогою візуалізаційних методів, визначення рівнів NP за допомогою неінвазивного тесту).

СН є імовірнішою у пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі, АГ, ІХС, фібриляцією передсердь, у разі зловживання алкоголем, наявності хронічних захворювань нирок, проведення кардіотоксичної хіміотерапії, а також у тих, у кого в сімейному анамнезі є випадки кардіоміопатії або раптової смерті (McDonagh et al., 2021).

У таблиці 2 узагальнено початкові тести для скринінгу та діагностики СН, рекомендовані для обстеження пацієнтів із підозрою на СН.

Як зазначають дослідники, найчастішою причиною і чинником, пов'язаним із розвитком серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД, є ІХС (Lee et al., 2022).

Таблиця 2. Початкові тести для скринінгу та діагностики СН

Діагностичне дослідження	Рекомендації
BNP або NT-proBNP	Рекомендовано як початковий діагностичний тест у пацієнтів із симптомами та ознаками, що наводять на думку про СН, щоб виключити діагноз СН. Граничне значення: BNP ≥35 (нг/мл) або NT-proBNP ≥125 пг/мл ^а
ЕКГ	Може виявити такі аномалії, як підйом сегмента ST, депресія ST, фібриляція передсердь, зміни зубця Q, гіпертрофія ЛШ, і розширений комплекс QRS (наприклад, блокада лівої ніжки пучка Гіса), що підвищує ймовірність діагнозу СН
Рентгенографія органів грудної клітки	Рекомендовано для оцінювання наявності чи відсутності легеневого застою та кардіомегалії у пацієнтів із підозрою на СН
ЕхоКГ	Визначення ФВЛШ, розмірів камери, товщини стінки, місцевих порушень руху стінки, функції клапанів, функції ПШ, виявлення легеневої гіпертензії та встановлення параметрів діастолічної функції
Стандартні аналізи крові	ЗАК, сироватковий рівень сечовини, електроліти, креатинін, тести на функцію щитоподібної залози та печінки, рівень глюкози натще, HbA1c, ліпіди та залізо,стани (TSAT і феритин)

*Примітки: ПШ – правий шлуночок; ЗАК – загальний аналіз крові; TSAT – насичення трансферину.
^аГраничні значення можуть мати нижчу специфічність, особливо в літніх пацієнтів або із фібриляцією передсердь (ФП) або хронічною хворобою нирок (ХХН). Як правило, для діагностування СН у цих пацієнтів рекомендовано вищі граничні значення.*

До того ж ЦД належить до чинників ризику розвитку ІХС. Однак хворі на ЦД частіше скаржаться на атиповий біль у грудях або можуть не мати симптомів, навіть за обширної ІХС (так звана «тиха ішемія»).

Тому в пацієнтів із ЦД і типовими, атиповими серцевими симптомами або порушеннями на ЕКГ у стані спокою навіть без симптомів для оцінювання ішемії міокарда слід розглянути доцільність виконання коронарної комп'ютерної томографії-ангіографії або функціональних навантажувальних тестів (ЕКГ із фізичним навантаженням, стрес-ехокардіографії, однофотонної емісійної комп'ютерної томографії [КТ] та позитронно-емісійної томографії).

Крім того, інвазивну коронарну ангіографію рекомендовано пацієнтам зі стенокардією або із СН зі зниженою фракцією викиду (СНЗФВ) і з проміжною та високою дотестовою ймовірністю ІХС та наявністю ішемії за результатами неінвазивних стресових тестів (McDonagh et al., 2021; Knuuti et al., 2020; Sharma et al., 2019).

Діагностичний алгоритм для пацієнтів із наявністю симптомів у разі підозри на СН і ЦД наведено на рисунку 1 (Korean Society of Heart Failure, 2022).

Пацієнти із ЦД у групі ризику розвитку СН або пре-СН

Патофізіологічні чинники, пов'язані із ЦД, як-от інсулінорезистентність, оксидативний стрес і запалення, можуть провокувати розвиток структурних захворювань серця та СН через системні міокардіальні та клітинні механізми (Marwick et al., 2018).

Навіть якщо пацієнти із ЦД наразі не мають симптомів, пов'язаних із СН, важливо розпізнати тих осіб із ЦД, у яких імовірний ризик розвитку СН; терапевтичні стратегії профілактики СН у них також є важливими. У клінічних настановах щодо СН виокремлюють групу ризику розвитку серцевої недостатності (стадія А) та пре-СН (стадія В) (Heidenreich et al., 2022).

За нещодавно прийнятою консенсусною заявою щодо універсального визначення та класифікації СН, пацієнти із ЦД належать до стадії А (Bozkurt et al., 2021). Власне, навіть якщо пацієнти із ЦД не мають симптомів або ознак СН, вони належать до стадії В за наявності будь-яких ознак субклінічних порушень.

АЛГОРИТМИ ЛІКУВАННЯ СН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД, ІЗ ФОКУСОМ НА ЛІКУВАННЯ ЗА КЛІНІЧНИМИ ПРАКТИЧНИМИ НАСТАНОВАМИ

Пацієнти з ризиком розвитку серцевої недостатності

Основною метою лікування пацієнтів із ризиком розвитку СН є запобігання розвитку порушення структури та функції серця.

За нещодавніми настановами, для первинної профілактики СН рекомендовано:

1. У пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію, артеріальний тиск (АТ) (>130/80 мм рт. ст.) контролювати за допомогою медикаментозної терапії згідно з рекомендаціями для запобігання симптоматичній СН (GDMT).

2. У пацієнтів із ЦД 2-го типу та наявною СС-хворобою або високим СС-ризиком використовувати інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) для запобігання госпіталізації через СН (Yap et al., 2019; Kristensen et al., 2017; Birkeland et al., 2020; Oudejans et al., 2011; Kelder et al., 2011; Wettersten, 2021; Lee, 2022; American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care, 2022; Knuuti et al., 2019; ESC, 2020; Sharma et al., 2019; Marwick et al., 2018; Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017).

3. Вести здоровий спосіб життя – це раціональне та ефективне використання власних життєвих ресурсів, яке передбачає регулярну фізичну активність, підтримання ваги у межах норми, здоровий харчовий режим та уникнення куріння, що є корисним для зниження ризику розвитку СН у майбутньому (Heidenreich et al., 2022).

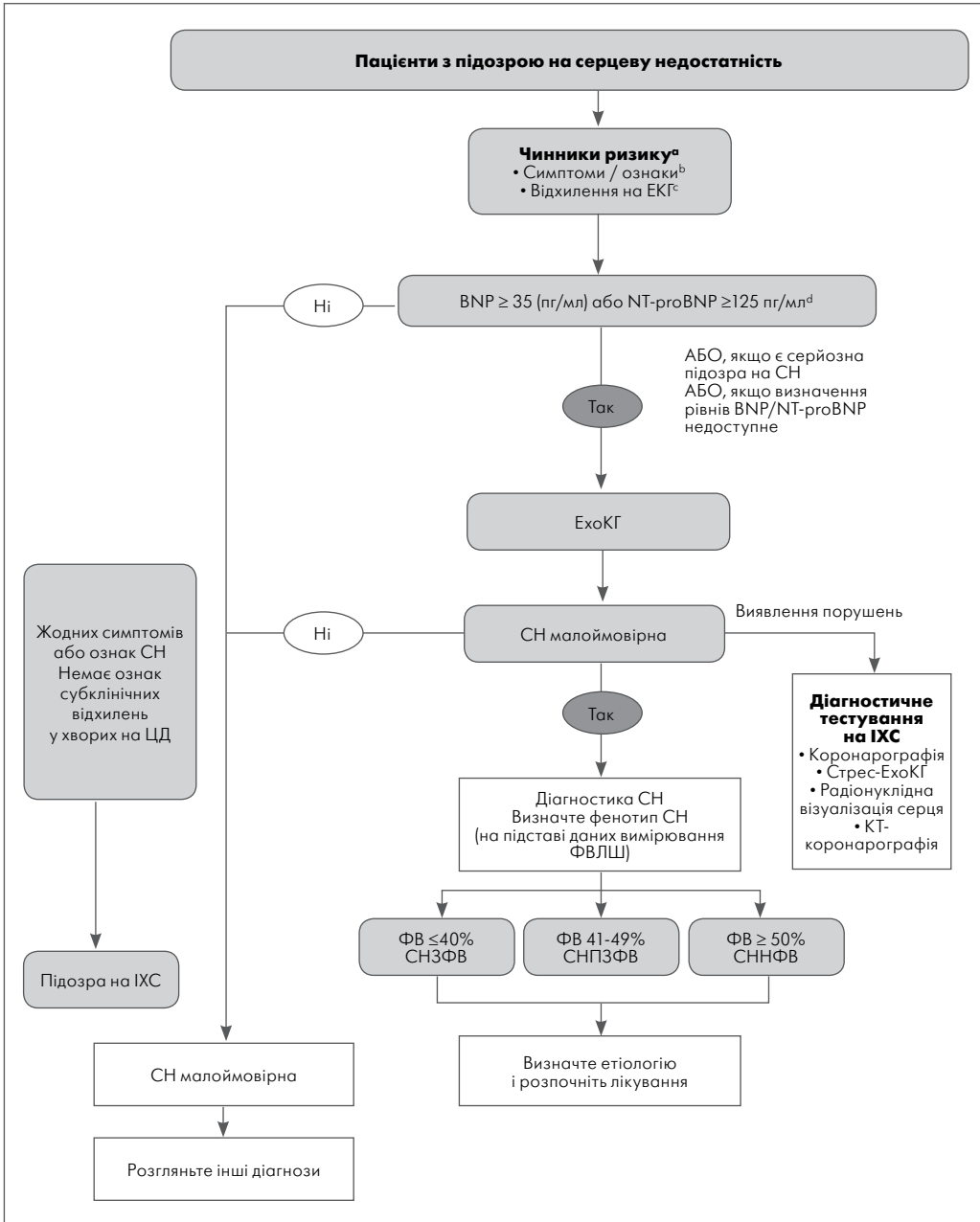


Рис. 1. Діагностичний алгоритм для пацієнтів із підозрою на хронічну СН

Примітки: ^аЧинниками ризику СН є ІХС, ЦД, дисліпідемія, АГ, опромінення грудної клітки, кардіотоксичні препарати, інфекції, надмірне споживання алкоголю, ожиріння та куріння;

^бТиповими симптомами СН є ортопноє, пароксизмальна нічна задишка, знижена толерантність до фізичного навантаження, втота, виснаженість та набряк кісточок; ^сВідхилення на ЕКГ охоплюють ФП, Q-хвилі, гіпертрофію ЛШ та розширений QRS-комплекс, що збільшує ймовірність діагнозу СН та може також вказувати на необхідну терапію; ^дЗначення для діагностики гострої СН [BNP ≥ 100 пг/мл, NT-proBNP ≥ 300 пг/мл] та значення NT-proBNP для підтвердження діагнозу гострої СН (залежно від віку поріг; >450 пг/мл у віці <55 років, >900 пг/мл у віці від 55 до 75 років і >1,800 пг/мл у віці >75 років).

Адаптовано за Korean Society of Heart Failure, 2022.

Пацієнти із СНЗФВ

Загальні принципи фармакотерапії

У недавніх рекомендаціях із лікування СН наведено класи медикаментів згідно з рекомендаціями GDMT, зокрема інгібітори РААС (інгібітори рецепторів ангіотензину-неприлізину (ІРАН), інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатор рецептора ангіотензину II (БРА), бета-блокатори, антагоніст мінералокортикостероїдного рецептора (АМКР) та іНЗКТГ-2 як перша лінія терапії для зниження кардіоваскулярної смертності та госпіталізації у пацієнтів із СНЗФВ та симптомами II-III класів за класифікацією Нью-Йоркського серцевого товариства (NYHA) (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022).

Чотирикомпонентна терапія за допомогою ІРАН, бета-блокатори на підставі доказів, МКР та іНЗКТГ-2 може знизити ризик смерті на 73% упродовж 2 років (Greene et al., 2021). Однак досягнення цільових доз кожного класу препаратів перед початком лікування наступним засобом може тривати >6 міс. Крім того, як зазначають дослідники, кожен із цих основних препаратів зменшує рівень захворюваності та смертності протягом 30 днів після початку лікування (Lam et al., 2020).

Для отримання ранньої клінічної користі кожної окремої терапії запропоновано стратегії для початку та титрування комплексної хворобомодифікуювальної терапії (Neal et al., 2017; McMurray et al., 2021).

За даними рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), відсоток пацієнтів із ЦД варіює від 20% до майже 50% (Shaw et al., 2020; Packer et al., 2020). Проте користь GDMT у пацієнтів із СНЗФВ спостерігали як у пацієнтів із ЦД, так і без діабету.

Алгоритм стратегії лікування пацієнтів із СНЗФВ наведено на рисунку 2, зокрема рекомендовано порядок дій для здійснення відповідної терапії та застосування приладів, які допоможуть досягти поставленої мети.

Рекомендовані дози засобів, що модифікують захворювання, а також протипоказання або обережний підхід до призначення цих препаратів у пацієнтів із СНЗФВ узагальнено в таблиці 3.

ІРАН

Сакубітрил / валсартан значно знижує частоту госпіталізації через загострення СН, СС-смерті та рівень загальної смертності в пацієнтів із СНЗФВ порівняно з еналаприлом (McMurray et al., 2014). ІРАН також зменшує частоту СС-смерті або госпіталізацію через загострення СН у госпіталізованих пацієнтів із гострою декомпенсованою СН або із СНЗФВ, які раніше не отримували іАПФ (Velazquez et al., 2019; Wachter et al., 2019).

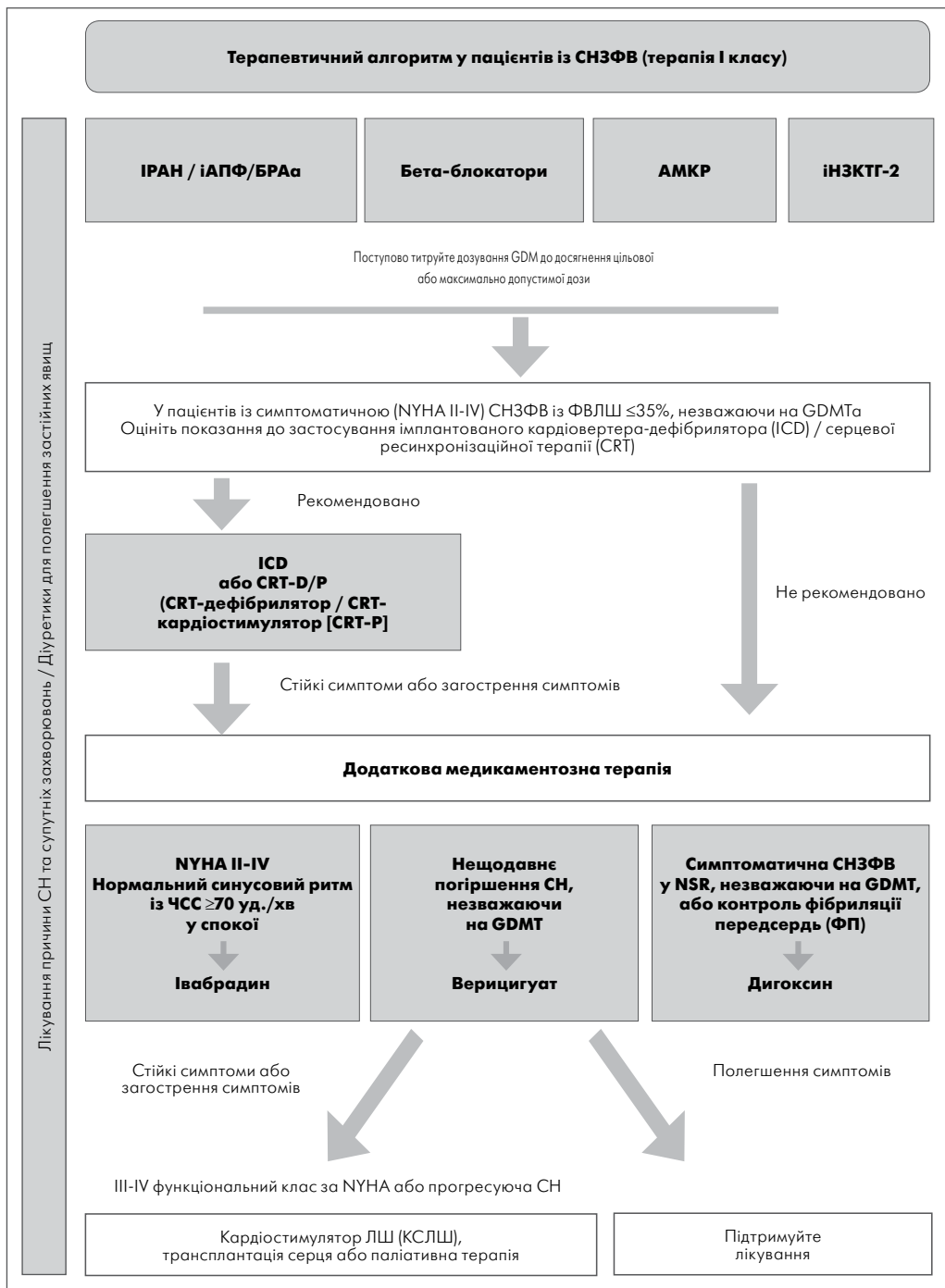
Останні дані свідчать, що ІРАН може зменшити потребу в діуретиках у пацієнтів із СНЗФВ і сприяє зворотному ремодельованню серця та поліпшенню результатів лікування (Kerr et al., 2021; Park et al., 2022).

Згідно з цими результатами рекомендовано застосовувати ІРАН у симптоматичних пацієнтів із СНЗФВ для зниження ризику госпіталізації через загострення СН та смерті. Також ІРАН рекомендовано як заміну іАПФ або БРА в пацієнтів із СНЗФВ для зниження ризику госпіталізації через загострення СН та смерті (якщо пацієнти не переносять іАПФ або БРА).

іАПФ / БРА

іАПФ рекомендовано всім пацієнтам із СНЗФВ, якщо немає протипоказань або непереносимості, для зниження ризику госпіталізації та смерті від СН. Для поліпшення клінічних результатів дозу іАПФ слід підвищувати до рекомендованої максимально переносимої.

БРА рекомендовано як заміну іАПФ або ІРАН у пацієнтів із СНЗФВ для зниження ризику госпіталізації та смерті від СН (якщо пацієнти не переносять іАПФ або ІРАН).



Лікування причини СН та супутніх захворювань / Діуретики для полегшення застійних явищ

Рис. 2. Терапевтичний алгоритм для пацієнтів із СНЗФВ

Примітки: GDM – рекомендований настановою препарат; NYHA – Нью-Йоркська кардіологічна асоціація; GDMT – медикаментозна лікування згідно з рекомендаціями. *БРА рекомендовано як замітник, якщо пацієнти не переносять іАПФ або ІРАН. Адаптовано за Korean Society of Heart Failure, 2022.

Таблиця 3. Доказові дози препаратів, що модифікують захворювання, у пацієнтів із СНЗФВ

Препарат	Початкове дозування	Цільове дозування
ІАПФ		
Каптоприл	6,25 мг тричі на добу	50 мг тричі на добу
Еналаприл	2,5 мг двічі на добу	10–20 мг двічі на добу
Лізиноприл	2,5–5 мг раз на добу	20–35 мг раз на добу
Раміприл	2,5 мг двічі на добу	5 мг двічі на добу
Трандолаприл	0,5 мг раз на добу	4 мг раз на добу
ІРАН^а		
Сакубітрил/Валсартан	49/51 мг двічі на добу	97/103 мг двічі на добу
Бета-блокатори		
Бісопролол	1,25 мг раз на добу	10 мг раз на добу
Карведилол	3,125 мг двічі на добу	25 мг двічі на добу
Метопролол	12,5–25 мг раз на добу	200 мг раз на добу
Небіволлол	1,25 мг раз на добу	10 мг раз на добу
АМКР		
Еплеренон	25 мг раз на добу	50 мг раз на добу
Спіронолактон - б	25 мг раз на добу	50 мг раз на добу
іНЗКГ-2		
Дапагліфлозин	10 мг раз на добу	10 мг раз на добу
Емпагліфлозин	10 мг раз на добу	10 мг раз на добу
БРА		
Кандесартан	4 мг раз на добу	32 мг раз на добу
Лозартан	50 мг раз на добу	150 мг раз на добу
Валсартан	40 мг двічі на добу	160 мг двічі на добу
Інші молекули		
Івабрадин	5 мг двічі на добу	7,5 мг двічі на добу
Верцигуат	2,5 мг раз на добу	10 мг раз на добу
Дигоксин	62,5 мкг раз на добу	250 мкг раз на добу
<i>Примітки: ^аСакубітрил / валсартан можна призначати в нижчій початковій дозі 24/26 мг двічі на добу в пацієнтів з історією симптоматичної гіпотензії, ^бСпіронолактон призначають у початковій дозі 12,5 мг пацієнтам із порушенням ниркової функції або гіперкаліємією.</i>		

Як зазначають дослідники, лише три БРА (валсартан, кандесартан та лозартан) продемонстрували користь щодо зниження частоти госпіталізації через загострення СН або смерті у великих РКД (Cohn et al., 2001; Pfeffer et al., 2003; Granger et al., 2003; Konstam et al., 2009).

Бета-блокатори

Бета-блокатори рекомендовано всім пацієнтам із СНЗФВ для зниження ризику госпіталізації через загострення СН, редукції симптомів і запобігання смерті.

Приймання бета-блокатори необхідно починати за стабільного клінічного стану пацієнта із низької дози, поступово підвищуючи її до максимально переносимої. Зокрема, доведено користь трьох бета-блокаторів (бісопролол, карведилол і метопролол-сукцинат із контрольованим /

продовжувати вивільненням) щодо зниження частоти госпіталізації через загострення СН та смертності в пацієнтів із СНЗФВ (CIBIS-II, 1999; Packer et al., 2001; Hjalmarson et al., 2000).

АМКР

АМКР рекомендовано всім пацієнтам із СНЗФВ для зниження ризику госпіталізації та смерті від СН (Pitt et al., 2022). Для поліпшення клінічних результатів, дозування АМКР слід підвищувати до максимально переносимого рекомендованого. Пацієнтам із ризиком розвитку порушення функції нирок або гіперкаліємії під час лікування АМКР необхідно ретельно контролювати рівень калію та функцію нирок.

ІНЗКТГ-2

Дапагліфлозин та емпагліфлозин зменшують ризик СС-смерті або госпіталізації через загострення СН приблизно на 26 і 25% відповідно у пацієнтів із симптоматичною стабільною СНЗФВ (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020; Braunwald et al., 2022). Крім того, емпагліфлозин може знижувати потребу в діуретиках у пацієнтів з амбулаторною СН (Kim et al., 2022).

Для отримання користі ІНЗКТГ-2 для серцево-судинної системи, дапагліфлозин та емпагліфлозин рекомендовано пацієнтам із СНЗФВ із метою зниження ризику госпіталізації через загострення СН та смерті, незалежно від наявності ЦД.

Пацієнти із поліпшеною ФВ

Попри обмежену кількість даних щодо ведення пацієнтів із СН із поліпшеною ФВ (попередня ФВЛШ $\leq 40\%$, збільшення ФВЛШ на 10 пунктів проти базового рівня і під час другого визначення ФВЛШ $>40\%$), дослідження щодо скасування терапії у пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією, у яких відновилася функція ЛШ, продемонструвало високий ризик рецидиву СН (44%) упродовж 6 міс. (Halliday et al., 2019). Щоб запобігти рецидиву СН і дисфункції ЛШ, рекомендовано продовжувати GDMT (навіть у пацієнтів без симптомів).

Пацієнти із СНПЗФВ і СННФВ

Попри велику кількість досліджень у пацієнтів із СННФВ та СНПЗФВ, зокрема значної кількості пацієнтів із ЦД, немає прямих доказів, що поточна терапія знижує СС-показники, окрім ІНЗКТГ-2. Два масштабні дослідження, EMPEROR-preserved і DELIVER, вивчали вплив ІНЗКТГ-2 на серцево-судинні показники в пацієнтів із СННФВ і СНПЗФВ. Результати цих досліджень засвідчили, що ІНЗКТГ-2 (емпагліфлозин, дапагліфлозин) значно знижують ризик СС-смерті або госпіталізації через загострення СН незалежно від наявності ЦД (Anker et al., 2021; Solomon et al., 2022).

За даними попередніх метааналізів кількох клінічних випробувань із використанням ІНЗКТГ-2 підтверджено їхній значний вплив на зниження ризику СС-смерті та госпіталізації через загострення СН незалежно від ФВЛШ (Jhund et al., 2022; Vaduganathan et al., 2022).

Отже, ІНЗКТГ-2 стануть основою терапії для зниження серцево-судинної смерті та частоти госпіталізації через загострення СН у широкому колі пацієнтів із СН, незалежно від наявності ЦД або ФВЛШ.

Крім того, для зниження симптомів застою в цих пацієнтів рекомендовано діуретики. Зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням та збільшення фізичної активності можуть додатково поліпшити стан здоров'я та фізичну працездатність, тож мають бути розглянуті у цій популяції. Важливо вчасно виявляти та звертати увагу під час лікування на основні чинники ризику, причину та супутні хвороби, як-от АГ, ІХС та анемія, якщо вони є. Зважаючи на постійний розвиток медичної науки та клінічних досліджень, рекомендації щодо лікування СН із часом можуть змінюватись.

Рекомендовано консультуватися з кваліфікованим кардіологом або лікарем для отримання актуальної інформації та індивідуального підходу до лікування.

НАГЛЯД ТА КОНТРОЛЬ

Пацієнти із хронічною СН, навіть якщо їхні симптоми добре контрольовані і стабільні, потребують постійного нагляду для забезпечення продовження оптимальної терапії та виявлення безсимптомного прогресування СН. Рекомендовано виконувати контрольне обстеження не рідше ніж через 6 міс. для оцінювання симптомів, частоти і ритму серцевих скорочень, АТ, ЗАК, рівня електролітів та функції нирок. Рекомендовано виконувати ТТЕхоКГ через 3-6 міс. після оптимізації загальної лікувальної програми в пацієнтів із СНЗФВ, щоб визначити потребу в призначенні нових фармакологічних засобів та імплантації пристроїв.

Крім того, ТЕхоКГ слід повторити в пацієнтів із загостренням СН. Хоча визначення рівнів BNP або NT-proBNP надає прогностичну інформацію, рутинний моніторинг цих показників для коригування загальної лікувальної програми в пацієнтів із СН не рекомендовано (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022).

КОЛИ ЗВЕРТАТИСЯ ДО КАРДІОЛОГА В РАЗІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Як зазначають автори настанов, своєчасне і належне скерування до лікаря-кардіолога окремих пацієнтів із СН є дуже важливим для оцінювання вперше виявленої цієї патології та оптимізації стратегій лікування для запобігання її прогресуванню.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЦД У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІНЗКТГ-2

ІНЗКТГ-2 знижують рівень глюкози в крові завдяки інгібуванню резорбції глюкози в проксимальних каналцях нирок у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Клінічні дослідження, що оцінювали СС-результати використання ІНЗКТГ-2, підтвердили, що ці препарати знижують ризик госпіталізації через СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу (Marwick et al., 2018; Zinman et al., 2015; Wiviott et al., 2019). За даними останніх досліджень, ІНЗКТГ-2 мають корисні ефекти на СН у пацієнтів без діабету.

У дослідженні DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure) вивчали вплив дапагліфлозину на ризик загострення СН або смерті від СС-причин у пацієнтів із СН II-IV класу за NYHA та ФВ $\leq 40\%$ (McMurray et al., 2019).

Після медіанного періоду (18,2 міс.), лікування дапагліфлозином знижувало ризик госпіталізації через СН або СС-смерть на 26% (відношення ризику [HR] 0,74; 95% довірчий інтервал [CI] 0,65-0,85).

Корисні ефекти дапагліфлозину були подібними як у пацієнтів із ЦД, так і без. Ці результати підтверджено у дослідженні EMPEROR-Reduced (EMPAgliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction) (Packer et al., 2020). Упродовж медіанного періоду спостереження 16 міс. первинні показники, як-от смерть від СС-причин та госпіталізація через СН, зменшилися на 25% у групі, що отримувала емпагліфлозин (HR0,75; 95% CI 0,65-0,86).

Ці ефекти фіксували незалежно від наявності ЦД. У ретроспективному спостережному дослідженні з використанням бази даних Національного страхового сервісу в Кореї було встановлено, що призначення ІНЗКТГ-2 пов'язане з меншим ризиком розвитку СН, порівняно з призначенням інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) або сульфонілсечовини як засобів додаткової терапії до метформіну в пацієнтів із ЦД 2-го типу в Кореї (Jeon et al., 2021).

За цими результатами, іНЗКТГ-2 рекомендовано як препарати першої лінії для зниження рівня глюкози в крові у пацієнтів із ЦД 2-го типу із СН, незалежно від рівня HbA1c. ІНЗКТГ-2 спричиняють осмотичний діурез, збільшуючи виділення глюкози із сечею та зумовлюючи підвищену схильність пацієнтів до втрати рідини та постуральної гіпотензії, особливо у літніх пацієнтів або тих, хто приймає діуретики.

Втрата рідини, спричинена іНЗКТГ-2, може призвести до порушення функції нирок. У клінічних випадках повідомляли про гостре ураження нирок у пацієнтів, які отримують іНЗКТГ-2. Слід оцінювати ступінь гідратації, а також під час лікування іНЗКТГ-2 забезпечити достатнє вживання води. ІНЗКТГ-2 збільшують ризик розвитку інфекцій сечовивідних шляхів та генітальних інфекцій, особливо у жінок. Тому необхідно вчасно виявляти ознаки та симптоми цих інфекцій та лікувати.

Зокрема, описано кетоацидоз з еуглікемією або помірно підвищеним рівнем глюкози в крові (<250 мг/дл) у пацієнтів, які отримували іНЗКТГ-2 (Donnan et al., 2019). За тривалого голодування через гостре захворювання або перед запланованою хірургічною операцією лікування іНЗКТГ=2 слід припинити для уникнення можливого ризику розвитку діабетичного кетоацидозу.

Метформін

Хоча метформін раніше вважали протипоказаним пацієнтам із СН через потенційний ризик розвитку лактацидозу, останні аналізи свідчать, що метформін має корисні ефекти в пацієнтів із ЦД і СН, поліпшуючи чутливість до інсуліну. У метааналізі дев'яти когортних досліджень терапія метформіном була пов'язана зі зниженням загальної смертності порівняно з будь-якою іншою антидіабетичною терапією: 23% проти 37% (відношення шансів [OR] 0,80; 95% довірчий інтервал [CI] 0,73-0,88) у пацієнтів із ЦД і СН (Eurich et al., 2013).

У дослідженні метформін не асоціювався зі збільшеним ризиком розвитку метаболічного ацидозу. Більшість доказів підтверджує безпеку метформіну в пацієнтів із ЦД і СН. Однак слід припинити його застосування у пацієнтів із гострою декомпенсованою СН, сепсисом або гіпоперфузією для уникнення розвитку лактоацидозу.

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АРГПП-1) є ефективними для контролю глікемії та зниження ваги. У дослідженнях із вивчення СС-результатів при застосуванні АРГПП-1 деякі з них демонстрували користь щодо СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Результати дослідження LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) продемонстрували значне зниження комбінованого показника смерті від СС-причин, нефатального інфаркту міокарда або нефатального інсульту в пацієнтів із ЦД 2-го типу з підвищеним СС-ризиком (Marso et al., 2016).

У дослідженні SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) застосування семаглутиду знизило ризик виникнення серйозних серцево-судинних подій на 24% (Marso et al., 2016).

У дослідженні REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) дулаглутид також пов'язували зі зниженням ризику СС-подій на 12% (Gerstein et al., 2019).

Однак ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності, який оцінювали як вторинний показник у цих дослідженнях, не вирізнився між групами лікування та контролю. У метааналізі восьми РКД АРГПП-1 знизив ризик госпіталізації з приводу СН на 10% (HR0,90; 95% CI 0,83-0,98) (Giugliano et al., 2021).

Ба більше, у дослідженні FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment) за участю 300 осіб із СН (III-IV класи за NYHA) із ЦД 2-го типу, ліраглутид не мав впливу

на клінічну стабільність після госпіталізації або на частоту повторної госпіталізації з приводу СН (Margulies et al., 2016). Отже, АРГПП-1 можуть бути безпечними для застосування у пацієнтів із СН, хоча не демонструють позитивного ефекту.

Похідні сульфонілсечовини

Хоча деякі спостережні дослідження, у яких порівнювали похідні сульфонілсечовини з іншими антидіабетичними препаратами, вказують на слабкий зв'язок між прийманням зазначених препаратів і ризиком серцево-судинних подій, результати РКД свідчать про нейтральний їх вплив на ризик СС-подій. Так, у дослідженні CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) лінагліптин не погіршив безпеку з боку серцево-судинної системи порівняно з плацебо в пацієнтів із СС-захворюваннями (UKPDS Group, 1998).

У дослідженні SOLID (Sulfonylurea Compared to Insulin for Glycemic Control in Type 2 Diabetes) глібенкламід не був пов'язаний зі збільшенням ризику СС-подій порівняно з інсуліном (Rados et al., 2016).

Проте необхідно брати до уваги, що похідні сульфонілсечовини можуть призводити до гіпоглікемії, особливо в пацієнтів зі зниженою нирковою функцією, і це може бути небезпечним для осіб із СС-захворюваннями. Загалом під час вибору антидіабетичного препарату в осіб із СС-захворюваннями важливо враховувати індивідуальні особливості, клінічний стан та поточне лікування. Призначення лікарських засобів має здійснювати лікар, зважаючи на вказані чинники та забезпечуючи безпеку й ефективність такого втручання.

Гіазолідиндіони

Гіазолідиндіони (ГЗД) можуть спричиняти затримку рідини та збільшення ваги, а також підвищувати ризик розвитку СН.

У дослідженні RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) виявлено підвищений ризик смерті або госпіталізації з приводу СН у зв'язку з розиглітазоном (HR2,10; 95% CI 1,35-3,27) (Komajda et al., 2010).

Тоді як у дослідженні DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) розиглітазон зменшував ризик розвитку ЦД та хвороби нирок, але підвищував ризик розвитку СН (HR7,03; 95% CI 1,60-30,9) у пацієнтів із предіабетом (Gerstein et al., 2006).

У дослідженні PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) піоглітазон хоча й знизив на 16% ризик розвитку вторинної кінцевої точки – смертності від усіх причин, нефатального інфаркту міокарда та інсульту (HR0,84; 95% CI 0,72-0,98), ризик розвитку СН порівняно з плацебо збільшився (HR1,41; 95% CI 1,10-1,80) (Dormandy et al., 2005). Застосування ГЗД протипоказане в пацієнтів із СН II-IV функціональних класів за NYHA та має здійснюватися з обережністю в осіб з ознаками або симптомами СН або високим ризиком її розвитку.

Цільовий рівень глікемії в пацієнтів із серцевою недостатністю

Попри те, що було проведено кілька РКД, у яких вивчали ефективність інтенсивного глікемічного контролю щодо СС-показників, оптимальні цільові рівні глікемії в пацієнтів із СН та ЦД ще не оцінювали (Shen et al., 2021).

Поточні рекомендації Корейського товариства з діабету вказують на рівень HbA1c менш ніж 6,5% для більшості дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу, але наголошують на індивідуалізації підходу залежно від характеристик пацієнта та супутніх захворювань (Hur et al., 2021).

КОНСЕНСУСНА ДЕКЛАРАЦІЯ

1. Загалом оцінювання та лікування серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД та без діабету є подібними. Пацієнти із ЦД мають вищий ризик розвитку СН та гірший прогноз, тому в цій популяції хворих необхідний більш комплексний підхід до лікування патологічного стану, за якого порушується функціональність серця.

2. Рекомендовано визначати рівні BNP або NT-proBNP для діагностування або виключення серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД, які мають симптоми (як-от задишка, неприємні відчуття або типовий біль у грудях) та/або ознаки (зокрема, застійні явища в легенях або периферичний набряк).

3. Необхідно розглянути можливість виконання функціональних стрес-тестів або коронарографії для оцінювання ішемії міокарда та визначення ІХС як причини серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД, які мають симптоми (як-от утруднене дихання, неприємні відчуття або типовий біль у грудях) та/або ішемічні ознаки на ЕКГ (відхилення сегмента ST, інверсія зубця T або Q-хвилі).

4. У пацієнтів із підозрою на серцеву недостатність або високими рівнями BNP (≥ 35 пг/мл, ≥ 100 пг/мл; для хронічної і гострої СН, відповідно) або NT-proBNP (≥ 125 пг/мл, ≥ 300 пг/мл; для хронічної і гострої СН відповідно), необхідно виконати ТТехоКГ для оцінювання структури та функції серця.

5. Рекомендовано застосовувати інгібітори ренін-ангіотензин-альдостерону (ІРАА), зокрема ІРАН, іАПФ або БРА, бета-блокатори, АМКР та іНЗКТГ-2 як засоби першої лінії терапії для зменшення серцево-судинної смертності та госпіталізації в пацієнтів із СНЗФВ і симптомами II-III функціональних класів за NYHA.

6. Рекомендовано іНЗКТГ-2 застосовувати у пацієнтів із СННФВ та СНПЗФВ із виразною симптоматикою і/або госпіталізацією з приводу серцевої недостатності, а також із ЦД і СН, незалежно від ФВ, для зменшення СС-подій та поліпшення прогнозу.

7. У пацієнтів із ЦД та СН рекомендовано використовувати стандартні лікувальні підходи до контролю глікемії, як-от дієта, фізична активність, оральні гіпоглікемічні засоби та/або інсулін, з урахуванням індивідуальних характеристик пацієнта та супутніх захворювань.

8. У разі використання антиглікемічних препаратів у пацієнтів із ЦД та СН необхідно уникати препаратів, які можуть погіршувати симптоми серцевої недостатності або підвищувати ризик СС-подій.

9. Цільові рівні глікемії в пацієнтів із ЦД та СН мають бути індивідуалізовані, зважаючи на загальний їхній стан, супутні захворювання та прогностичні чинники.

Підготував Денис Соколовський

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ncbi.nlm.nih.gov*

Ведення пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця

Ішемічна хвороба серця (ІХС) виникає внаслідок абсолютного або відносного порушення кровопостачання міокарда через ураження коронарних артерій (КА) серця. Постійна нестача кровопостачання у тій чи іншій ділянці серця спричиняє розвиток хронічної ІХС, що може призвести до раптової аритмії, оклюзії КА, інфаркту міокарда (ІМ) та навіть летальних випадків. Тож діагностика, адекватне лікування та належний догляд таких пацієнтів є дуже важливими. Американська асоціація серця (АНА, 2023) разом з Американською колегією кардіологів (АСС, 2023) у співпраці з провідними медичними спільнотами* розробили настанову щодо ведення хворих на хронічну ІХС, яка об'єднує вже наявні рекомендації та останні наукові докази. Мета документа — надати рекомендації щодо діагностики й терапії, спрямованої на зменшення симптомів і ризику майбутніх серцево-судинних (СС) подій, поліпшення якості життя, а також подальшого спостереження пацієнтів із хронічною ІХС. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення цієї настанови, опублікованої у виданні *J Am Coll Cardiol* (2023; 82 (9): 833-955).

ДІАГНОСТИКА ТА ОЦІНКА РИЗИКУ

Діагностичне обстеження

У пацієнтів із хронічною ІХС, перш ніж розпочати обстеження, необхідно оптимізувати терапію. Пацієнтам із хронічною ІХС та погіршенням симптомів або функціональних можливостей, попри оптимальне лікування, рекомендовано виконати позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) / перфузійну однофотонно-емісійну комп'ютерну томографію (КТ) міокарда з навантаженням, магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця або стрес-ехокардіографію для виявлення ішемії міокарда та її ступеня, оцінки ризику серйозних СС-подій (МАСЕ) і прийняття терапевтичних рішень (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-NR*) (Knott et al., 2020; Arai et al., 2020).

Встановлення тяжкості ішемії у хворих на хронічну ІХС може бути корисним для клінічного рішення щодо виконання інвазивної коронарографії (ІКА), а також інтенсифікації профілактичної та протиішемічної терапії. Доцільність візуалізаційних методів обстеження слід розглянути в пацієнтів, які скаржаться на новий або стійкий біль у грудях. ІКА може виявитися доцільною для коригування лікування з метою зменшення симптомів стенокардії (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R*) (Spertus et al., 2020).

В осіб із хронічною ІХС і частою стенокардією або тяжкою ішемією, спричиненою стресом, ІКА або коронарна КТ-ангіографія є варіантом вибору (Maron et al., 2020). Крім того, виконують тестування на біговій доріжці з фізичним навантаженням, щоб визначити, чи відповідають в пацієнтів симптоми таким, як за стенокардії, оцінити тяжкість симптомів, функціональні можливості й вибрати тактику терапії (*клас рекомендації 2а, рівень доказовості B-NR*) (Ho et al., 2007; Jaureguizar et al., 2016).

Для пацієнтів із хронічною ІХС, яким виконують ПЕТ-візуалізацію перфузії міокарда або МРТ із навантаженням, може бути корисним визначення резерву міокардіального кровотоку для підвищення точності діагностики та поліпшення стратифікації ризику (*клас рекомендації 2а, рівень доказовості B-NR*) (Patel et al., 2020; Vom et al., 2020).

Для хворих на хронічну ІХС зі зміною симптомів чи функціональних можливостей (що зберігаються, попри оптимальну терапію), яким раніше виконували коронарну ревазуляризацію, коронарна КТ-ангіографія є доцільною для оцінювання прохідності шунта або стента (≥ 3 мм) (*клас рекомендації 2а, рівень доказовості B-NR*) (Andreini et al., 2019).

* Окрім АНА й АСС у розробці рекомендацій взяли участь Американська колегія клінічних фармакологів (АССФ), Американське товариство профілактичної кардіології (АСПС), Національна ліпідна асоціація (NLA) та Асоціація медичних сестер із профілактики серцево-судинних захворювань (PCNA).

Стратифікація ризику для оцінювання прогнозу

У пацієнтів із хронічною ІХС для стратифікації ризику слід залучати всю доступну інформацію, зокрема результати неінвазивних, інвазивних чи обох діагностичних СС-обстежень, або валідовану класифікацію для оцінювання щорічного ризику смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) або нефатального ІМ: низького (<1%), проміжного (1-3%) і високого (>3%) (клас рекомендації 1, рівень доказовості B-NR) (Heitner et al., 2019). Крім того, для зниження частоти МАСЕ рекомендовано оптимізувати терапію в цієї категорії хворих (клас рекомендації 1, рівень доказовості А) (Frye et al., 2009).

У пацієнтів із хронічною ІХС та нещодавно зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ), клінічними ознаками серцевої недостатності (СН) або обома станами для оцінювання анатомії коронарних артерій та розгляду питання щодо виконання потенційної реваскуляризації доцільно використовувати внутрішню сонну артерію (ВСА) (клас рекомендації 1, рівень доказовості А) (Lopes et al., 2020).

Для пацієнтів із хронічною ІХС без систолічної дисфункції ЛШ, СН, стабільного болю за грудною, рефрактерного до лікування, та/або результатів неінвазивного тестування, що свідчать про ймовірність значного (>50%) ураження лівої головної КА, дослідження ВСА для стратифікації ризику не рекомендовані (клас рекомендації 3: немає переваг, рівень доказовості А) (Reynolds et al., 2021; Weintraub et al., 2019).

КЛАСИ РЕКОМЕНДАЦІЙ ТА РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ ПРИ ОЦІНЮВАННІ КЛІНІЧНИХ СТРАТЕГІЙ, ТЕРАПЕВТИЧНИХ ВТРУЧАНЬ І МЕТОДІВ АБО ДІАГНОСТИЧНИХ ІНСТРУМЕНТІВ, ЩО ЛЕЖАТЬ В ОСНОВІ НАСТАНОВИ*

Клас (сила) рекомендації

- клас 1 (сильна) – переваги >>> ризику
- клас 2a (помірна) – переваги >> ризику
- клас 2b (слабка) – переваги ≥ ризику
- клас 3 – переваг немає (помірна) – переваги = ризику
- клас 3 – завдає шкоди (сильна) – ризику > переваги

Рівень (якість) доказів*Рівень А*

- докази високої якості з >1 РКД
- метааналіз високоякісних РКД
- ≥1 РКД, підкріплене даними якісних досліджень реєстрів

Рівень B-R (рандомізовані)

- докази помірної якості з ≥1 РКД
- метааналіз РКД помірної якості

Рівень B-NR (нерандомізовані)

• докази помірної якості з ≥1 добре спланованих, якісно виконаних нерандомізованих, обсерваційних досліджень або досліджень реєстрів

- метааналіз таких досліджень

Рівень C-LD (обмежені дані)

• рандомізовані або нерандомізовані обсерваційні дослідження чи дослідження реєстрів з обмеженнями у дизайні або при проведенні

- метааналіз таких досліджень
- фізіологічні або механістичні дослідження за участю людей

Рівень C-EO (експертна думка)

- консенсусні експертні висновки на підставі клінічного досвіду

Примітка: РКД – рандомізовані контрольовані дослідження.

* Відповідно до методології АСС/АНА, для оцінювання значущості певних рекомендацій введено поняття їхньої «економічної цінності» у клінічній практиці. Економічну цінність рекомендацій визначали як «високу», «середню», «низьку», «невизначену» та «неоцінену».

АСПЕКТИ ТЕРАПІЇ

Загальний підхід до вибору лікування

Кінцевими цілями лікування пацієнтів із хронічною ІХС є подовження виживаності та поліпшення якості життя. Для цього терапія має бути спрямована на зниження частоти кардіальної смерті, нефатальних ішемічних подій, сповільнення прогресування атеросклерозу, а також симптомів і функціональних обмежень хронічної ІХС, зважаючи на побажання хворого, потенційні ускладнення на тлі застосування процедур / ліків і витрат для системи охорони здоров'я (Bayati et al., 2018).

Для оптимізації лікування для кожного пацієнта слід брати до уваги низку чинників:

1. Необхідно оцінити ризики для пацієнта (як ішемічних подій, так і ускладнень, пов'язаних із потенційними варіантами лікування).

2. Важливим є ретельне оцінювання симптомів хронічної ІХС, функціональних обмежень і якості життя хворих.

3. Необхідно враховувати соціальні детермінанти здоров'я (зокрема, соціальне середовище, у якому живуть пацієнти, що може позначатися на стані їхнього здоров'я).

4. Хворі мають бути добре поінформовані, щоб брати активну участь у спільному прийнятті рішень.

5. Мультидисциплінарний, командний підхід може допомогти пацієнтам і клініцистам краще орієнтуватися в терапевтичному процесі (van der Heide et al., 2013).

Пацієнтам із хронічною ІХС рекомендовано клінічне обстеження щонайменше раз на рік для встановлення симптомів, змін функціонального стану, дотримання здорового способу життя і фармакологічних аспектів, а також моніторингу ускладнень хронічної ІХС та відповідного лікування (*клас рекомендації 1, рівень доказовості C-LD*) (Waldeyer et al., 2022). В осіб із хронічною ІХС застосування валідованих показників стану здоров'я, про які повідомляють хворі, може бути доцільним для оцінювання симптомів, функціонального стану та якості життя (*клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-NR*) (Saxon et al., 2020; Arnold et al., 2016).

Під час ведення пацієнтів із хронічною ІХС рекомендовано використовувати мультидисциплінарний, командний підхід для сприяння модифікації чинників ризику розвитку атеросклеротичних ССЗ (АССЗ), поліпшення результатів терапії та використання медичних послуг (*клас рекомендації 1, рівень доказовості А*) (Chen et al., 2019).

Хворі на хронічну ІХС мають регулярно отримувати індивідуальну інформацію щодо лікування симптомів, коригування способу життя, чинників ризику розвитку ускладнень і прихильності до терапії, щоб поліпшити наявні знання та сприяти зміні їхньої поведінки (*клас рекомендації 1, рівень доказовості C-LD*) (Ghisi et al., 2014). Зокрема, пацієнтів з хронічною ІХС слід залучати до прийняття спільного разом із клініцистами, особливо без чітко визначеної стратегії діагностики чи лікування (*клас рекомендації 1, рівень доказовості C-LD*) (Provance et al., 2019; Jansen et al., 2019).

Пацієнти з хронічною ІХС мають пройти рутинне оцінювання соціальних детермінант здоров'я для прийняття відповідних рішень щодо лікування та надання рекомендацій із модифікації способу життя (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R*) (Lindley et al., 2021).

Терапія на основі рекомендацій

Контроль рівня ліпідів

За даними рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), встановлено ефективність і безпеку високоінтенсивної статинотерапії як початкового підходу до зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на $\geq 50\%$ і СС-захворюваності та смертності (рис. 1). Таке лікування сприяє зменшенню ймовірності виникнення МАСЕ (*клас рекомендації 1, рівень доказовості А*) (LaRosa et al., 2005).

Результати багатьох РКД свідчать, що терапія статинами помірної інтенсивності також зменшує ризик СС-подій і летальність серед пацієнтів зі встановленими АССЗ, зокрема віком >75 років. Хворим, які погано переносять лікування статинами високої інтенсивності або воно протипоказане, слід призначити препарати помірної інтенсивності, щоб досягти зменшення ХС ЛПНЩ на 30-49% для зниження ризику МАСЕ (*клас рекомендації 1, рівень доказовості А*) (Baigent et al., 2010). Крім того, у пацієнтів із хронічною ІХС слід оцінювати дотримання модифікації способу життя та вплив гіполіпідемічних засобів завдяки визначенню рівня ліпідів натще через 4-12 тижнів після початку приймання статинів або коригування дози, а потім що 3-12 місяців залежно від потреби встановити відповідь або прихильність до терапії (*клас рекомендації 1, рівень доказовості А*) (Jia et al., 2020; Rana et al., 2021).

Передбачають, що в пацієнтів із хронічною ІХС застосування генериків у межах максимально переносимої статинотерапії дасть змогу значно заощадити кошти (*економічна цінність: висока, рівень доказовості B-NR*) (Kazi et al., 2016).

У пацієнтів із хронічною ІХС і рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), яких вважають групою дуже високого ризику та які отримують статини в максимально переносимій дозі, додавання езетимібу може бути корисним для подальшого зниження ризику МАСЕ (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-R*) (Vach et al., 2019; Bonaca et al., 2018). Зокрема, у дослідженні IMPROVE-IT застосування езетимібу на додаток до статинів помірної інтенсивності в пацієнтів із хронічною ІХС сприяло значному зменшенню ймовірності розвитку АССЗ за середнього періоду спостереження 6 років (Cannon et al., 2015).

Для осіб із хронічною ІХС та ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), які не належать до групи високого ризику та отримують статинотерапію в максимально переносимій дозі, додавання езетимібу для

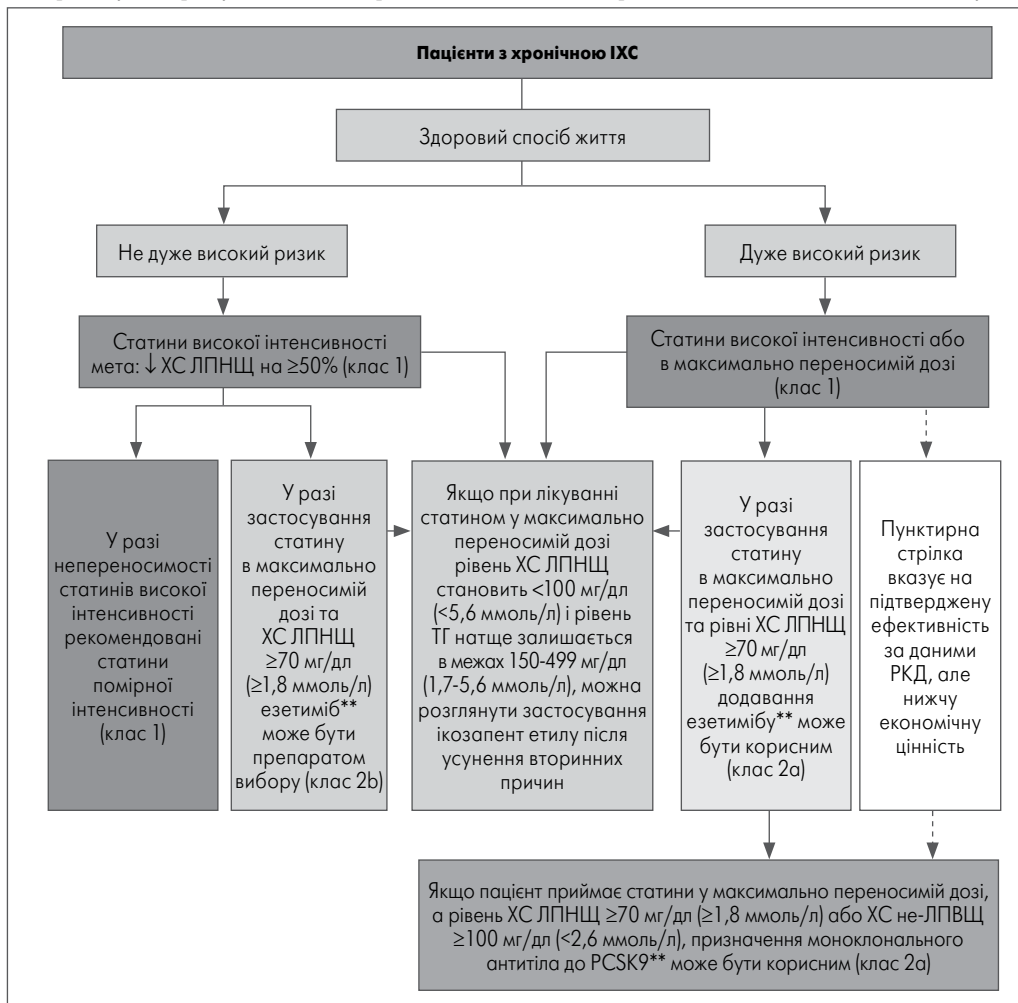


Рис. 1. Контроль рівня ліпідів у пацієнтів із хронічною ІХС*

Примітка. Дуже високий ризик передбачає серію тяжких АССЗ або одне тяжке АССЗ та декілька подій високого ризику в анамнезі.

* У дужках зазначено клас рекомендації. ** Тільки якщо езетиміб і моноклональні тіла до PCSK9 вважаються неефективними або не переносяться, для подальшого зниження рівня ХС ЛПНЩ слід розглянути застосування бемпедоевої кислоти або інклісірану (замість моноклонального тіла до PCSK9). Нині вивчають вплив бемпедоевої кислоти та інклісірану на МАСЕ.

Адаптовано за S.M. Grundy et al., 2019.

зниження ризику МАСЕ є ймовірно доцільним (*клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R*) (Bohula et al., 2017; Virani et al., 2017). За прогнозами додавання генеричного езетимібу до максимально переносимої статинотерапії у хворих на хронічну ІХС матиме високу економічну цінність у США (*економічна цінність: висока, рівень доказовості B-NR*) (Kazi et al., 2019).

Крім того, ефективність езетимібу оцінювали в РКД, присвячених вивченню моноклональних антитіл до пропротейнової конвертази субтилізин / кексинового типу 9 (PCSK9). У жодному з них не визначали, яка стратегія є дієвішою: додавання до лікування спершу езетимібу чи моноклонального антитіла до PCSK9. Однак, зважаючи на загальну доступність езетимібу, пероральне застосування раз на добу та доведену довготривалу безпеку й переносимість, для досягнення бажаного рівня ХС ЛПНЩ слід спочатку додавати езетиміб, а потім моноклональне антитіло до PCSK9 (Schwartz et al., 2018; Talasaz et al., 2021).

Слід зауважити, що в пацієнтів із хронічною ІХС групи дуже високого ризику з рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) або ХС ліпопротеїнів невисокої щільності (не-ЛПВЩ) ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л), приймання моноклонального антитіла до PCSK9 на тлі застосування статинів у максимально переносимій дозі й езетимібу може бути корисним для зниження ризику МАСЕ (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості A*) (Jukema et al., 2019; Roe et al., 2019).

Це було підтверджено в дослідженні FOURIER, у якому вивчали ефективність еволокумабу в осіб зі встановленим АССЗ і ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) або ХС не-ЛПВЩ ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л), що отримували статини в максимально переносимій дозі з/без езетимібу. У разі застосування еволокумабу фіксували зменшення кількості СС-подій на 15%, причому більшу користь мали пацієнти із додатковими чинниками високого ризику (Schwartz et al., 2018).

Подібні результати отримали у дослідженні ODYSSEY OUTCOMES, де вивчали вплив застосування алірокумабу в пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), які також приймали статини в максимально переносимій дозі з/без езетимібу. Застосування алірокумабу сприяло зниженню частоти СС-подій на 15%, при цьому ліпший ефект спостерігали в пацієнтів із додатковими чинниками високого ризику (Murphy et al., 2019).

В осіб із хронічною ІХС групи дуже високого ризику прогнозовану економічну цінність застосування моноклональних антитіл до PCSK9 у США не встановлено (*економічна цінність: не визначено, рівень доказовості B-NR*) (Bhatt et al., 2020; Fonarow et al., 2019).

Слід зауважити, що в пацієнтів із хронічною ІХС та ХС ЛПНЩ < 100 мг/дл ($< 5,6$ ммоль/л) і стійким рівнем тригліцеридів (ТГ) натще 150-499 мг/дл (1,7-5,6 ммоль/л) після лікування вторинних причин, які отримують статинотерапію в максимально переносимій дозі, можна розглянути призначення ікозапент етилу для зниження ризику МАСЕ та смерті від ССЗ (*клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R*).

У дослідженні REDUCE-IT у пацієнтів із підтвердженим АССЗ або цукровим діабетом (ЦД) і додатковими чинниками ризику, ТГ 150-499 мг/дл (1,7-5,6 ммоль/л) і ХС ЛПНЩ < 100 мг/дл ($< 5,6$ ммоль/л), які на тлі статинотерапії отримували мінеральну олію як плацебо або ікозапент етил, останній знижував відносний ризик МАСЕ на 25% і частоту СС-смерті – на 20% (Bhatt et al., 2019).

Бемпедоева кислота знижує рівень ХС ЛПНЩ на 15-25% залежно від типу й дози фонові статинотерапії та має меншу кількість побічних ефектів із боку м'язової системи (Goldberg et al., 2019). Вона також доступна як комбінований препарат з езетимібом, що знижує вміст ХС ЛПНЩ на ~35%. Попри те, що бемпедоеву кислоту можна поєднувати зі статинами, слід уникати її застосування разом із > 20 мг/добу симвастатину чи 40 мг/добу правастатину через зростання рівнів обох препаратів у сироватці крові вдвічі. Інклісіран знижує рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 50% і загалом добре переноситься, але може спричинювати алергічні реакції у місці ін'єкції (Ray et al., 2020).

Тобто у пацієнтів із хронічною ІХС та ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), які приймають статини в максимально переносимій дозі, та в яких езетиміб і моноклональне антитіло до PCSK9 вважаються недостатньо ефективними або не переносяться, для зниження рівня ХС ЛПНЩ можна розглянути додавання бемпедоевої кислоти або інклісірану (замість моноклонального антитіла до PCSK9) (*клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R*) (Goldberg et al., 2019; Ray et al., 2020). Вплив бемпедоевої кислоти та інклісірану на МАСЕ нині ще досліджується, тож лікування нестатинами із доведеною ефективністю, як-от езетиміб і моноклональне антитіло до PCSK9, є пріоритетним.

У хворих на хронічну ІХС, які отримують статинотерапію, додавання ніацину, фенофібрату або дієтичних добавок, що містять жирні кислоти омега-3, не сприятиме зниженню СС-ризиків (*клас рекомендації 3: немає переваг, рівень доказовості B-R*) (Kalstad et al., 2021).

Моніторинг артеріального тиску

Артеріальна гіпертензія (АГ) є підтвердженим чинником СС-ризиків і поширеним супутнім захворюванням серед осіб із хронічною ІХС (Goldberger et al., 2021). Зокрема, фіксують високу ймовірність захворюваності й летальних випадків у хворих на хронічну ІХС та АГ порівняно з особами з артеріальним тиском (АТ), який перебуває у межах вікової норми. Лікування АГ за допомогою модифікації способу життя та медикаментозної терапії допомагає контролювати АГ та знизити ризик розвитку МАСЕ (Carrick et al., 2018; Fihn et al., 2014).

Відповідно до рекомендацій, у дорослих пацієнтів із хронічною ІХС та підвищеним АТ 120-129/<80 мм рт. ст. рекомендованою стратегією першої лінії для зниження АТ є нефармакологічна терапія (*клас рекомендації 1, рівень доказовості A*).

У хворих на ІХС та АГ цільовий АТ має бути <130/<80 мм рт. ст. для зменшення випадків ССЗ та смерті від усіх причин (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R*) (Bohm et al., 2019; Sobieraj et al., 2019). На додаток до немедикаментозних методів лікування в осіб із хронічною ІХС та АГ за систолічного АТ ≥ 130 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ ≥ 80 мм рт. ст. як терапія першої лінії (згідно з вагомими показаннями) рекомендовані інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II типу (БРА) чи β -блокатори (як-от нещодавно перенесений ІМ або стенокардія).

Застосування додаткових антигіпертензивних препаратів, наприклад дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів (БКК), тіазидних діуретиків тривалої дії та/або антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, є доцільним за потреби оптимізувати контроль АТ (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R*) (Law et al., 2009; Poole-Wilson et al., 2004).

Застосування іНЗКТГ-2 та арГПП-1

Комплексні стратегії зниження СС-ризиків є ефективними для пацієнтів із хронічною ІХС та ЦД 2-го типу (Gaede et al., 2008). Проте частота СС-подій залишається високою навіть серед хворих на ЦД, які отримують якісне лікування, а ІХС є основною причиною захворюваності та смерті (Rana et al., 2021).

Два класи цукрознижувальних препаратів – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) – мають значні переваги для СС-системи незалежно від їх впливу на глікемічний контроль (Neal et al., 2017; Wiviott et al., 2018).

Пацієнтам із хронічною ІХС та ЦД 2-го типу рекомендоване лікування іНЗКТГ-2 або арГПП-1 для зниження ризику МАСЕ (*клас рекомендації 1, рівень доказовості A*) (McGuire et al., 2021). За прогнозами, додавання арГПП-1 до терапії у таких хворих матиме високу економічну цінність порівняно зі стандартною терапією у США (*економічна цінність: висока, рівень доказовості B-NR*) (Gerstein et al., 2019).

Своєю чергою, передбачають середню економічну цінність додавання іНЗКТГ-2 до лікування пацієнтів зазначеної категорії порівняно з рутинною терапією у США (*економічна цінність: середня, рівень доказовості B-NR*) (Yoshida et al., 2020).

Пацієнтам із хронічною ІХС та СН із фракцією викиду (ФВ) ЛШ $\leq 40\%$ рекомендоване застосування іНЗКТГ-2 для зниження ризику СС-смерті та госпіталізації з приводу СН, а також для поліпшення якості життя хворих незалежно від наявності ЦД (*клас рекомендації 1, рівень доказовості A*) (Kosiborod et al., 2020; Butler et al., 2021).

Додавання іНЗКТГ-2 до оптимальної терапії у таких пацієнтів, незалежно від наявності ЦД, за прогнозами матиме середню економічну цінність у США (*економічна цінність: середня, рівень доказовості B-NR*) (Parizo et al., 2021). У хворих на хронічну ІХС та СН із ФВ ЛШ $> 40\%$ застосування іНЗКТГ-2 може бути корисним для зменшення кількості госпіталізації через СН і підвищення якості життя пацієнтів незалежно від наявності ЦД (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-R*) (Solomon et al., 2022).

Передбачають невизначену економічну цінність додавання іНЗКТГ-2 до оптимальної терапії, незалежно від наявності ЦД, в осіб із хронічною ІХС та СН із ФВ ЛПШ >40%, у США (*економічна цінність: не визначено, рівень доказовості B-NR*) (Zheng et al., 2022).

Особливості харчування

Зміна харчової поведінки разом з оптимізацією терапії на основі рекомендацій у пацієнтів із хронічною ІХС є важливими для зниження ризику гострих СС-подій, зокрема АССЗ, а також результатів, пов'язаних із СН, інсультом та СС-смертю (Rees et al., 2019). Як відомо, здорове харчування поліпшує контроль чинників СС-ризiku в таких хворих і чинить позитивний вплив на патофізіологічні механізми, що спричиняють розвиток гострих ССЗ (Knuuti et al., 2020).

Пацієнтам із хронічною ІХС для зниження ризику розвитку СС-ускладнень рекомендоване спеціальне харчування, основою якого є овочі, фрукти, бобові, горіхи, цільнозернові продукти і нежирний білок (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R*) (Sawicki et al., 2016). Крім того, пацієнти з хронічною ІХС мають зменшити кількість калорій, отримуваних із насичених жирів, та замінити їх на моно- й поліненасичені жири, складні вуглеводи і харчову клітковину (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-NR*) (Hooper et al., 2006).

Для зменшення ймовірності СС-подій такі хворі мають мінімізувати споживання натрію (оптимально 1500 мг/добу), рафінованих вуглеводів, обробленого м'яса та солодких напоїв (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-NR*) (Sacks et al., 2001).

Пацієнтам із хронічною ІХС варто уникати вживання транс-жирів, оскільки вони пов'язані з підвищенням рівнем захворюваності та смертності (*клас рекомендації 3: завдає шкоди, рівень доказовості B-NR*) (Guasch-Ferre et al., 2015; Kiage et al., 2013).

Слід зауважити, що для осіб із хронічною ІХС приймання безрецептурних або дієтичних добавок, зокрема омега-3 жирних кислот, вітамінів С, D, Е, бета-каротину і кальцію, не є корисним для зниження ризику гострих СС-подій (*клас рекомендації 3: немає переваг, рівень доказовості B-NR*) (Myung et al., 2021).

Нормалізація фізичної активності

Регулярна фізична активність пов'язана з поліпшенням клінічних результатів в осіб із ССЗ, зокрема їхніх функціональних можливостей і якості життя, а також зниженням показників захворюваності та смертності (Fan et al., 2021; Nieste et al., 2021). Механізми користі фізичної активності та вправ полягають в антиатеросклеротичному, антиаритмічному, антитромботичному, антиішемічному й антидепресивному ефектах (Franklin et al., 2020).

Пацієнтам із хронічною ІХС, які не мають протипоказань, для поліпшення функціональних можливостей та якості життя, а також для зниження частоти госпіталізації та рівня смертності рекомендований режим фізичних вправ, що передбачає 150 або 75 хв/тиждень аеробних навантажень помірної чи високої інтенсивності відповідно (*клас рекомендації 1, рівень доказовості A*) (Dibben et al., 2018).

Крім того, для поліпшення м'язової сили, функціональних можливостей і контролю чинників СС-ризiku в таких хворих доцільними є силові навантаження два дні на тиждень (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R*) (Marzolini et al., 2012).

Особам із хронічною ІХС та низьким рівнем звичайної фізичної активності для підвищення функціональних можливостей і зниження СС-ризiku слід уникати інтенсивних тренувань, але й не вести малорухомий спосіб життя (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-NR*) (Geidl et al., 2020; Hall et al., 2020).

Контроль ваги

В осіб із надмірною вагою та ожирінням хронічна ІХС може виникати у більш ранньому віці, а середня тривалість життя є коротшою (Powell-Wiley et al., 2021). Ожиріння прискорює розвиток атеросклерозу та спричиняє порушення функцій серця через шкідливий вплив на міокард і СС-систему, а також розвиток супутніх захворювань, асоційованих з ожирінням, як-от АГ, дисліпідемія та ЦД 2-го типу (McGill et al., 2002). Пацієнтам із хронічною ІХС під час звичайного клінічного спостереження рекомендовано визначати індекс маси тіла (ІМТ) із/без урахування окружності талії (*клас рекомендації 1, рівень доказовості C-EO*) (Khan et al., 2018).

Хворі на хронічну ІХС, які мають надмірну вагу або ожиріння, мають отримати консультації щодо дієти, способу життя та цілей схуднення (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-NR*) (LeBlanc et al., 2018). Зокрема, якщо такі пацієнти для зниження ваги потребують призначення фармакологічної терапії, аргПП-1 можуть бути корисним на додаток до консультацій дієтолога та фізичної активності, при цьому перевагу слід віддавати семаглутиду порівняно з ліраглутидом (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-R*) (Wilding et al., 2021; Rubino et al., 2022).

В осіб із хронічною ІХС і тяжким ожирінням, яким не вдалося досягти цільового зменшення маси тіла за допомогою корекції способу життя та медикаментозного лікування та які мають прийнятний хірургічний ризик, доцільно розглянути можливість виконання бариатричної процедури для зниження ваги і СС-ризик (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-NR*) (Doumouras et al., 2021). Приймання симпатоміметиків для зниження ваги в пацієнтів із хронічною ІХС є потенційно шкідливим (*клас рекомендації 3: завдає шкоди, рівень доказовості B-R*) (James et al., 2010).

Відмова від куріння

Куріння є основною причиною розвитку ССЗ та СС-подій в осіб із хронічною ІХС. Тютюновий дим чинить негативний вплив на функцію ендотелію, призводить до атеросклерозу та має протромботичну дію (Duncan et al., 2019; Roy et al., 2017).

Пацієнтам із хронічною ІХС, які курять, слід під час кожного візиту до лікаря рекомендувати позбутися цієї згубної звички (*клас рекомендації 1, рівень доказовості A*) (Stead et al., 2013).

Для осіб із хронічною ІХС, які регулярно курять тютюн, для його припинення рекомендовано застосовувати поведінкові втручання у поєднанні з фармакотерапією, що полягає в призначенні бупропіону, варенікліну або комбінованої нікотинзамісної терапії тривалої та короткої дії (*клас рекомендації 1, рівень доказовості A*) (Hartmann-Boysse et al., 2021).

Також у таких хворих для відмови від куріння можна розглянути призначення варенікліну порівняно з бупропіоном або нікотинзамісною терапією (*клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R*) (Suisse et al., 2017).

Окрім того, у пацієнтів із хронічною ІХС, які регулярно курять тютюн, короточасне використання електронних сигарет із нікотинном, ймовірно, допоможе кинути курити, але ризик тривалого застосування та невідома довгострокова безпека можуть переважати користь (*клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R*) (Hajek et al., 2019).

Хворі на хронічну ІХС мають уникати пасивного куріння, щоб зменшити ймовірність розвитку СС-ускладнень (*клас рекомендації 3: завдає шкоди, рівень доказовості B-NR*) (Panagiotakos et al., 2007).

Обмеження вживання алкоголю і психоактивних речовин

Психоактивні речовини й алкоголь можуть мати негативний вплив на СС-систему, а також призводити до розвитку залежності й медикаментозної взаємодії під час лікування (Lichtenstein et al., 2021).

Пацієнти із хронічною ІХС мають отримувати регулярні консультації щодо вживання психоактивних речовин, щоб знизити частоту розвитку АССЗ (*клас рекомендації 1, рівень доказовості C-LD*) (DeFilippis et al., 2020; Costanzo et al., 2011).

У таких хворих обмеження споживання алкоголю сприяє зменшенню смертності від ССЗ та інших причин (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-NR*) (Biddinger et al., 2022). Особам із хронічною ІХС не слід рекомендувати вживання алкоголю для захисту СС-системи (*клас рекомендації 3: немає переваг, рівень доказовості B-NR*) (Mukamal et al., 2005).

Психічне здоров'я

Психічне здоров'я чинить суттєвий вплив на функціонування СС-системи та загальне благополуччя осіб із хронічною ІХС (Levine et al., 2021). Для пацієнтів із хронічною ІХС є доцільним скринінг психічного здоров'я для можливого додаткового оцінювання їхнього стану та призначення відповідного лікування (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-R*) (Kim et al., 2021).

Лікування психічних розладів за допомогою медикаментозної / немедикаментозної терапії або обох методів є розумним підходом для поліпшення СС-наслідків у цій популяції хворих (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-R*) (Vaccarino et al., 2020; Smolderen et al., 2017).

Сексуальне здоров'я та активність

Сексуальне здоров'я чинить значний вплив на якість життя осіб із хронічною ІХС (Levine et al., 2012). Підхід до відновлення статевої активності в пацієнтів із хронічною ІХС має бути індивідуалізованим на основі її типу, а також переносимості фізичних навантажень та післяопераційного відновлення (*клас рекомендації 2а, рівень доказовості В-NR*) (Dahabreh et al., 2011). Для таких хворих можуть бути корисними кардіореабілітація та регулярні фізичні вправи з метою зниження ризику СС-ускладнень під час сексуальної активності (*клас рекомендації 2а, рівень доказовості В-NR*) (Muller et al., 1996).

Пацієнтам із хронічною ІХС не слід одночасно застосовувати інгібітори фосфодіестерази типу 5 та препарати класу нітратів через імовірність розвитку тяжкої гіпотензії (*клас рекомендації 3: завдає шкоди, рівень доказовості В-NR*) (Corona et al., 2008).

Фармакотерапія для запобігання розвитку СС-подій і зменшення симптомів*Антитромбоцитарна терапія*

Підтверджено переваги застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у межах вторинної профілактики АССЗ для зниження МАСЕ (Baigent et al., 2009). Пацієнтам із хронічною ІХС, якщо немає показань до пероральних антикоагулянтів для зниження частоти атеросклеротичних подій, рекомендовано призначати АСК у низькій дозі (75-100 мг) (*клас рекомендації 1, рівень доказовості А*) (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002).

У дослідженні ADAPTABLE (n=15 076) не спостерігали суттєвих відмінностей у результатах щодо смерті від будь-якої причини, госпіталізації з приводу ІМ або інсульту залежно від дозування АСК, але 41,6% осіб, які приймали високу дозу 325 мг/добу, перейшли на нижчу – 81 мг/добу (Jones et al., 2021). Крім того, як альтернативу АСК у низьких дозах у разі їх непереносимості можна застосовувати клопідогрель (Watanabe et al., 2019).

У дослідженні HOST-Exam вивчали, який антитромбоцитарний засіб – АСК чи клопідогрель – ефективніший у хворих на хронічну ІХС після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Пацієнтів за переносимості антитромбоцитарної терапії протягом 6-18 міс. і без ішемічних ускладнень чи великої кровотечі рандомізували для приймання 75 мг/добу клопідогрелю або 100 мг/добу АСК на період 24 міс. За отриманими результатами, клопідогрель мав переваги порівняно з АСК як за тромботичними подіями, так і кровотеч (Коо et al., 2021).

Необхідні подальші клінічні дослідження для надання рекомендацій щодо тривалого застосування клопідогрелю порівняно з АСК у вигляді монотерапії за хронічної ІХС.

Приймання подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) можна розглянути у хворих із високим ризиком тромбозів і низьким – кровотечі. Оптимальну тривалість застосування ПАТТ вивчали за результатами метааналізу РКД (n=31 666), у якому коротша терапія (6 міс.) була пов'язана з нижчою загальною смертністю, схожими даними щодо ІМ та тромбозу стента, але меншою кількістю великих кровотеч порівняно з довшою (рік) (Palmerini et al., 2015). Відповідно до рекомендацій, пацієнтам із хронічною ІХС, яким виконали ЧКВ, рекомендовано ПАТТ АСК + клопідогрель упродовж 6 міс. після ЧКВ із монотерапією далі антиагрегантом для зменшення кількості МАСЕ та випадків кровотечі (*клас рекомендації 1, рівень доказовості А*) (Colombo et al., 2014; Schulz-Schüpke et al., 2015).

У систематичному огляді й метааналізі проспективних РКД, присвячених вторинній профілактиці в пацієнтів із хронічною ІХС групи ризику (n=33 435), із яких 20 203 отримували ПАТТ, а 13 232 – АСК, близько половини мали в анамнезі ІМ. Іншими супутніми станами також були ЦД, хронічна хвороба нирок (ХХН) і раніше виконане ЧКВ. На тлі ПАТТ протягом >1 року фіксували зниження на 1,09% частоти МАСЕ та абсолютного ризику, але збільшення на 0,8% абсолютного ризику великої кровотечі без великої внутрішньомозкової або фатальної кровотечі (Udell et al., 2016).

На рисунку 2 представлено загальні рекомендації щодо тривалості антитромбоцитарної терапії в осіб із хронічною ІХС. За даними клінічних досліджень (SMART CHOICE, STOP-DAPT2, TWILIGHT і GLOBAL LEADERS), у 35-62% пацієнтів зі стабільною ІХС на тлі ПАТТ протягом 1-3 міс. із монотерапією надалі інгібітором P2Y₁₂-рецепторів підтверджено зниження частоти кровотечі без посилення ішемічних ускладнень (Watanabe et al., 2019; Mehran et al., 2019; Hahn et al., 2019).

За результатами метааналізу, припинення приймання АСК через 1-3 міс. і продовження застосування інгібітора P2Y₁₂-рецепторів (переважно прасугрелу або тикагрелору) знижує ризик великої кровотечі на 40% без підвищення ймовірності МАСЕ у пацієнтів із хронічною ІХС (O'Donoghue et al., 2020).

В окремої групи хворих на хронічну ІХС, яким виконали ЧКВ і встановили стент із медикаментозним покриттям (DES), а також пройшли курс ПАТТ тривалістю 1-3 міс., для зниження ризику кровотечі є доцільною монотерапія інгібітором P2Y₁₂-рецепторів упродовж щонайменше року (клас рекомендації 2a, рівень доказовості А) (Feres et al., 2012).

У дослідженні PEGASUS-TIMI 54 взяли участь 21 162 пацієнти, які перенесли ІМ за 1-3 роки до того, як почали застосовувати тикагрелор (90 або 60 мг двічі на добу) порівняно з плацебо на тлі терапії АСК у низьких дозах (Pirlet et al., 2017). Лікування тикагрелором (60 мг) знижувало ризик СС-смерті, ІМ або інсульту на 16%, але збільшувало ймовірність великої кровотечі через 33 міс. спостереження (Bonaca et al., 2015).

Систематичний огляд 11 РКД присвячений частоті летальних випадків, великих крововиливів, ІМ, тромбозів стента та MACE у 33 051 хворого на хронічну ІХС на тлі короткого та тривалого курсу ПАТТ після стентування із DES і вторинної профілактики з приводу ІМ. У пацієнтів, яким встановили стент із DES, за подовженої ПАТТ спостерігали зменшення кількості випадків тромбозу стента та ІМ, але збільшення – великих кровотеч (Bittl, 2016).

Згідно з рекомендаціями, в осіб із хронічною ІХС, які перенесли ІМ та мають низький ризик кровотечі, для зниження частоти MACE може бути корисним продовження ПАТТ понад 12 міс. на період до 3 років (клас рекомендації 2b, рівень доказовості А) (Udell et al., 2016). Пацієнтам із хронічною ІХС та перенесеним ІМ без інсульту, транзиторної ішемічної атаки (ТІА) або внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) в анамнезі для зменшення ризику MACE до терапії АСК можна

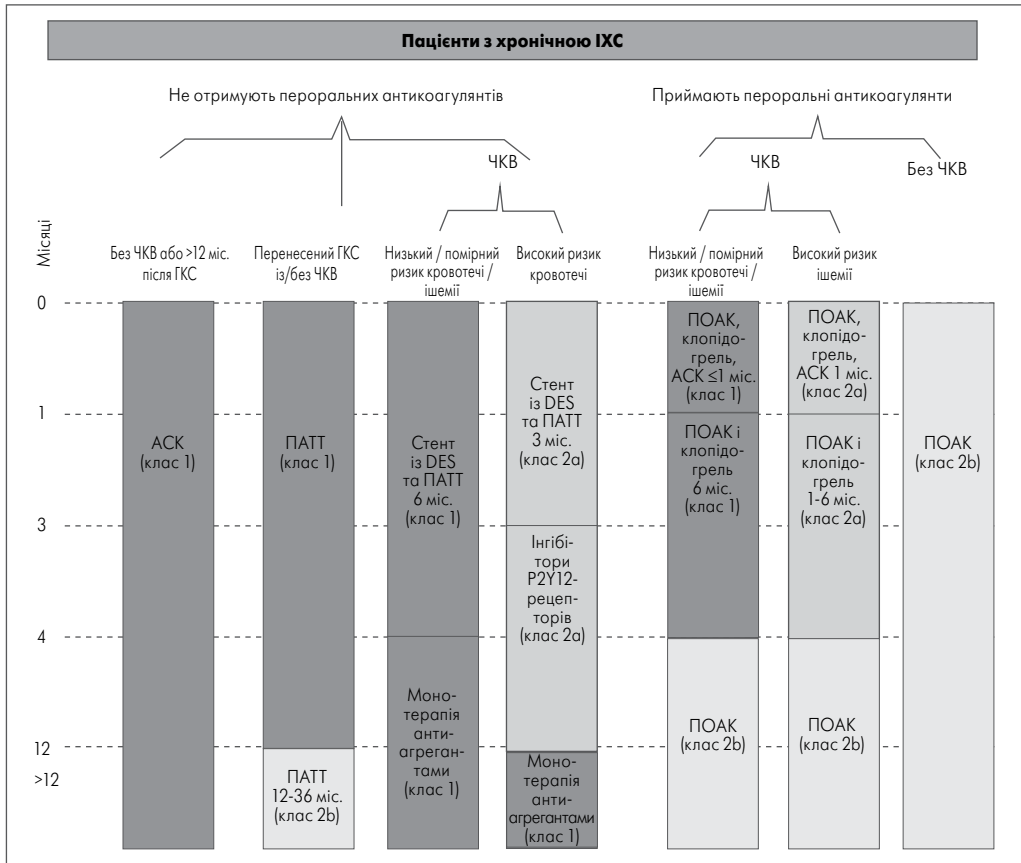


Рис. 2. Тривалість антитромбоцитарної терапії*

Примітки: АСК – ацетилсаліцилова кислота; ПОАК – пероральні антикоагулянти; ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія. Адаптовано за S.S. Virani et al., 2023.

додавати ворапаксар (*клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R*) (Scirica et al., 2012; Bohula et al., 2015). Застосування цього препарату вивчали в рандомізованому дослідженні TRAP 2P TIMI 50 за участю 26 449 пацієнтів з ІМ, ішемічним інсультом або захворюванням периферичних артерій в анамнезі. Учасники щодня отримували 2,5 мг ворапаксару або плацебо на тлі лікування АСК. За середнього періоду спостереження 3 роки у тих, хто отримував ворапаксар, фіксували нижчу частоту ішемічних подій і летальних випадків від ССЗ, але більшу частоту великих кровотеч і ВМК (Mogrow et al., 2012).

За даними систематичного огляду та метааналізу обсерваційних досліджень і РКД (n=20 315), у яких переважали пацієнти зі стабільною ІХС, порівнювали ПАТТ та монотерапію антиагрегантами після невідкладного або планового аортокоронарного шунтування (АКШ). Випадків оклюзії трансплантата підшкірної вени було менше серед тих, хто отримував ПАТТ (Cardoso et al., 2018).

Отже, у хворих на хронічну ІХС застосування ПАТТ після АКШ може бути ефективним для зниження частоти оклюзії трансплантата підшкірної вени (*клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R*).

Своєю чергою, у пацієнтів із хронічною ІХС без нещодавнього ГКС або показань до ПАТТ, пов'язаних із ЧКВ, додавання клопідогрелю до АСК не є корисним для зниження частоти МАСЕ (*клас рекомендації 3: немає переваг, рівень доказовості А*) (Bhatt et al., 2006).

Крім того, пацієнтам із хронічною ІХС і перенесеним інсультом, ТІА або ВМК ворапаксар не слід додавати до ПАТТ через підвищений ризик великої кровотечі та ВМК (*клас рекомендації 3: завдає шкоди, рівень доказовості А*) (Mogrow et al., 2012).

Прасургел не варто застосовувати пацієнтам із хронічною ІХС та інсультом, ТІА чи ВМК в анамнезі через імовірність розвитку великої або фатальної кровотечі (*клас рекомендації 3: завдає шкоди, рівень доказовості B-R*) (Wiviott et al., 2007). Хворим на хронічну ІХС не рекомендовано призначати хронічні нестероїдні протизапальні препарати через збільшення частоти ССС-ускладнень і кровотеч (*клас рекомендації 3: завдає шкоди, рівень доказовості B-R*) (Bhala et al., 2013).

Антитромбоцитарна та антикоагулянтна терапія

Дані систематичного огляду і мережевого метааналізу чотирьох РКД за участю 39-72% осіб зі стабільною ІХС засвідчили, що застосування комбінації пероральних антикоагулянтів (ПОАК), що не є антагоністами вітаміну К, з інгібітором P2Y₁₂-рецепторів асоціювалося з меншою кількістю кровотеч порівняно з агоністами вітаміну К (АВК) і ПАТТ. Припинення застосування АСК порівняно з продовженням сприяло меншій кількості кровотеч, зокрема ВМК, без відмінностей щодо МАСЕ. Відповідно до рекомендацій, пацієнтам із хронічною ІХС, які перенесли планове ЧКВ і потребують пероральної антикоагулянтної терапії, рекомендовано застосовувати ПАТТ протягом 1-4 тижнів із прийманням надалі лише клопідогрелю впродовж 6 міс. на додаток до ПОАК (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R*) (Lopes et al., 2020).

Хворим на хронічну ІХС після ЧКВ, яким необхідно призначити пероральні антикоагулянти, доцільно продовжувати приймання АСК разом із клопідогрелем упродовж місяця за наявності високого тромботичного ризику і низької ймовірності кровотеч (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-R*) (Lopes et al., 2020). У пацієнтів із хронічною ІХС, які потребують використання пероральних антикоагулянтів і мають низький ризик розвитку атеротромботичного інсульту через рік після ЧКВ, для зменшення ймовірності кровотечі можна розглянути питання про припинення застосування АСК із продовженням приймання лише ПОАК (*клас рекомендації 2b, B-R*) (Yasuda et al., 2019).

Для осіб із хронічною ІХС, яким необхідно призначити пероральні антикоагулянти, можна розглянути монотерапію ПОАК, якщо немає гострих показань для супутньої антитромбоцитарної терапії (*клас рекомендації 2b, рівень доказовості C-LD*) (Potpara et al., 2020; Kumbhani et al., 2021).

Своєю чергою, у хворих на хронічну ІХС без показань щодо застосування ПОАК або ПАТТ, але зі значною ймовірністю повторних ішемічних подій і низьким / помірним ризиком кровотечі, додавання ривароксабану (2,5 мг двічі на добу) до АСК (81 мг/добу) є розумним вибором для тривалого зниження ризику МАСЕ (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-R*) (Bhatt et al., 2020; Steffel et al., 2020).

Застосування ПОАК (апіксабану по 5 або 2,5 мг двічі на добу в пацієнтів із двома із трьох критеріїв високого ризику кровотечі, ривароксабану (15 мг/добу), едоксабану (60 мг/добу або 30 мг) у разі кліренсу креатиніну 15-50 мл/хв, ваги <60 кг або одночасного приймання специфічних

потужних інгібіторів P-глікопротеїну, а також дабігатрану (110 чи 150 мг двічі на добу) та інгібітора P2Y₁₂-рецепторів без АСК може бути найсприятливішим варіантом лікування та антитромботичною терапією для більшості пацієнтів із ФП, які перенесли ЧКВ (Lopes et al., 2019).

У рандомізованому дослідженні AUGUSTUS за участю осіб із ФП, не спричиною порушення роботи серцевого клапана, із ризиком тромбозу через нещодавно коронарну подію (як-от серцевий напад або процедура відкриття судин серця), вивчали ефект застосування АСК у низьких дозах (порівняно з плацебо) та апіксабану (порівняно з АВК) на ризик тромбозу стента. За результатами, при застосуванні АСК спостерігали зростання кількості випадків кровотечі вдвічі. Частота тромбозу стента виявилася нижчою в разі застосування АСК порівняно з плацебо та апіксабану проти АВК. У пацієнтів після ЧКВ із високим ризиком тромбозу стента та прийнятним ризиком кровотечі слід розглянути можливість призначення терапії АСК курсом до 30 днів (Lopes et al., 2020).

За даними випробування REDUAL PCI, подвійна терапія дабігатран + інгібітор P2Y₁₂-рецепторів тикагрелор чи клопідогрель у пацієнтів із ГКС після ЧКВ була пов'язана зі зниженням ризику кровотечі порівняно із потрійним лікуванням варфарин + клопідогрель або тикагрелор + АСК незалежно від процедурних чи клінічних чинників ризику (Angiolillo et al., 2021; Alexander et al., 2020).

У багаточентровому відкритому дослідженні AFIRE2236 пацієнтів із ФП, які перенесли ЧКВ або АКШ понад рік тому або мали хронічну ІХС, рандомізували на групи для отримання ривароксабану або ривароксабан + антиагрегант (70,2% – АСК, 26,8% – інгібітор P2Y₁₂-рецепторів).

Первинною кінцевою точкою було поєднання інсульту, системної емболії, ІМ, нестабільної стенокардії, що потребувала ревазуляризації, або смерті з будь-якої причини, а кінцевою точкою безпеки – велика кровотеча. Ривароксабан не поступався комбінованій терапії за ефективністю та переважав за безпекою в осіб із ФП і хронічною ІХС (Lemesle et al., 2017).

До того ж у дослідженні COMPASS порівнювали ефективність і безпеку ривароксабану із/без АСК у низьких дозах щодо зменшення частоти СС-подій у хворих на стабільне АССЗ (Bhatt et al., 2020). Первинним результатом була СС-смерть, інсульт або ІМ. Дослідження припинили достроково через переконливі переваги ривароксабану й АСК порівняно з монотерапією АСК. Зокрема, оцінювання пацієнтів із високим ризиком (наявність багатосудинної ІХС та принаймні однієї з таких ознак, як ЦД, рецидив ІМ, захворювання периферичних артерій, СН або ХХН) продемонструвала користь комбінованої терапії зі значним зниженням частоти ішемічних подій і смерті від усіх причин. Проте поєднання ривароксабану й АСК асоціювалося з вищим ризиком розвитку великої кровотечі порівняно з монотерапією АСК (Steffel et al., 2020; Eikelboom et al., 2017).

Подвійна антитромбоцитарна терапія та інгібітори протонної помпи

У кількох дослідженнях оцінювали ефективність і безпеку інгібіторів протонної помпи (ІПП) у межах ПАТГ. Метааналіз РКД (n=6930) засвідчив, що застосування ІПП пов'язане зі зниженим ризиком шлунково-кишкової кровотечі в пацієнтів із хронічною ІХС, які отримували ПАТГ після ЧКВ (Guo et al., 2021). Отже, в осіб із хронічною ІХС, які приймають ПАТГ, використання ІПП може бути ефективним щодо зменшення ймовірності гастроінтестинальної кровотечі (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-R*).

Лікування бета-блокаторами

Клінічні ефекти β-блокаторів – зменшення потреби міокарда в кисні, поліпшення ішемічного порогу і запобігання дезадаптивному ремоделюванню ЛШ (Dargie et al., 2001). За даними РКД, пацієнтам із хронічною ІХС і ФВ ЛШ ≤40% із/без перенесеного ІМ для зниження ризику майбутніх МАСЕ, зокрема СС-смерті, рекомендоване застосування β-блокаторів (*клас рекомендації 1, рівень доказовості A*) (Joo et al., 2021; Poole-Wilson et al., 2003).

Власне, β-блокатори були в центрі уваги багатьох досліджень, у яких вивчали їхню ефективність в осіб із СН та систолічною дисфункцією ЛШ (Domanski et al., 2003; Flather et al., 2005). Так, у низці РКД за участю пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ спостерігали клінічну користь застосування бісопрололу, карведилолу та метопрололу сукцинату щодо зменшення летальних випадків через ССЗ і МАСЕ (Packer et al., 2002). Відповідно до рекомендацій, в осіб із хронічною ІХС і ФВ ЛШ <50% слід віддавати перевагу метопрололу сукцинату пролонгованої дії, карведилолу або бісопрололу з титруванням до цільових доз порівняно з іншими β-блокаторами (*клас рекомендації 1, рівень доказовості A*) (Dargie et al., 2001).

У хворих на хронічну ІХС, які розпочали терапію β-блокаторами з приводу ІМ, або за поточної ФВ ЛШ $\leq 50\%$, стенокардії, аритмії або неконтрольованої АГ, можливо, доцільно переглянути показання для тривалої (>1 рік) терапії β-блокаторами для зниження частоти МАСЕ (клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-NR) (Holt et al., 2021; Park et al., 2021). У пацієнтів із хронічною ІХС без перенесеного ІМ або при ФВ ЛШ $\leq 50\%$ застосування β-блокаторів є неефективним щодо зменшення МАСЕ без інших основних показань до призначення цих препаратів (клас рекомендації 3: немає переваг, рівень доказовості B-NR) (Dahl Aarvik et al., 2019).

Застосування блокаторів РААС

У хворих зі значною ймовірністю хронічної ІХС зі структурними аномаліями (ФВ ЛШ $\leq 40\%$), супутніми захворюваннями (наприклад, ЦД, ХХН, УГ) або і тим, і іншим, спостерігають підвищений ризик розвитку симптоматичної СН і повторних СС-подій. Окрім зниження АТ, блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) знижують частоту МАСЕ в осіб із високим ризиком хронічної ІХС (Nissen et al., 2004).

За даними РКД, застосування блокаторів РААС полегшувало симптоми, зменшувало кількість госпіталізації та/або подовжувало виживаність у пацієнтів із високим ризиком хронічної ІХС (Flather et al., 2000). Тож пацієнтам із хронічною ІХС, які також мають АГ, ЦД, ФВ ЛШ $\leq 40\%$ або ХХН, для зменшення кількості СС-подій у разі непереносимості іАПФ рекомендовано застосовувати іАПФ або БРА (клас рекомендації 1, рівень доказовості А) (Kober et al., 1995).

Крім того, в осіб із хронічною ІХС без АГ, ЦД або ХХН і ФВ ЛШ $>40\%$ можна розглянути призначення іАПФ чи БРА для зниження частоти СС-ускладнень (клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R) (Bosch et al., 2021; Bangalore et al., 2017).

Приймання колхіцину

Запалення є ключовим компонентом у розвитку атеросклерозу. Приймання певних протизапальних засобів може сприяти поліпшенню СС-результатів. У пацієнтів із хронічною ІХС доцільно розглянути додавання колхіцину в межах вторинної профілактики, щоб знизити частоту рецидивів АССЗ (клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R) (Nidorf et al., 2020).

Полегшення симптомів стенокардії

Медикаментозна антиангінальна терапія в пацієнтів із хронічною ІХС має два загальні механізми дії: зменшення потреби міокарда в кисні або збільшення артеріального кровопостачання міокарда. Основною метою такого лікування є максимальне полегшення симптомів без загострення супутніх захворювань та взаємодії з іншими препаратами, при цьому важливою є хороша переносимість (Ohman, 2016).

Пацієнтам із хронічною ІХС та стенокардією для зменшення симптомів стенокардії або еквівалентних симптомів рекомендовано антиангінальну терапію β-блокаторами, БКК або нітратами тривалої дії (клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R) (Heidenreich et al., 1999).

Хворим, у яких симптоми зберігаються, попри початкове лікування, для полегшення стенокардії або еквівалентних симптомів доцільно додатково призначити другий антиангінальний препарат іншого класу (як-от β-блокатори, БКК, нітратами тривалої дії) (клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R) (Ferrari et al., 2019).

Ранолазин слід призначити пацієнтам із хронічною ІХС, у яких симптоми залишаються, попри лікування β-блокаторами, БКК або нітратами тривалої дії (клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R) (Chaitman et al., 2004; Stone et al., 2006).

Нітрогліцерин сублінгвально або у вигляді спрею застосовують у хворих на хронічну ІХС для негайного короткочасного зменшення симптомів стенокардії або еквівалентних симптомів (клас рекомендації 1, рівень доказовості B-NR) (Ohman, 2016).

Свою чергою, в осіб із хронічною ІХС і нормальною функцією ЛШ додавання івабрадину до стандартної антиангінальної терапії є потенційно шкідливим (клас рекомендації 3: завдає шкоди, рівень доказовості B-R) (Fox et al., 2014). У пацієнтів із хронічною ІХС та рефрактерною стенокардією, якщо немає інших варіантів лікування для зменшення симптомів, можна розглянути застосування посиленої зовнішньої контрпульсації (клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R) (Agora et al., 1999).

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЯ

Мета втручання

Реваскуляризація сприяє ефективнішому зменшенню симптомів та поліпшенню якості життя пацієнтів із хронічною ІХС та стабільною стенокардією, ніж лише медикаментозне лікування (Maron et al., 2020; Navarese et al., 2021). Хворим на хронічну ІХС та стенокардію, що обмежує повсякденну діяльність, попри оптимальну терапію, а також зі значним стенозом КА для зменшення симптомів рекомендовано реваскуляризацію (*клас рекомендації 1, рівень доказовості А*) (Al-Lamee et al., 2019). В осіб із хронічною ІХС та значною оклюзією лівої головної КА або багатосудинним ураженням із тяжкою дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ $\leq 35\%$) для поліпшення виживаності на додаток до фармакотерапії слід виконати АКШ (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R*) (Velazquez et al., 2016). У хворих на хронічну ІХС, які страждають на багатосудинне захворювання з тяжкою дисфункцією ЛШ, застосування АКШ разом з оптимальним медикаментозним лікуванням має середню економічну цінність порівняно з лише фармакотерапією (*економічна цінність: середня, рівень доказовості B-NR*) (Chew et al., 2022).

У пацієнтів із хронічною ІХС та множинним ураженням коронарних судин, яким показано АКШ або ЧКВ, реваскуляризація на додаток до оптимальної терапії є доцільною для зниження ризику СС-подій, як-от спонтанний ІМ, незапланована термінова реваскуляризація або кардіальна смерть (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-R*) (Chaitman et al., 2021; Laukkanen et al., 2021). В окремої категорії хворих на хронічну ІХС зі значним стенозом стовбура лівої КА для поліпшення виживаності можна розглянути ЧКВ, що допоможе забезпечити реваскуляризацію, еквівалентну такій за АКШ (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-NR*) (Bittl et al., 2013).

У пацієнтів із хронічною ІХС та стенокардією або еквівалентними симптомами, які не проходили обстеження з приводу ішемії та мають ангіографічно підтверджений проміжний коронарний стеноз, перед початком ЧКВ рекомендовано визначити фракційний резерв кровотоку (FFR) або виконати інші валідовані негіперемічні тести (наприклад, iFR) (*клас рекомендації 1, рівень доказовості А*) (Davies et al., 2017).

Зокрема, в осіб із хронічною ІХС, яким виконують коронарографію без попереднього навантажувального тестування, інвазивна оцінка FFR для ангіографічного визначення проміжних коронарних стенозів перед ЧКВ має високу економічну цінність (*економічна цінність: висока, рівень доказовості B-NR*) (Fearon et al., 2018).

Переваги черезшкірного коронарного втручання та аортокоронарного шунтування

Наявні значущі відмінності між тим, яким як АКШ та ЧКВ чинять вплив на відновлення кровотоку в ішемізованій зоні міокарда (Doenst et al., 2019). Пацієнтам із хронічною ІХС, які потребують виконання реваскуляризації через значне ураження стовбура лівої КА, пов'язане з тяжкою ІХС, для поліпшення виживаності рекомендовано АКШ на відміну від ЧКВ (*клас рекомендації 1, рівень доказовості B-R*) (Morice et al., 2014).

У хворих на хронічну ІХС, яким необхідно виконати реваскуляризацію з приводу багатосудинного ураження коронарних судин за тяжкої / дифузної ІХС, для поліпшення виживаності розумним вибором є АКШ замість ЧКВ (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-R*) (Fearon et al., 2022; Thuijs et al., 2019). Для осіб із хронічною ІХС, які є кандидатами для виконання реваскуляризації, але не хірургічного втручання, доцільно вибрати ЧКВ замість АКШ, щоб зменшити симптоми та ризик МАСЕ (*клас рекомендації 2a, рівень доказовості B-NR*) (Ono et al., 2022).

Для пацієнтів із хронічною ІХС, ЦД та багатосудинним ураженням коронарних судин із залученням лівої передньої нижньої артерії для зниження смертності та частоти повторної реваскуляризації у разі можливості виконання рекомендовано АКШ порівняно із ЧКВ (*клас рекомендації 1, рівень доказовості А*) (Farkouh et al., 2019). У хворих на хронічну ІХС низького або помірного ступеня тяжкості та ЦД зі стенозом стовбура лівої КА із метою зменшення кількості МАСЕ як альтернативу АКШ можна розглянути ЧКВ (*клас рекомендації 2b, рівень доказовості B-R*) (Milojevic et al., 2019).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.jacc.org

Лікування аритмії у пацієнтів із синдромом старечої астенії

Нині спостерігається зростання частки загального населення, яке доживає до похилого віку із серйозними хронічними захворюваннями, кількома патологіями та інвалідністю. Власне, із віком експоненційно збільшується поширеність стану преастенії та синдрому старечої астенії (СА), або «крихкості», пов'язаних із підвищеною захворюваністю, інвалідністю, госпіталізацією, смертністю та використанням ресурсів системи охорони здоров'я. Пропонуємо до вашої уваги огляд Консенсусного документа Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA, 2023), схваленого Товариством ритму серця (HRS), Азіатсько-Тихоокеанським товариством ритму серця (APHRS), Латиноамериканським товариством ритму серця (LAHRS), Південно-Африканським товариством серцевої аритмії (CASSA), який присвячений біології СА, поширеним супутнім захворюванням і методам оцінювання СА у контексті конкретних типів аритмій і порушень провідності, та надано доказові рекомендації щодо лікування аритмій у пацієнтів із СА.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 2019 року у світі близько 1 млрд осіб досягли віку ≥ 60 років, а до 2050 року ця цифра має подвоїтися [1]. Як зазначають експерти, найбільше зросте кількість осіб віком ≥ 80 років; очікується, що вона збільшиться вчетверо і досягне 434 млн. Тож раннє виявлення, оцінювання та лікування для запобігання каскаду подій, що призводять до функціональних порушень, інвалідності та смерті, є одним з актуальних викликів геріатрії та загальної медицини. Преастенію і СА, переважно пов'язані зі старечим віком і мультиморбідністю, найчастіше виявляють у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) і аритміями. Веденню пацієнтів зі СА та ССЗ було приділено увагу в низці настанов [2-4]. Зокрема, вчасне виявлення та оцінювання зниження фізіологічних резервів та СА є корисними для визначення індивідуального підходу до призначення безпечної та ефективної терапії.

Проте нині бракує систематичних досліджень або рекомендацій щодо ведення осіб з аритмією і СА, не останньою чергою через те, що цих пацієнтів виключають із великих клінічних досліджень, тоді як недостатня поінформованість про безпеку та ефективність антиаритмічної терапії призводить до відмови від дієвих фармакологічних (наприклад, антикоагулянтів) або нефармакологічних (наприклад, абляції) втручань. Цей консенсусний документ призначений для фахівців первинної і вторинної ланки, які мають справу з літніми пацієнтами з преастенією і СА із серцевими аритміями, патологією провідної системи серця, імплантованими електронними пристроями.

КАТЕГОРІЇ КОНСЕНСУСНИХ ЗАЯВ

♥ **«Це слід робити»** – наявні наукові докази того, що лікування або процедура є корисними та ефективними або позиція підтримана консенсусом експертів.

♥ **«Це можна робити»** – наявна загальна згода та/або наукові докази свідчать про корисність / ефективність лікування або процедури.

♥ **«Не робити цього»** – наявні наукові докази або загальна згода не використовувати або не рекомендувати лікування чи процедуру.

ВИЗНАЧЕННЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ СА

Для СА характерна висока біологічна вразливість пацієнта, зниження фізіологічного резерву і здатності протистояти стресам через множинні порушення у взаємопов'язаних системах,

що призводить до зменшення гомеостатичного резерву [5]. Поширеність СА у загальній популяції становить 10-15%, із вищими показниками серед жінок і найвищими – серед осіб віком ≥ 85 років [6-8]. Наявність множинної супутньої патології пов'язана зі збільшенням поширеності СА до 63-81%. Сьогодні запропоновано дві різні концептуальні моделі СА.

Так, згідно з моделлю L.P. Fried et al. (2001), каскад подій – від окислювального стресу до ушкодження ДНК, що прискорює клітинне старіння – призводить до дисрегуляції ендокринної та імунної систем, що, своєю чергою, зумовлює розвиток фенотипу СА (зниження м'язової сили, маси тіла та швидкості ходи, а також підвищення втомлюваності або нездатності виконувати складні види діяльності). Альтернативна модель A.V. Mitnitski et al. (2001) спирається на поняття кумулятивного дефіциту і визначає СА не як специфічний синдром, а радше як віковий стан, пов'язаний із медичними та функціональними проблемами. Попри теоретичні відмінності, ці дві моделі мають багато спільного і дають змогу виявляти осіб похилого віку з підвищеним ризиком розвитку несприятливих подій [13].

Преаєстенія

Концепція преаєстенії розроблена та підкріплена епідеміологічними та клінічними даними гірше, проте її визначення є нечітким. Преаєстенія, або проміжний фенотип СА, виявляють за наявності одного або двох із п'яти критеріїв на підставі моделі Фріда або за кількістю накопичених дефіцитів за індексом крихкості (FI) [11, 14]. Нерідко преаєстенію називають клінічно безсимптомною фазою, що передує СА, або станом, який призводить до неї [15]. Поширеність преаєстенії складно оцінити, в осіб віком >65 років вона може становити від 18,8 до 50,9%.

Власне, клінічне значення концепції преаєстенії як перехідного стану між міцним і крихким станом полягає в можливості зворотного розвитку крихкості за допомогою ефективних реабілітаційних втручань. Часта і/або тривала госпіталізація, пов'язана із саркопенією та слабкістю, є основним чинником ризику переходу від стану міцності до крихкості і подальшого розвитку СА. Однак гіпотеза про те, що зменшення чинників ризику або посилення захисних чинників може запобігти розвитку СА або відтермінувати його, не перевірена у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД).

ОСНОВНІ КЛІНІЧНІ СТАНИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ СА

Анорексія

Втрата апетиту або нездатність їсти (анорексія) часто спостерігається у літніх осіб, сприяє недоїданню і через саркопенію та втрату м'язової маси призводить до інвалідності, підвищеної захворюваності та смертності. Стареча анорексія вражає приблизно 20% населення похилого віку і є поширенішою серед госпіталізованих пацієнтів (23-62%) та мешканців геріатричних будинків (до 85%) [20]. Зокрема, в основі анорексії у літніх пацієнтів може бути: менша чутливість до дії гормону голоду греліну через підвищену концентрацію інсуліну та лептину, гормонів ситості; хвороби, які чинять вплив на харчовий баланс (рак, серцева недостатність [СН], хронічне обструктивне захворювання легень, хронічна хвороба нирок [ХХН], шлунково-кишкові розлади, хвороба Паркінсона); депресія, когнітивні порушення, деменція та інші психічні розлади; деякі лікарські засоби; соціальні та економічні проблеми [21]. Рутинне оцінювання анорексії та недостатнього харчування і відповідні втручання слід виконувати у всіх осіб похилого віку або інших груп ризику.

Саркопенія

Залежна від віку втрата як м'язової маси, так і м'язової сили й функції після 70 років становить у середньому 15% за кожне десятиліття [22]. Старіння, анорексія, недоїдання, вікові гормональні зміни, малорухливий спосіб життя призводять до зниження анаболізму, тоді як стан

хвороби, запалення, оксидативний стрес та мітохондріальна дисфункція зумовлюють підвищений катаболізм, що спричиняє розвиток саркопенії. Наявність саркопенії слід враховувати під час впровадження профілактичних і терапевтичних заходів (як-от оптимізація харчування, усунення дефіциту вітаміну D, фізичні вправи), спрямованих на подолання фізичної слабкості на початковій стадії та сповільнення або зупинення прогресуючого зниження м'язової маси [22]. За даними метааналізу, 47,4% пацієнтів із СН мають також СА [23].

Поширеність СА у пацієнтів із СН не залежить від віку, що свідчить про складнішу взаємодію між двома синдромами. Механізми, що пов'язують СА із СН, є багатofакторними і охоплюють маркери запалення, порушення функції скелетних м'язів унаслідок мітохондріальної дисфункції, зниження щільності капілярів та інфільтрацію жирової тканини [3]. І навпаки, старіння, крихкість, супутні захворювання та обмеження рухливості внаслідок госпіталізації можуть сприяти збільшенню тяжкості та прискоренню прогресування СН [24].

♥ **Оцінювання наявності СА слід додати до рутинного обстеження пацієнтів із СН**

♥ **Ранні втручання, спрямовані на складові СА, що можуть бути модифіковані, є важливими для поліпшення прогнозу та якості життя у пацієнтів із СН.**

Рак

На крихкість необхідно зважати під час лікування онкологічних пацієнтів, серед яких преастенію або явну СА виявляють у понад 50% випадків [25, 26]. Крихкість може бути пов'язана з такими несприятливими наслідками онкологічних захворювань, як побічні ефекти хіміотерапії, рецидиви захворювання або його прогресування і смерть [27, 25].

Дані реєстрів демонструють, що прогноз раку асоційований із такими пов'язаними зі СА станами, як втрата ваги, зниження швидкості ходи, глибока депресія та госпіталізація до геріатричного пансіонату [28]. Наявність СА має сприяти мультидисциплінарному прийняттю рішень та індивідуально підібраним терапевтичним підходам, спрямованим на збереження якості життя.

♥ **Раннє оцінювання ознак СА та вчасне виявлення преастенії уможливають втручання, які можуть запобігти прогресуванню СА та зберегти якість життя, особливо за виліковних і неагресивних форм раку.**

Падіння

Особи зі СА, найімовірніше, зазнають повторних падінь. Падіння поділяють на випадкові (коли людина послизнулася чи перечепилася) та невідповідні. Саме останні частіше пов'язані зі ССЗ, зокрема гіпотонією або аритмією.

У метааналізі даних 102 130 осіб віком >65 років, у когорті зі СА ризик падінь був підвищений у 2,5 раза, тоді як у пацієнтів із преастенією – у 1,5 раза порівняно з популяцією без крихкості [29]. Завичай падіння призводять до погіршення якості життя літніх осіб і підвищують ризик переломів кісток, госпіталізації та смерті, а також збільшують навантаження на тих, хто здійснює їх догляд.

Пацієнти із СА з підозрою на аритмію мають бути обстежені щодо ризику падінь. Чинниками ризику падінь є небезпека навколишнього середовища, порушення ходи і рівноваги, когнітивні порушення, депресія, поліпрагмазія, застосування психотропних, кардіопрепаратів, порушення зору, ортостатична гіпотензія, низький артеріальний тиск (АТ), аритмії (найчастіше брадикардії), нетримання сечі, перенесені раніше падіння і страх повторних падінь [30]. Усі виявлені чинники ризику мають бути змінені.

В осіб літнього віку причиною падінь часто є ортостатична нестійкість, що проявляється у вигляді ортостатичної гіпотензії внаслідок фармакотерапії антигіпертензивними, антиангінальними, седативними препаратами. Серед інших причин падінь – первинна, вторинна вегетативна

недостатність, гіповолемія та анемія [33]. У пацієнтів похилого віку саркопенія і, як наслідок, виснаження організму є додатковими причинами падінь.

♥ **Оцінювання чинників ризику падінь є корисною для всіх пацієнтів зі СА.**

♥ **Невипадкові падіння з нез'ясованими причинами слід вважати як синкопе відповідно до Настанов ESC (2018) щодо діагностики та лікування синкопе.**

♥ **У пацієнтів з ортостатичною нестійкістю слід зібрати точну інформацію про фармакотерапію, зокрема некардіологічними препаратами.**

♥ **Пацієнтам із низьким АТ і/або ортостатичною гіпотензією / нестійкістю препарати, що знижують АТ, слід застосовувати з обережністю, а лікарі мають оцінити можливі переваги їх скасування.**

♥ **Необхідно контролювати ризик падінь у пацієнтів, які приймають антиаритмічні препарати.**

♥ **Перевагу слід віддавати антиаритмічним препаратам, які мають мінімальний вплив на АТ.**

Неврологічні стани, зокрема когнітивні порушення і деменція

СА і падіння частіше виникають у пацієнтів із віковими неврологічними розладами, як-от інсульт, хвороба Паркінсона, деменція або епілепсія [37]. Медикаментозне лікування, зокрема лікування деменції, також може підвищувати ризик падінь. Психотропні препарати пов'язані з травмами внаслідок падіння, госпіталізацією та смертю [38].

Деменція та когнітивні порушення відіграють важливу роль у цьому контексті та пов'язані з підвищеним ризиком падінь. За даними метааналізів рандомізованих досліджень, комбінація фізичних вправ і когнітивних тренувань підвищує рівновагу за легких когнітивних порушень [39].

♥ **Пацієнти, які отримують психотропні препарати, мають перебувати під наглядом фахівців щодо падінь.**

♥ **Фізичні вправи та когнітивні тренування можуть поліпшити рівновагу та запобігти прогресуванню СА у пацієнтів із когнітивними порушеннями на ранній стадії.**

Множинні коморбідності та поліпрагмазія

СА має виразний зв'язок із низькою хронічних захворювань, зокрема ССЗ та легеневиими захворюваннями, а також цукровим діабетом (ЦД): 33% осіб із СА мали три-чотири хронічні захворювання, 27% – два, а 8% – понад п'ять супутніх захворювань [11].

Множинні супутні захворювання в осіб із СА можуть не лише посилювати фенотип СА, але й призводити до підвищеного ризику поліпрагмазії, яка є маркером несприятливого клінічного результату. Французьке дослідження когорти пацієнтів віком >70 років засвідчило, що середня кількість призначених препаратів зростала від 4,6 в осіб без СА до 6,1 у пацієнтів із преастеною і 7,1 – із СА [42].

Важливо, що СА і надмірна поліпрагмазія (>10 препаратів) були незалежними чинниками ризику смертності, а їхня комбінація збільшувала ризик смерті впродовж 2,6 року в 6,3 раза. СН, ниркова недостатність, ФП, деменція та рак – серед найпоширеніших супутніми захворюваннями, визнаними лікарями як такі, що пов'язані із СА [43].

Порушення електролітного балансу, ураження нирок, порушення метаболізму

Хронічна гіпонатріємія – найпоширеніший розлад обміну електролітів у пацієнтів похилого віку. Її спричиняють передусім такі препарати, як діуретики та антидепресанти, а також синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону.

Гіпонатріємія часто є легкою і безсимптомною, вона посилює фенотип СА, що призводить до когнітивних розладів і порушень ходи, а також до розвитку остеопорозу, що спричиняє крихкість кісток, підвищуючи схильність пацієнтів до падінь і переломів шийки стегнової кістки [44].

Саркопенія прогресує разом із нирковою недостатністю в разі ХХН і є найвиразнішою у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Поширеність СА зафіксовано в 7% осіб похилого віку, 14% у пацієнтів із ХХН, які не потребують діалізу, та 42% у тих, хто перебуває на гемодіалізі [45]. У пацієнтів на гемодіалізі СА пов'язана з вищим у 2,6 раза ризиком смерті та в 1,4 раза – ризиком госпіталізації, незалежно від віку, статі, супутніх захворювань та наявності інвалідності [46]. Частота розвитку інсулінорезистентності суттєво зростає з віком, цей стан вважають основним чинником ризику багатьох вікових хвороб. Інсулінорезистентність відіграє важливу роль у циклі СА, а саме хронічному запаленні, зниженні метаболізму скелетних м'язів, зниженні когнітивних функцій і саркопенічному ожирінні. Тому втручання, спрямовані на корекцію інсулінорезистентності, можуть відігравати вирішальну роль у профілактиці або сповільненні погіршення стану здоров'я літніх пацієнтів із СА [47].

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ СА

СА розглядають як пов'язаний із віком синдром із невідомими патофізіологічними механізмами розвитку і визначають як втрату функціонального резерву багатьма фізіологічними системами, недостатню стійкість до дії повсякденних стресорів та підвищений ризик розвитку низки несприятливих для здоров'я наслідків. Попри значну гетерогенність цієї групи населення, для виявлення літніх осіб із СА розроблено діагностичні критерії.

Широко застосовуваний набір критеріїв було розроблено на підставі дослідження серцево-судинного здоров'я: ненавмисна втрата ваги, відчуття виснаження, м'язова слабкість, повільна хода та низький рівень активності, які визначають за допомогою комбінації показників, отриманих на основі самооцінки та об'єктивних досліджень (табл. 1) (Fried, 2001).

Особи, які мають три або більше зі згаданих критеріїв, вважаються такими, що мають СА, а тих, які мають два із цих критеріїв, такими, що мають преастенію. Власне, прогностичну цінність цих критеріїв щодо різних результатів було переконливо продемонстровано в численних наукових публікаціях. Діагностичні порогові значення різних критеріїв для різних популяцій у різних дослідженнях були різними. Наявність принаймні двох із п'яти позитивних критеріїв вказує на преастенію і ≥ 3 із п'яти критеріїв – на СА.

Другий підхід до оцінювання СА ґрунтується на використанні «індексу крихкості» (Frailty Index, FI), який являє собою відношення між кількістю виявлених дефіцитів і загальною кількістю дефіцитів, які розглядають. Цей показник може значно варіювати. Він враховує наявність хвороб, фізичних і когнітивних порушень, психосоціальні чинники ризику і геріатричні синдроми, як-от падіння, марення та нетримання сечі (табл. 2) [48].

FI – потужний предиктор несприятливих клінічних результатів [49, 50]. На підставі FI літніх пацієнтів можна поділити на декілька класів – від «міцних» до «дуже крихких». Оскільки FI може бути розрахований майже з будь-якого набору пов'язаних зі здоров'ям змінних, цей інструмент є дуже гнучким і може бути адаптований до великої кількості ситуацій та уніфікований між дослідницькими проектами та клінічними центрами. Розраховують FI як: загальна кількість змінних у пацієнта / загальна кількість змінних, які розглядають. $FI \geq 0,36$ свідчить про СА.

Доки ще неясно, чи виявлення СА є підставою для застосування додаткових підходів до лікування, що призведе до кращих клінічних результатів. Прийняття рішення має бути індивідуалізованим у кожному конкретному випадку і ґрунтуватися на наукових доказах.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ БІОЛОГІЧНИХ ЗМІН, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ СА

Умовно можна виокремити чотири складові крихкості:

1. Фізична, передусім пов'язана з втратою м'язової маси і функції та зниженням фізичної працездатності.

2. Когнітивна, пов'язана зі зниженням когнітивних здібностей та/або деменцією.
3. Психологічна, переважно пов'язана з депресивними ознаками.
4. Соціальна, пов'язана з ізоляцією та браком соціальної активності.

Старіння серцево-судинної системи (ССС) є результатом зміни її структури та функції:

- Артерії – ендотеліальна дисфункція, зміна товщини комплексу інтима-медіа, кальцифікація артеріальної стінки, зміни позаклітинного матриксу.
- Серце – гіпертрофія та фіброз стінок, розширення порожнин, кальцифікація та дегенерація клапанів, зміни скоротливої здатності клітин серцевого м'яза.

Ці зміни стосуються всієї сукупності серцево-судинних компонентів і є патофізіологічним тлом периферичної вазоконстрикції, підвищеної ригідності центральних артерій, діастолічної і систолічної дисфункції серця. Серед літніх пацієнтів дуже поширені гострі та хронічні ознаки цих змін: систолічна гіпертензія, ІХС, аритмії, клапанні захворювання серця, інсульт, гостра та хронічна СН. Також доведено, що СА і преаєстенія пов'язані з будь-яким типом ССЗ [51].

В осіб літнього віку з виразною СА сильніше прогресують ССЗ. Це часто спостерігають у пацієнтів із СН, у яких наявність СА та саркопенія синергічно пов'язана з наслідками ССЗ і посилює такі клінічні ознаки, як втома, задишка та кахексія. Крім того, наявність СА збільшує ризик побічних ефектів, пов'язаних із прийманням ліків. За даними клінічних досліджень, ступінь виразності СА змінює співвідношення користь / ризик для деяких медикаментозних і хірургічних методів лікування ССЗ.

♥ **Важливо визначити ступінь СА у пацієнтів похилого віку із ССЗ, щоб оцінити ризик зниження функції, втрати здатності до самообслуговування та смерті.**

♥ **На підставі оцінювання СА можна краще визначити баланс ризик / користь терапевтичних стратегій.**

♥ **Оцінювання СА необхідне в межах комплексного ведення пацієнтів похилого віку з ССЗ, особливо з множинними супутніми захворюваннями та поліпрагмацією.**

♥ **Вік не має бути основним критерієм для надання медичної та соціальної допомоги пацієнтам похилого віку.**

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Нормальний процес старіння супроводжується фізіологічними змінами, які мають вплив на фармакокінетику (зокрема, всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення) та фармакодинаміку антиаритмічних препаратів (ААП) (табл. 3) [53-56].

Вікове зниження ниркового кровотоку, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та каналцевої секреції зменшує кліренс і збільшує період напіввиведення препаратів, що виводяться нирками (дигоксин, ібутилід, соталол і дофетилід) [59]. Інші ААП виводяться печінкою і нирками (дофетилід, прокаїнамід і дизопірамід).

Отже, ААП, які виводяться безпосередньо або чий активні метаболіти виводяться нирками, потребують корекції дози.

Більшість ААП взаємодіють з іншими широко застосовуваними лікарськими засобами. Хінідин, аміодарон і дронедазон інгібують Р-глікопротеїн, необхідний для ниркової екскреції дигоксину, підвищуючи у такий спосіб рівень його у плазмі крові. Аміодарон інгібуює СYP3A4, СYP2C9 і Р-глікопротеїн, підвищуючи плазмові рівні препаратів, які широко застосовують у геріатричній популяції (флекаїнід, ААПФ класу II і IV, антикоагулянти) [60].

Пацієнти зі СА більш схильні до деяких побічних ефектів ААП, зокрема до розвитку брадикардії та АВ блокади (ААП II і IV класів або дигоксин), блокади внутрішньосерцевої провідності (ААП I класу), СН (дизопірамід, соталол і ААП IV класу), ортостатичної гіпотензії, падіння і затримки сечі (ААП I класу) [53, 61, 62].

І навпаки, літні пацієнти демонструють знижену чутливість до бета-блокаторів. Критерії Beers рекомендують уникати аміодарону як засобу терапії першої лінії при ФП, якщо в пацієнта немає СН або значної гіпертрофії лівого шлуночка; дизопіраміду через його антихолінергічні властивості; дигоксину як терапії першої лінії при ФП або СН, який слід призначати в дозах <0,125 мг/добу за будь-яких показань [62].

Крім того, лікування ААП ускладнюється супутніми захворюваннями (СН, АГ, ІХС), які чинять вплив на фармакодинаміку / фармакокінетику ААП і призводять до поліпрагмазії, збільшуючи частоту побічних ефектів і міжлікарських взаємодій.

Лікарі мають ретельно оцінити, як вік позначається на фармакодинаміці / фармакокінетиці ААП та їх можливу взаємодію з іншими препаратами, які часто призначають літнім пацієнтам із супутніми захворюваннями. Таке лікування слід розпочинати з нижчих, ніж рекомендовано, дозувань з урахуванням показників функції печінки та нирок і поступово титрувати до досягнення бажаної дози, оцінюючи побічні реакції, передусім проаритмічні ефекти.

БРАДИАРИТМІЯ

Як відомо, частота брадиаритмій зростає з віком та супутніми захворюваннями і відповідно – зі збільшенням крихкості [63-65]. Із показниками крихкості корелюють електрична провідність, морфологія потенціалу дії та фіброз [63]. Ідіопатична дегенерація синусового вузла, спричинена старінням, є, ймовірно, найпоширенішою причиною СН [64]. У дослідженні АВ блокаду першого або другого ступеня спостерігали у 25% осіб віком 100 років і в 7% – у контрольній групі, середній вік членів якої становив 75 років [65].

МЕДИКАМЕНТОЗНА БРАДИКАРДІЯ

Пацієнтам із СА частіше призначають терапію, що сповільнює серцевий ритм, як-от блокатори кальцієвих каналів (БКК), бета-блокатори та ААП для лікування АГ, СН та ФП. У пацієнтів із СА фармакокінетика є непередбачуваною, що зумовлено зниженим метаболізмом першого проходження, зменшенням м'язової маси та погіршенням функції нирок, що призводить до розвитку побічних ефектів при застосуванні стандартних доз. При цьому небажані ефекти можуть вирізнятися навіть у межах одного класу. У дослідженні SIBIS Elderly пацієнти із СН, рандомізовані в групи, що отримували бісопролол або карведилол, мали схожу частоту побічних ефектів (24-25%). Однак бісопролол спричиняв виразніше зниження ЧСС і більш дозозалежну брадикардію (бісопролол 16% проти карведилолу 11%), тоді як карведилол асоціювався із задишкою (бісопролол 4% проти карведилолу 10%) [66].

Виявлено, що лише 15% АВ-блокад спричинені ліками. Хоча повідомляли про усунення АВ-блокади у 41% випадків після скасування препаратів, які знижують частоту серцевих скорочень, понад половина пацієнтів мають рецидиви АВ-блокади за відсутності терапії [67].

Пацієнти, які отримують інгібітори холінергери з приводу деменції, частіше були госпіталізовані з приводу непритомності (ВР 1,76) або симптоматичної брадикардії (ВР 1,69), а також їм частіше виконували імплантацію кардіостимулятора (ВР 1,49) [68].

ПОРУШЕННЯ ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВОЇ ПРОВІДНОСТІ

Частота і поширеність блокади ніжок пучка Гіса (НПГ) зростає з віком. У 855 чоловіків віком 50 років за 30 років спостереження поширеність блокади НПГ зросла з 1 до 17% [69]. Ізольована блокада правої НПГ частіше виникає, ніж лівої (0,18 проти 0,1%), збільшуючись від 0,4% у віці 45-54 років до 1,3% – у віці >64 років [70]. Існують гендерні особливості: блокаду НПГ спостерігають у 11% чоловіків, але лише в 5% жінок >60 років [71].

У літніх і ослаблених пацієнтів із синкопе і блокадою обох НПГ емпірична імплантація кардіостимулятора може бути виконана без попереднього електрофізіологічного дослідження [72].

КАРДІОСТИМУЛЯЦІЯ

Згідно з чинними настановами не рекомендовано змінювати кардіостимуляторну терапію в пацієнтів з СА. Винятком є випадки, коли розглядають питання про кардіоресинхронізувальну терапію (КРТ) або пропонують заміну КРТ-дефібрилятора (КРТ-Д) на КРТ-кардіостимулятор (КРТ-К), але наголошують на потребі в ретельному аналізі індивідуального співвідношення ризику і користі, впливу пристрою на життя та вподобань пацієнта [72, 73]. Наявність діагнозу значної СА з іншими чинниками ризику, як-от похилий вік, обмежена мобільність і супутні захворювання, можуть сприяти прийняттю рішення про імплантацію однокамерного кардіостимулятора [73].

Як зазначають дослідники, нелікована дисфункція синусового вузла має гірший прогноз у пацієнтів із СА. Під час 17-місячного спостереження у 57% пацієнтів розвинулися синкопе, СН або ФП. За даними багатофакторного аналізу, вік >65 років є найважливішим предиктором події (ВР 7,80) [74].

Загалом ризику імплантації кардіостимулятора у молодих і старших пацієнтів подібні, але пневмоторакс, зміщення та ерозія електрода частіше трапляються в осіб похилого віку [75]. Тому, зважаючи на можливу більшу користь кардіостимуляції для пацієнтів похилого віку, пропонується дотримуватися стандартних показань до кардіостимуляції, навіть з урахуванням підвищеного ризику ускладнень і витрат на процедуру [72, 73].

Вибір режиму залежить від показань до кардіостимуляції. Дослідження UK-PACE, у якому 2021 пацієнту віком >70 років з АВ-блокадою високого ступеня було імплантовано одно- або двокамерний кардіостимулятор, не виявило різниці щодо смертності або частоти серцево-судинних подій [76].

У дуже старих та/або пацієнтів із нечастими паузами, які мають обмежені функціональні можливості та/або коротку очікувану виживаність, кардіостимуляція DDD(R) порівняно з VVIR не має помітних переваг, а при виборі режиму електрокардіостимуляції необхідно також брати до уваги збільшення ризику ускладнень, пов'язаних із другим передсердним відведенням [72].

І навпаки, підтримання АВ-синхронії у пацієнтів із СН зменшує кількість госпіталізацій із приводу ФП, синдрому кардіостимуляції та СН [77, 78]. Пацієнти з підозрою на дефіцит мають пройти обстеження щодо крихкості за затвердженою методологією перед імплантацією кардіостимулятора та вибором режиму кардіостимуляції.

Безелектродні кардіостимулятори можуть запобігти деяким ускладненням, пов'язаним з імплантацією, зокрема виникненню препериторальних гематом, екструзії, інфекції імплантацийної кишені, пневмотораксу, тампонади і зміщення електрода. Судинні ускладнення через великий діаметр напрямляючого катетера і тампонада перикарда (близько 1%) становлять значний ризик у літніх пацієнтів із СА, який має бути врахований перед імплантацією безелектродного кардіостимулятора [80].

У довгостроковій перспективі електрод, як правило, вважають найслабшою ланкою системи, із ризиком ушкодження ізоляції або розриву дроту та розвитку інфекції.

Частота цих ускладнень зростає за наявності супутніх захворювань, які часто пов'язані з похилим віком. Відсутність електрода зменшує частоту відповідних ускладнень і робить систему сумісною з проведенням магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Отже, безелектродна кардіостимуляція є привабливим варіантом для літніх пацієнтів із СА, які потребують установлення кардіостимулятора [81, 82].

Пацієнти з безелектродними кардіостимуляторами можуть мати менше ускладнень, ніж із трансвенозними кардіостимуляторами, але в них може розвиватися більш небезпечний перикардальний випіт, що потребує обережності за імплантації у літніх пацієнтів із СА. Довгостроковий прогноз щодо цих пристроїв невідомий, особливо щодо ризику ендотелізації

та фіброзу, які можуть ускладнити їх видалення. Це може стати підставою для того, щоб залишити пристрій, що може бути меншою проблемою для літніх пацієнтів.

Сьогодні до 25% пацієнтів отримують кардіостимуляцію в режимі VVIR, який особливо підходить для літніх осіб і пацієнтів із СА, яким, ймовірно, не доведеться багато разів замінювати пристрій.

♥ **СА поширена серед пацієнтів із брадіаритміями та зазвичай не має бути протипоказанням до імплантації кардіостимулятора.**

♥ **Оцінювання СА необхідне пацієнтам із незначним дефіцитом, адже вона може визначити режим кардіостимуляції та подальше спостереження.**

ШЛУНОЧКОВІ АРИТМІЇ

Захворюваність на шлуночкові аритмії зростає з віком незалежно від наявності основного ССЗ і поширеність передчасних шлуночкових скорочень, або шлуночкових екстрасистол (ШЕ), за даними досліджень, при холтеровському моніторингу ЕКГ у старших пацієнтів може сягати 70-80% [83-85].

Частіше можуть виникати внаслідок електричних, структурних та ішемічних порушень, як-от повторний вхід імпульсу, пов'язаний із рубцюванням після ІМ, підвищенням автоматизмом у хронічно ішемізованій тканині або активністю, спричиненою постдеполяризацією, пов'язаною з набутим подовженням інтервалу QT або спричиненою дигоксином, і асоціюються з підвищенням ризику розвитку нової кардіоміопатії або погіршенням перебігу вже наявної хвороби [85, 86].

Деякі мономорфні ШТ виникають без структурних захворювань серця, не пов'язані з несприятливим прогнозом і, як правило, не потребують специфічної терапії ААП [86].

Ведення пацієнтів із СА і частими ШЕ на тлі серцевої патології, переважно ІХС або кардіоміопатії, є доволі складним через несприятливе співвідношення ризик / користь терапії ААП і наявність лише обмежених даних щодо абляції ШЕ у цій популяції. Така причина ШЕ, як повторний вхід імпульсу в ніжки пучка Гіса, виникає рідко, але її слід виявляти, оскільки вона може бути усунена завдяки абляції.

Раптова серцева смерть (РСС) у літніх пацієнтів часто може бути пов'язана зі злоякісними шлуночковими аритміями [87]. Основною причиною є ішемія міокарда, а прогноз у літніх пацієнтів несприятливий, із показником виживаності <5% [88]. РСС у літніх осіб або осіб із СА також може бути пов'язана з електромеханічною дисоціацією або асистолею, яка супроводжувалася майже 100% смертністю у більшості досліджень [87, 88]. У пацієнтів похилого віку, які вижили, часто можуть спостерігатися когнітивні або афективні розлади [89].

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ШЛУНОЧКОВОЇ ЕКСТРАСИСТОЛИ ТА ШЛУНОЧКОВОЇ ТАХІКАРДІЇ

Невідкладне лікування шлуночкової тахікардії (ШТ) передбачає внутрішньовенне застосування бета-блокаторів, аміодарону (150-300 мг в/в болюсно), лідокаїну і мексилетину, які також можуть запобігти негайному рецидиву ШТ і виникненню фібриляції шлуночків (ФШ). Аміодарон залишається єдиним ААП, який можна застосовувати у критично хворих пацієнтів із СА.

Бета-блокатори та недигідропіридинові антагоністи кальцію

Бета-блокатори часто розглядають як препарати першої лінії в лікуванні осіб із наявністю симптомів із несприятливою ситуацією щодо ектопічного шлуночкового ритму, але їх ефективність є помірною. Недигідропіридиновий антагоніст кальцію (верапаміл) можна використовувати в окремих пацієнтів і за чутливого до верапамілу ектопічного шлуночкового ритму. Ці терапевтичні принципи застосовують щодо нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ). Пацієнти із частими ідіопатичними нападами НШТ мають бути обстежені щодо первинної генетичної електричної хвороби серця.

Мексилетин і лідокаїн

Мексилетин і лідокаїн ефективно пригнічують ектопічний шлуночковий автоматизм і тригерну активність, спричинену затримкою слідової деполяризації, а також можуть чинити вплив на такий механізм аритмії, як повторний вхід імпульсу, за допомогою перетворення односпрямованої блокади на двоспрямовану в частково деполяризованому міокарді, що спостерігається під час ішемії. Ефективність мексилетину як засобу монотерапії оцінювали в невеликих дослідженнях під час програмованої електричної стимуляції, вона становила 20-30% щодо пригнічення індукованої шлуночкової тахікардії та 75% – щодо зменшення кількості шлуночкових скорочень [90]. Мексилетин і лідокаїн подібні як за структурою, так і за функціями; на противагу лідокаїну, мексилетин добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Обидва препарати чинять антиаритмічну дію без значного пригнічення серцевої діяльності. Проаритмію або іншу серйозну токсичну дію вказаних препаратів фіксують рідко.

Синусову брадикардію та зупинку синусового вузла встановлено в пацієнтів з уже наявною дисфункцією синусового вузла, що потребувало моніторингу в літніх осіб із СА та ймовірним ураженням синусового і/або АВ-вузлів. Метаболізуються мексилетин і лідокаїн переважно печінкою, виведення препаратів може уповільнюватися в разі СН та інших причин печінкової недостатності. Для лікування значних шлуночкових аритмій мексилетин призначають у дозі 200-300 мг/добу; можна застосовувати навантажувальну дозу 400 мг, а потім 200 мг/добу, але максимальна доза не має перевищувати 1200 мг/добу. Період напіввиведення мексилетину становить 9-12 год.

D, L-Соталол

Застосування D, L-соталолу, що є блокатором калієвих каналів і належить до III класу ААП, у пацієнтів із СА та множинними супутніми захворюваннями, поліпрагмазією і частими електrolітними розладами зазвичай уникають, але їх можна застосовувати в окремих осіб, частіше за шлуночкових аритмій, за дотримання певних умов, як-от моніторинг інтервалу QT, для підтвердження відсутності значної гіпертрофії ЛШ. Соталол також виявляє неселективний конкурентний антагонізм щодо бета-1-адренорецепторів (переважно обмежується лівообертальним ізомером, L-соталолом) [56]. Соталол ефективний для пригнічення складних форм ектопічного шлуночкового ритму, демонструючи в пацієнтів зі стабільною ІХС вищу антиектопічну активність, ніж бета-блокатори, але не підходить для пацієнтів із СН на тлі гіпертонічної хвороби серця, гіпертрофії ЛШ і значного порушення його систолічної функції. У дозі 160-640 мг/добу препарат зменшував виникнення ектопічного шлуночкового ритму, особливо шлуночкових аритмій вищого ступеня (поліморфні та повторні передчасні шлуночкові комплекси, пароксизми та пробіги нестабільної шлуночкової тахікардії); ця дія зберігалася за наявності легкої дисфункції ЛШ і була стійкою за тривалого спостереження (близько 2-6 років) [91].

Аміодарон

Коли терапія лише бета-блокаторами є неефективною, то за наявними доказами аміодарон зазвичай корисний у пацієнтів із СНзНФВ і частими ШЕ, зважаючи на його кардіальну безпеку. Нині застосовують різні схеми навантаження аміодароном.

Інші ААП

За сучасними доказовими даними, ААП класу IA (дизопірамід) та IC (флекаїнід і пропafenон), попри ефективність і широке застосування в осіб без значних структурних захворювань серця, не рекомендовані пацієнтам із супутніми ССЗ та/або СН, які часто виникають за СА, через негативний інотропний ефект і ризик проаритмогенної дії на шлуночки [58]. Дофетилід (ААП III класу) у більшості країн недоступний, тоді як застосування багатоканального йонного блокатора дронедарону обмежується ФП і не є поширеним у Європі.

Коли починати лікування?

Не встановлено порогу кількості ШЕ, за досягнення якого треба починати лікування. Частота ШЕ $>24\%$ або $>20\,000$ протягом 24-годинного періоду демонструє сильний зв'язок із розвитком кардіоміопатії [94]. Однак поріг варіює в широких межах і може бути значно нижчим у пацієнтів із порушеною систолічною функцією ЛШ і СН, причому про кардіоміопатію і погіршення СН повідомляли у зв'язку із частотою ШЕ лише на рівні 4%.

Інші ознаки ШЕ, зокрема тривалість QRS як міра шлуночкової дисинхронії, індекс передчасності, мультиформні ШЕ, підвищена частота ШЕ під час фізичного навантаження, повторювані форми (шлуночкові пари і трійки), інтрапольовані ШЕ, ШЕ епікардіального походження і тривалість впливу частих ШЕ, можуть бути пов'язані з розвитком кардіоміопатії або погіршенням СН і мають спонукати до виконання подальших візуалізаційних досліджень, наприклад МРТ серця, та інтенсивнішого спостереження, спрямованого на оцінювання частоти ШЕ і систолічної функції ЛШ (ехокардіограма, якщо МРТ не виявила основного захворювання).

МЕДИКАМЕНТОЗНІ ШЛУНОЧКОВІ АРИТМІЇ

Значущою медикаментозною проаритмією є набуте подовження інтервалу QT, що може призвести до поліморфної ШТ і ШТ типу «*torsade de pointes*» (повний перелік препаратів із торсадо-генним потенціалом розміщено на сайті crediblemeds.org). Більшість ААП можуть спричинювати проаритмію, особливо за наявності сприятливих чинників, як-от порушення електролітного балансу та взаємодія з лікарськими засобами [56].

Ефективне лікування потребує точного розпізнавання і підтвердження медикаментозної проаритмії та негайного скасування відповідного засобу. Також слід вводити внутрішньовенно сульфату магнію, незалежно від рівня магнію в сироватці крові (наприклад, болюс 2000 мг, потім другий болюс і безперервна інфузія, якщо проаритмія не зникає). Брадикардію та паузи, які можуть спровокувати «*torsade de pointes*», слід усувати за допомогою або кардіостимуляції зі швидкістю >70 уд./хв, або інфузії ізопроterenолу. Гіпокаліємію слід коригувати, прагнучи поповнити рівень калію в сироватці крові до високого нормального діапазону (тобто 4,5-5,0 мЕкв/л). За певних обставин можна застосовувати бета-блокатори.

У легших випадках аритмії, спричинені токсичністю наперстянки, можна лікувати завдяки скасуванню препарату, призначення препаратів калію зі спостереженням. Для лікування небезпечних для життя аритмій, спричинених наперстянкою, у минулому було запропоновано кілька ААП (наприклад, фенітоїн, лідокаїн і бета-блокада), нещодавно ефективність щодо усунення токсичності наперстянки довели специфічні до наперстянки антитіла.

АБЛЯЦІЯ ЗА ШЛУНОЧКОВОЇ АРИТМІЇ

У пацієнтів із частими ШЕ і кардіоміопатією, спричиноюю аритмією, що погіршує перебіг СН, абляція може бути кращим варіантом лікування, який забезпечує стійке зниження тягаря ШЕ і асоціюється з меншим ризиком госпіталізації з приводу СН, серцевої смерті або потреби в трансплантації серця [95]. Однак це втручання не вивчали в проспективних дослідженнях і обмежено застосовується у пацієнтів із СА.

♥ Якщо в пацієнтів спостерігають симптоми ШЕ і/або виникають ознаки погіршення систолічної функції ЛШ, слід негайно розпочати відповідну терапію.

♥ Пацієнтам із дуже частими ШЕ ($>20\%$ за 24 год) і підвищеним ризиком розвитку кардіоміопатії слід негайно розпочати відповідну терапію для поліпшення прогнозу та запобігання виникненню кардіоміопатії.

♥ Пацієнти з уперше діагностованими частими ШЕ (>500 за 24 год), навіть без симптомів, мають бути скеровані на обстеження до спеціаліста з виконанням візуалізаційних досліджень

серця (ехокардіографія, МРТ серця, тест із фізичним навантаженням тощо) задля виключення будь-якої основної електричної та/або структурної аномалії серця.

♥ Паралельно зі спеціалізованим електрофізіологічним дослідженням і перед початком терапії пацієнтів слід ретельно обстежити щодо наявності СА; навіть незначні порушення мають бути виявлені та скориговані, бажано до початку втручання.

♥ Оптимальна медикаментозна терапія також має бути спрямована на основне захворювання серця.

♥ Абляція може бути запропонована окремим пацієнтам із частими ШЕ, які спричинюють систолічну дисфункцію ЛШ, після ретельного оцінювання співвідношення ризик / користь.

ІМПЛАНТОВАНИЙ КАРДІОВЕРТЕР-ДЕФІБРИЛЯТОР (ІКД)

Дані РКД продемонстрували суперечливі результати щодо переваг ІКД у літніх пацієнтів [99, 100]. У добре відібраних осіб із високим ризиком смерті через аритмії та з невеликою кількістю супутніх чинників, попри похилий вік, втручання з використанням ІКД може знизити смертність до рівня, близького до середньої очікуваної тривалості життя для певного віку.

У дослідженні за участю 80-річних пацієнтів, яким було встановлено ІКД для первинної профілактики, три чверті мали не більш ніж одну супутню патологію, що призвело до подібних показників як відповідної, так і невідповідної терапії ІКД порівняно з молодшими пацієнтами [99].

Серед пацієнтів, які померли протягом 19-місячного спостереження (35%; із них 38% від не серцево-судинних причин), третина отримала принаймні одну відповідну терапію ІКД.

У когорті із 83 792 пацієнтів програми Medicare (реєстр ІКД NCDR), які отримали першу первинну профілактику у вигляді ІКД, приблизно 1% мали деменцію, а 10% – СА, визначену на підставі 99 кодів МКХ-9, які відібрала група геріатрів [100]. Пацієнти з деменцією і СА мали значно вищу смертність упродовж першого року після імплантації ІКД (27 і 22% відповідно) порівняно з особами без цих станів (12%). Зокрема, підвищені показники смертності протягом першого року були пов'язані з такими коморбідними станами, як: деменція із СА (29%), СА із ХОЗЛ (25%) і СА із ЦД (23%).

Дослідження прогностичної користі індексу коморбідності Чарльсона (ІКЧ) у літніх (середній вік 78 років) кандидатів на терапію ІКД продемонструвало, що через 5 років спостереження після імплантації ІКД виживаність становила 78, 57 і 29% у пацієнтів із показниками ІКЧ 0-1, 2-3 і ≥ 4 балів відповідно, порівняно з 72% у групі здорових осіб [101].

Не виявлено суттєвої різниці у відповідній терапії ІКД. Медіана потенційного збільшення виживаності після відповідної терапії становила >5 , 4,7 та 1,4 року за показників ІКЧ 0-1, 2-3 та ≥ 4 балів відповідно. Обмеженнями ІКЧ є те, що стани, які можуть мати найбільший вплив на результати, як-от СА і деменція, не включаються або не враховуються у належний спосіб.

Отже, багатофакторне оцінювання (а не вік як такий) та індивідуальний підхід з акцентом на супутні захворювання, прогнозовану тривалість життя, ризик ускладнень протягом життя, вплив ІКД на якість життя та вподобання пацієнта мають допомогти у прийнятті рішення щодо доцільності встановлення ІКД [102].

Стосовно застосування ІКД у вторинній профілактиці, то не виявлено переваг щодо виживаності пацієнтів віком >75 років (ВР для смерті з усіх причин 1,06 [95% ДІ 0,69-1,64], ВР для смерті від аритмії 0,90 [95% ДІ 0,42-1,95]) [103].

Проте старший вік не зменшує ймовірність отримання відповідної терапії, отже, необхідне ретельне оцінювання супутніх захворювань, які можуть підвищувати відносний ризик смертності, не пов'язаної з аритмією [104].

Огляд дев'яти досліджень, зокрема двох РКД, одного – проспективного когортного і шести – ретроспективних когортних досліджень, за участю пацієнтів від 77 до 98 437 і тривалістю

спостереження від кількох днів до 6 років, засвідчив, що пацієнти з елементами крихкості, визначеними за допомогою різних валідованих методів, мали вищу смертність від усіх причин або післяопераційну госпітальну смертність [107].

Як згадувалося раніше, не існує уніфікованого оцінювання, яке допомогло б визначити відповідного кандидата із СА на терапію ІКД, хоча деякі автори рекомендують визначати певні фізичні параметри, як-от тест із 6-хвилинною ходьбою, хронометраж стояння на стільці та рівновага, сила стискання кисті, а також втрата ваги, фізична активність і виснаження [107, 108].

Треба зауважити, що в сучасних консенсусних документах наукових товариств пропонують нові параметри програмування пристроїв ІКД, які зменшують кількість випадків невідповідної терапії та кількість шоків при застосуванні антитахікардіальної електрокардіостимуляції за швидкої ШТ [112, 113]. Ці параметри програмування можуть безпечно застосовуватися у літніх пацієнтів та осіб із СА.

ІМПЛАНТАЦІЯ ПІДШКІРНОГО ІКД

Метод профілактики раптової серцевої смерті дає змогу уникнути ускладнень, пов'язаних із трансвенозними електродами – інфекції або відмови електрода [114]. Імплантація підшкірного ІКД може бути актуальнішою для відносно молодих і активних пацієнтів, однак може бути варіантом і для літніх або пацієнтів із СА за обмеженого судинного доступу або персистоючої інфекції.

Низька маса тіла на початковому етапі та ризик прогресуючої втрати маси тіла і м'язів, якщо їх не скоригувати, можуть бути обмеженням для імплантації підшкірного ІКД у пацієнтів із високими балами за шкалою фізичної слабкості.

♥ **В окремих пацієнтів із високим ризиком смерті від аритмії та з невеликою кількістю супутніх захворювань, попри похилий вік, застосування ІКД для первинної профілактики може знижувати смертність.**

♥ **У літніх пацієнтів із СА може застосовуватися програмування пристрою для забезпечення оптимальної терапії ІКД, спрямованої на зменшення кількості розрядів за стійкої шлуночкової аритмії.**

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ І СЕРЦЕВА РЕСИНХРОНІЗУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Серед усіх ССЗ СН має найтісніший зв'язок із СА: до 79% пацієнтів із СН є крихкими [3, 23]. Показники смертності та госпіталізації є найвищими в пацієнтів із СН, які також мають СА. Оцінювання СА має важливе значення при веденні літніх пацієнтів із СН, оскільки хронологічний вік не визначає автоматично стан здоров'я.

Асоціація із серцевої недостатності (НФА) Європейського кардіологічного товариства (НФА, 2019) запропонувала визначення поняття крихкості в осіб із СН як багатовимірного динамічного і частково зворотного стану, що не залежить від віку і робить пацієнта із СН вразливішим до впливу стресових чинників [3].

Попри те, що для оцінювання слабкості в пацієнтів із СН використовували кілька інструментів, жоден із них не валідований для осіб із хронічною СН [117]. НФА закликала розробити специфічну для цього захворювання шкалу для виявлення слабкості при СН.

СЕРЦЕВА РЕСИНХРОНІЗУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ (СРТ)

СРТ із функцією дефібрилятора (СРТ-Д) або без неї є одним із найширше застосовуваних нефармакологічних методів лікування пацієнтів із СН II-IV класу за NYHA, широким комплексом QRS (переважно блокадою лівої НПП) і фракцією викиду ЛШ $<35\%$, із доведеною ефективністю щодо полегшення симптомів, поліпшення фізичної працездатності та якості життя, зменшення кількості госпіталізацій із приводу СН та смертності [72, 118].

Поширеність СА у пацієнтів, які отримують СРТ, систематично не оцінювали, але за даними декількох невеликих досліджень, вона може досягати 81% у пацієнтів, яким імплантують кардіостимулятор *de novo*, і 68% у тих, кому виконують модернізацію системи [119].

Очікують, що користь СРТ у пацієнтів із СА буде нижчою через численні супутні захворювання, хоча попередні звіти свідчать про те, що прогресування симптомів, пов'язаних із СА, як-от когнітивні порушення, може бути сповільнене за допомогою СРТ [120].

Крихкість, визначена за шкалою G8 (шкала скринінгу в геріатрії) як показник <14 балів, асоціювалася з гіршою відповіддю на СРТ і вищою часткою тих, у кого не було відповіді [119, 121]. Смертність і госпіталізація також були значно вищими, ніж в осіб без крихкості, причому більшість смертей трапилася від СН, а не від аритмії. Це акцентує на потребі в систематичному скринінгу на СА пацієнтів із групи ризику, яким запропоновано СРТ.

♥ **Цільові реабілітаційні програми, спрямовані на тренування сили та рівноваги, можуть бути корисними для сповільнення прогресування СА, часткового усунення симптомів СА та поліпшення якості життя.**

♥ **У пацієнтів, які були відібрані для СРТ /СРТ-Д або отримали її, скринінг на СА може бути корисним для оцінювання результатів СРТ і впливу своєчасно застосованих заходів, спрямованих на протидію дефіциту рухливості, харчування та когнітивних функцій.**

НАДШЛУНОЧКОВІ ПОРУШЕННЯ РИТМУ

Передсердні тахікардії є найменш поширеною формою надшлуночкових тахікардій у загальній популяції, а специфічних даних щодо них у пацієнтів із СА нині бракує. Часто передсердні тахікардії резистентні до медикаментозного лікування, тоді як абляція може бути неефективною через значне ремоделювання передсердь.

Частота тріпотіння передсердь значно зростає з віком – від 5 на 100 тис. у пацієнтів віком до 50 років до 587 на 100 тис. – віком >80 років [131]. Літні пацієнти із СА мають вищі показники порушень частоти серцевих скорочень, які додатково погіршуються за обмеженої рухливості. Хоча цим пацієнтам із меншою ймовірністю рекомендоване лікування за допомогою абляції, за обмеженими даними у вибраних осіб зі збереженим функціональним станом, абляція типового тріпотіння передсердь мала високу частоту успіху (86%) і не була пов'язана зі значними ускладненнями [132].

Реципрокна тахікардія АВ-вузла може виникати пізніше через збільшення кількості тригерів, пов'язаних зі старінням та супутніми ССЗ. Вікові зміни в електрофізіології АВ-вузла можуть призвести до подовження передсердної рефрактерності повільного проведення. Нині бракує систематичних даних щодо ефективності та безпеки модифікації АВ-вузла, хоча в деяких обмежених дослідженнях повідомлялося про частоту успіху до 98% [133].

ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ

ФП є найпоширенішою стійкою серцевою аритмією у дорослих, яка пов'язана зі значною захворюваністю та смертністю, частотою госпіталізацій і погіршенням якості життя [134].

Доведено, що госпіталізовані пацієнти з ФП мають у чотири рази більший ризик виявлення СА, ніж без ФП, незалежно від віку, статі та супутньої патології [135, 136].

Поширеність СА серед пацієнтів із ФП становила від 4,4 до 75,4%, тоді як поширеність ФП у популяції осіб із СА сягала від 48,2 до 75,4% [137]. Серед пацієнтів із ФП СА значною мірою асоціювалася з тривалою госпіталізацією та більшою тяжкістю симптомів, частотою інсульту та смертності від усіх причин [136, 138]. Через більшу поширеність когнітивних порушень, схильність до падінь, поліпрагмазії, ССЗ та іншої коморбідної патології серед пацієнтів із СА, лікування ФП у них може бути складним, оскільки очікувана субоптимальна прихильність до лікування, лікарська взаємодія та підвищений ризик кровотеч можуть мати вплив на прийняття

рішень щодо втручань. Інтегровану схему лікування ФП (рис.), яка забезпечує цілісний підхід до ведення пацієнтів із ФП, також застосовують у пацієнтів із ФП і СА [139].

КОНТРОЛЬ ЧСС ПРОТИ КОНТРОЛЮ РИТМУ

Існує два основні клінічні підходи до лікування аритмії.

1. *Контроль ЧСС*: уповільнення частоти скорочення шлуночків до фізіологічного рівня. Перевагами цього підходу є легкість і простота, що дає змогу уникнути потенційної токсичної дії ААП або ризиків і дискомфорту, пов'язаних з електричною кардіоверсією або інвазивною абляцією лівого передсердя за рецидивів ФП.

2. *Контроль ритму*: відновлення і тривале підтримання синусового ритму; переважно застосовують ААП (блокатори іонних каналів), але іноді можуть виявитися корисними інші засоби, наприклад бета-блокатори.

Важливим компонентом терапії залишається саме контроль ЧСС, навіть якщо основною стратегією є контроль ритму (наприклад, у разі рецидивної аритмії). Зокрема, обговорюють такі два варіанти контролю ЧСС:

1. Суворий контроль ЧСС із цільовою частотою скорочення шлуночків <80 уд./хв у стані спокою і <110 уд./хв за помірного фізичного навантаження, чого зазвичай досягають за допомогою комбінації двох препаратів з АВ-блокувальним ефектом і періодично оцінюють за допомогою різних методів, наприклад ЕКГ, амбулаторного холтеровського моніторингу ЕКГ, навантажувального тесту з фізичним навантаженням, а за деяких обставин – імплантованого пристрою моніторингу ритму.

2. М'який контроль ЧСС, за якого ЧСС у стані спокою може становити <110 уд./хв і який, як правило, не потребує ретельного моніторингу [134]. Такий контроль ЧСС, часто із застосуванням одного препарату, підходить для літніх осіб із СА та обмеженими клінічними ознаками, у яких ФП вважають постійною і безсимптомною.



Рис. Інтегрований підхід до лікування ФП

Примітки: ОАК – оральні антикоагулянти; АВК – антагоністи вітаміну К; ЧТД – час у терапевтичному діапазоні; НОАК – не-антагоністи вітаміну К-оральні антикоагулянти
 Адаптовано за G.Y.H. Lip, 2017.

Бета-блокатори, які належать до стандартної терапії СН, є препаратами першої лінії для гострого та довготривалого контролю ЧСС, особливо у пацієнтів з ознаками СН (зокрема, зі зниженою та помірно зниженою ФВ), завдяки їх ефективності за високої активності симпатичної нервової системи.

Дигоксин (62,5-250 мкг/добу), який має антиадренергічну дію, збільшує рефрактерний період АВ-вузла та інгібує натрій-калієвий АТФ-азний насос із подальшим поліпшенням скоротливості шлуночків, також може застосовуватися як препарат першої лінії для контролю ЧСС у пацієнтів із постійною формою ФП, які не переносять бета-блокатори, особливо в літніх малорухливих пацієнтів.

Як засіб другої лінії дигоксин корисний у пацієнтів з неоптимальною відповіддю на бета-блокатори або блокатори кальцієвих каналів. Зокрема, у невеликому рандомізованому відкритому дослідженні за участю пацієнтів старшого віку, більшість із яких мали СНзНФВ, дигоксин виявився кращим за біспролол щодо полегшення симптомів та поліпшення якості життя, а також був пов'язаний із більшою прихильністю до лікування (комплаєнтністю) через 6 місяців [140].

Дигітоксин є потенційною альтернативою дигоксину і наразі вивчається в РКД (NCT03783429). Якщо застосування цих засобів не є можливим, можна призначити аміодарон, особливо у пацієнтів із СНзНФВ [134].

Із двох основних стратегій лікування ФП контроль ритму інтуїтивно є привабливішим, оскільки забезпечує фізіологічний контроль ЧСС, нормальну активацію і скорочення передсердь, правильну послідовність АВ-активації, нормальну гемодинаміку і функцію АВ-клапана, а також теоретично усуває один (стаз) або більше (ендотеліальна патологія або підвищений вміст тромбогенних компонентів крові) елементів із тріади Вірхова, які сприяють тромбоутворенню в передсердях і емболізації тромбами потенційно критичних ділянок кровообігу. Усунення нерегулярної АВ-провідності, яка посилює дисфункцію шлуночків, є важливим компонентом позитивного впливу такого підходу, як контроль ритму.

Однак вибір ААП в ослаблених пацієнтів із множинними супутніми захворюваннями, поліпрагмазією, зниженим резервом реполяризації та високим ризиком розвитку проаритмій часто обмежується аміодароном. Відносна кардіологічна безпека аміодарону має бути збалансована зі значними позасерцевими побічними ефектами. Додатковою перевагою аміодарону є сповільнення серцевого ритму, особливо за пароксизмальній формі ФП.

ПРОФІЛАКТИКА ІНСУЛЬТІВ

Оптимальна профілактика інсульту або системної тромбоемболії, пов'язаної з ФП, охоплює три важливі кроки (рис. 1) [139].

Клініцисту спочатку слід виявити пацієнтів низького ризику (чоловіків із показником 0 і жінок із показником 1 за шкалою CHA₂DS₂-VASc 0), які не потребують антитромботичної терапії, тоді як решта пацієнтів із ФП отримують користь завдяки профілактиці інсульту, що передбачає застосування ОАК (переважно НОАК або як альтернативи АВК із $\geq 70\%$ ЧТД) [134, 141].

Перевага НОАК над АВК зумовлена насамперед їх вищою безпекою, особливо щодо ризику геморагічного інсульту та інших внутрішньочерепних кровотеч, а також зручнішим довготривалим застосуванням [142].

Супутнє оцінювання ризику кровотечі необхідне для контролю модифікованих чинників ризику та виявлення пацієнтів із немодифікованими чинниками ризику, які потребують частих клінічних обстежень. Застосування добре валідованої шкали HAS-BLED виявилося кращим, ніж підхід, що враховує лише чинники ризику кровотечі, які можна модифікувати [143-146].

Важливо, що і ризик інсульту, і ризик кровотечі із часом змінюються і потребують повторного оцінювання під час клінічного спостереження [134, 142].

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ СА

За даними метааналізу шести досліджень, на призначення ОАК у пацієнтів із ФП похилого віку має вплив складна взаємодія багатьох чинників, як-от тромбоемболічні ризики та ризики кровотеч, похилий вік та умови лікування ФП (амбулаторно чи в стаціонарі), очікувана тривалість життя, досвід лікаря та повнота оцінювання стану пацієнта [136].

Чинники, які можуть мати вплив на недостатнє призначення або припинення застосування ОАК, як-от похилий вік, множинні супутні захворювання, порушення когнітивних функцій, знижена прихильність до лікування та підвищений ризик кровотеч часто спостерігають у загальній популяції хворих на ФП [136,146].

Варфарин асоціювався з позитивною клінічною користю у пацієнтів із ФП віком ≥ 75 років порівняно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) (зниження абсолютного ризику інсульту або системної емболії на 2% за подібної частоти великих кровотеч [1,4 проти 1,6%]), а також в осіб віком ≥ 90 років порівняно з відсутністю терапії або застосуванням антитромбоцитарних препаратів [147, 148].

Усі дослідження застосування НОАК у пацієнтів із ФП відбувалися за участю значної популяції осіб похилого віку (≥ 75 років). Зокрема, у метааналізі основних досліджень НОАК у пацієнтів із ФП загальна ефективність і безпечність НОАК були однаковими в усіх вікових групах, але спостерігали значний зв'язок між віком і частотою великих позачерепних кровотеч за застосування обох доз дабігатрану в когорті віком ≥ 80 років (порівняно з варфарином, частота подій була подібною за дози 110 мг і значно вищою – за дози 150 мг) [141, 149].

Такої взаємодії не фіксували для ривароксабану, апіксабану або едоксабану [150-152]. Дійсно, вищий абсолютний ризик інсульту в осіб похилого віку призводив до виразнішого зниження абсолютного ризику при застосуванні НОАК порівняно з ВКА і меншої кількості пролікованих осіб на одного, який отримав користь (*number needed to treat* – NNT), порівняно з молодшими пацієнтами [152]. Загалом призначення АСК замість НОАК пацієнтам похилого віку з ФП було фактично шкідливим – частота великих кровотеч за застосування АСК була подібною до такої для добре контрольованих АВК або НОАК, тоді як АСК не була ефективною щодо запобігання інсульту [147, 153, 154].

Застосування НОАК асоціювалося з кращою когнітивною функцією порівняно з АСК та варфарином у пацієнтів похилого віку з ФП [155]. У метааналізі п'яти досліджень ФП приймання НОАК асоціювалося зі значним, на 21%, зниженням ризику деменції порівняно з відсутністю антитромботичної терапії, а дотримання ЧТД $\geq 75\%$ – із меншим ризиком деменції в осіб, які приймали варфарин [156].

Падіння частіше трапляються в пацієнтів із СА і ФП і є маркером підвищеного ризику несприятливих подій, але не є незалежним предиктором кровотечі, пов'язаної з ОАК, а клінічна користь ОАК переважає ризик тяжкої кровотечі в пацієнтів із ФП, схильних до падінь.

Додаткові міркування під час вибору препарату (і дози) НОАК для пацієнтів із ФП із низьким рівнем фізичної активності мають враховувати низьку масу тіла (що є критерієм зниження дози апіксабану й едоксабану), поліпрагмазію і супутню патологію (наприклад, ХХН, зловикісні новоутворення, епілепсію та ін.) і детально обговорюються в Практичній настанові Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA, 2021) щодо застосування НОАК у пацієнтів із ФП.

Низька маса тіла (зазвичай визначається як $IMT < 18,5$ кг/м²) може збільшити експозицію до будь-якого НОАК і підвищити ризик кровотечі. Маса тіла ≤ 60 кг потребує зниження дози апіксабану (у пацієнтів віком ≥ 80 років і/або з рівнем креатиніну в сироватці крові ≥ 133 ммоль/л [1,5 мг/дл]), а також едоксабану, тоді як сама собою не є підставою для зниження дози ривароксабану або дабігатрану. Слід зазначити, що призначення зменшеної дози ОАК є менш ефективним для запобігання несприятливих наслідків ФП. Попри всі ці чинники, СА не має перешкоджати застосуванню ОАК (бажано НОАК) у відповідних пацієнтів із ФП.

Дані спостережень свідчать про те, що серед пацієнтів похилого віку з ФП застосування ОАК асоціюється з нижчою частотою розвитку подій порівняно з відсутністю терапії ОАК або АСК [136]. У госпіталізованих пацієнтів похилого віку з ФП, які перебувають у критичному стані, відсутність застосування ОАК асоціювалася зі значно вищим скоригованим показником комбінованого результату ішемічного інсульту або кровотечі порівняно з ОАК (ВР 4,54; 95% ДІ 1,83-11,25), а в когорті пацієнтів із ФП похилого віку, які мешкають у геріатричних закладах і приймають ОАК, частота інсультів була вищою, ніж великих кровотеч (1,73 порівняно з 0,9 на 100 людин-років) [138, 161].

У ретроспективному аналізі американської адміністративної бази даних пацієнтів із ФП у похилому віці з урахуванням балів схильності, частота інсульту або системної емболії була значно нижчою в разі застосування ривароксабану порівняно з варфарином (ВР 0,68; 95% ДІ 0,49-0,95) і подібною – за апіксабану (1,68 проти 2,15) і дабігатрану (2,06 проти 2,20) порівняно з варфарином, тоді як частота великих кровотеч була подібною для всіх чотирьох ОАК, а частота внутрішньочерепної кровотечі – значно нижчою для всіх трьох НОАК порівняно з варфарином [162].

Зокрема, у РКД ELDERCARE-AF вивчали застосування дуже низької дози едоксабану, 15 мг раз на добу, у літніх японських пацієнтів із ФП, які не підпадали під стандартну терапію ОАК. У цьому дослідженні застосування едоксабану асоціювалося зі зниженням абсолютного ризику інсульту на 4,4%/рік завдяки незначному абсолютному збільшенню ризику великих кровотеч – на 1,5%/рік [163]. Важливо зазначити, що пацієнти з ФП і СА, у яких розглядається доцільність призначення ОАК, потребують детального оцінювання профілю ризику, особистих цінностей і вподобань, а також частого клінічного спостереження.

ОКЛЮЗІЯ ВУШКА ЛІВОГО ПЕРЕДСЕРДЯ (ОВЛП)

Загалом найпоширенішим обґрунтуванням для ОВЛП замість системної ОАК є високий ризик кровотечі (наприклад, внаслідок падінь, порушень функції печінки та нирок, взаємодії ліків) або абсолютні протипоказання до призначення системних ОАК, причому особливо вразливими є пацієнти із СА. На заваді відповідному рішенням стали недостатня кількість якісних проспективних даних, у яких порівнюють застосування ОВЛП із НОАК, а також брак систематичного досвіду такого втручання в пацієнтів із СА, хоча, за нещодавнім аналізом бази даних Medicare, майже половина пацієнтів, яким виконано ОВЛП, вважалися такими, що мають СА [164].

Нині Настанова ESC (2021) рекомендує ОВЛП лише пацієнтам із протипоказаннями до тривалої терапії ОАК, а також тим, хто проходить кардіохірургічне втручання і яким може бути виконана одночасна ОВЛП [134].

Хоча перипроцедурні ускладнення і смертність, пов'язані із черешкірною ОВЛП, імовірно, вищі в осіб із СА; ця терапія, за аналізом бази даних Medicare, у довгостроковій перспективі може мати користь у таких пацієнтів. До аналізу долучили 21 787 осіб віком >65 років, яким було виконано ОВЛП, 10 740 (49,3%) із яких вважалися такими, що мають СА (визначали за госпітальною шкалою ризику крихкості (HFRS) як показник >5: 33,5% належали до групи середнього (HFRS5-15) і 15,8% – до високого ризику (HFRS >15). HFRS >15 була пов'язана зі збільшенням ризику тривалого перебування в стаціонарі у 8,3 раза (>10 днів) та з вищою 30-денною госпіталізацією і 30-денною смертністю в 1,8 раза і майже в 5,7 раза відповідно, порівняно з HFRS<5.

♥ У всіх пацієнтів із ФП і не пов'язаними зі статтю чинниками ризику інсульту за шкалою CHA2DS2-VASc терапія ОАК є корисною, незалежно від ступеня СА.

♥ Пацієнти з ФП потребують детального оцінювання базового профілю ризику інсульту та кровотеч, а також врахування їх індивідуальних особливостей та вподобань щодо лікування ФП.

♥ СА, зниження когнітивних функцій і ризик падіння зазвичай не є причиною для відмови від антикоагулянтної терапії.

♥ Пацієнти з ФП і СА, які приймають НОАК, потребують регулярного клінічного спостереження для моніторингу ефектів лікування та повторного оцінювання ризику інсульту і кровотеч.

♥ Переваги НОАК порівняно з ВКА, ймовірно, однакові в осіб із ФП, які мають або не мають СА, але пацієнти з ФП і СА можуть мати більшу користь застосування НОАК через вищий абсолютний ризик тромбоемболічних подій.

♥ Формальне оцінювання стану пацієнтів перед ОВЛП може надати важливу інформацію щодо результату лікування та потреби в корекції виявлених недоліків і ретельного спостереження.

♥ АСК не слід застосовувати для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП і СА, оскільки вона фактично неефективна і пов'язана з ризиком кровотеч, подібним до НОАК або АВК.

АБЛЯЦІЯ: ПОКАЗАННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ

СА може мати негативний вплив на клінічні рішення щодо застосування агресивніших методів лікування, як-от абляція. Абляційні методи лікування охоплюють абляцію АВ-вузла та кардіостимуляцію (яку використовують переважно в пацієнтів старшого віку), а також абляцію ЛП для контролю ритму. У разі успіху в окремих пацієнтів із симптоматичною формою ФП абляція може забезпечити стійке довготривале поліпшення ритму без потреби в терапії ААП [167]. Сам собою вік є значним чинником ризику рецидиву ФП після абляції в літніх осіб [168]. У пацієнтів з успішною абляцією довгострокова частота інсульту є відносно низькою у всіх вікових групах і пов'язаних із ними профілях чинників ризику. Отже, критично важливим є відбір пацієнтів, яким абляція може бути корисною.

В обсерваційних дослідженнях абляція у пацієнтів віком >80 років була безпечнішою та ефективнішою, ніж у молодших. У 80-річних пацієнтів, попри більшу кількість супутніх ССЗ, однорічна виживаність без аритмій становила 78 проти 75% у молодших осіб [169]. В іншому дослідженні протягом 18 ± 6 міс. 68% 80-річних пацієнтів не мали ФП порівняно з 71% віком <80 років [170]. В обох дослідженнях частота серйозних ускладнень у старших групах не збільшилася. Інші дослідження стосувалися дещо молодших пацієнтів (>75 років) і демонстрували 86% ефективності впродовж року і 52-59% ефективності впродовж 3-5 років [171-173].

Однак у літніх пацієнтів частіше спостерігали непароксизмальну форму ФП і тригери, не пов'язані з легеневидами венами, які потребують обширнішої абляції ЛП і/або повторних процедур [169].

Дані ретроспективних досліджень свідчать про те, що певний ступінь СА може бути поширеним явищем серед пацієнтів, яким виконують абляцію ФП, і що він пов'язаний із вищою смертністю та несприятливими наслідками після втручання. За шкалою HFRS, на основі діагностичних кодів МКХ-10, 38,6% із 5070 стаціонарних пацієнтів, яким виконували катетерну абляцію, мали бал за шкалою HFRS >5 і були визначені як крихкі [172]. Крихкість незалежно асоціювалася з тривалістю перебування в стаціонарі, 30-денною смертністю після процедури і 30-денною частотою повторних госпіталізацій. Довгострокова смертність (до 630 днів) становила 5,8% у групі низького ризику, 23,4% – середнього ризику (HFRS5-15) і 42,2% – високого ризику [173]. Очевидно, що деякі пацієнти, особливо ті, що мають кілька інших захворювань, неохоче погоджуються на абляцію та віддають перевагу фармакологічному підходу. Спільний процес прийняття рішень є критично важливим для таких пацієнтів, оскільки допомагає їм орієнтуватися в лікуванні захворювання.

♥ Катетерна абляція може бути корисною для окремих осіб похилого і старечого віку, особливо якщо це вибір пацієнта і за умови, що очікується поліпшення симптомів і якості життя.

♥ У більшості пацієнтів із СА перевагу віддають фармакологічному контролю ЧСС, що базується на суто клінічній користі, однак прийняття рішення має бути індивідуальним, орієнтованим на хворого, з урахуванням ризику / користі кожної терапевтичної схеми та побажань пацієнта.

БЕЗСИМПТОМНІ АРИТМІЇ ТА СКРИНІНГ НА ФП

ФП часто може мати безсимптомний перебіг (до 40% випадків) або атипові симптоми (до 25% випадків) [175, 176]. Безсимптомну, або «тиху», форму ФП частіше фіксують в осіб старшого віку з постійною формою ФП, вона пов'язана зі складнішими клінічними станами з погляду супутніх захворювань, зумовлюючи вищий тромбоемболічний ризик і відповідно вищий ризик інсульту, серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин, порівняно із симптоматичною формою ФП [177]. Виявлення безсимптомної форми ФП та призначення ОАК пацієнтам із ризиком тромбоемболічних подій є метою опортуністичного скринінгу [134].

♥ **Безсимптомна ФП, яку виявляють випадково і яка триває не менш ніж 30 с, не є доброякісним станом і потребує такого самого клінічного оцінювання щодо стратифікації ризику інсульту та призначення антитромбоемболічної профілактики (на основі оцінки за шкалою CHA2DS2-VASc), як і ФП із наявністю симптомів.**

♥ **ФП, виявлена завдяки скринінговому ЕКГ або пальпації пульсу, вимірюванню АТ або додатків, доступних у смартфонах або годинниках, і підтверджена за допомогою ЕКГ, не є доброякісним станом, і після відповідного клінічного оцінювання та стратифікації ризику інсульту, доцільним є розгляд питання про призначення антитромбоемболічної профілактики.**

♥ **Пацієнтам з імплантованим у серце електронним пристроєм (СІЕД) із виявленими пристроєм передсердними тахіаритміями рекомендоване повне кардіологічне обстеження з ЕКГ у 12 відведеннях, загальним оцінюванням клінічного стану та стратифікацією клінічного ризику щодо тромбоемболій.**

♥ **Пацієнтам із виявленою за допомогою СІЕД шлуночковою тахіаритмією рекомендовано продовжувати спостереження, наприклад дистанційний моніторинг, для виявлення розвитку клінічної ФП, моніторингу еволюції шлуночкової тахіаритмії або тягаря ФП, зокрема переходу до шлуночкової тахіаритмії тривалістю понад 24 год, появи або погіршення СН або будь-яких змін, що можуть свідчити про зміну клінічного стану, як підставу для розгляду питання про призначення ОАК, зважаючи на індивідуальні особливості пацієнта.**

ІНСУЛЬТ ЯК КОМПОНЕНТ СА ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ В СТАРЕЧОМУ ВІЦІ

Пацієнти із СА стикаються з підвищеним ризиком інсульту, оскільки мають значний тягар судинних чинників ризику, а лікарі не наважуються призначати антитромботичні препарати [189]. Як відомо, пацієнти із СА мають гірші клінічні результати, ніж з інсультом, а останній, своєю чергою, поглиблює СА [190, 191].

Більшість інсультів у пацієнтів із ФП є ішемічними, навіть у тих, хто початково мав геморагічний інсульт або значний тягар церебральних мікрокровотеч [192, 193].

За більшості кардіоемболічних інсультів доцільними є початок антикоагулянтної терапії протягом 14 днів, але відтермінувати початок антикоагуляції до 14 днів у разі великого інфаркту, геморагічних змін за даними нейровізуалізаційних методів дослідження або неконтрольованої АГ [196].

Бракує переконливих доказів на користь іншого підходу до лікування пацієнтів із СА. Щодо хронічної антикоагулянтної терапії для профілактики тромбоемболії за ФП у пацієнтів із СА, специфічних даних немає. Похилий вік сильніше пов'язаний із тромбоемболією, ніж із кровотоцею, а суто клінічна користь антикоагулянтної терапії зростає з віком [197, 198].

Хоча лікарі вагаються щодо призначення антикоагулянтної терапії літнім пацієнтам через побоювання щодо падінь і внутрішньочерепних крововиливів, такі інтервенції забезпечують користь навіть в осіб із частими падіннями [199].

♥ **До отримання додаткових даних, пацієнти із ФП і СА мають отримувати антикоагулянти, як це рекомендовано для інших пацієнтів.**

ОРТОСТАТИЧНА ГІПОТЕНЗІЯ ТА СИНКОПАЛЬНИЙ СИНДРОМ

Синдром каротидного синусу (СКС)

СКС – це форма рефлекторної непритомності, що характеризується брадикардією та гіпотензією. Цей синдром діагностують виключно в пацієнтів старшого віку (чоловіків) і рідко – у віці до 40 років. Оскільки реакцію гіперчутливості фіксують у 30% пацієнтів старшого віку з непритомністю, особам >50 років, які звертаються з неоясненими падіннями або непритомністю, рекомендований масаж каротидного синусу (МКС). Такий діагноз потребує відтворення спонтанних симптомів на тлі кардіо- та/або вазодепресорної реакції [32].

У третини пацієнтів із гіперчутливістю каротидного синусу (ГКС) трапляються неояснені падіння; у цій популяції амнезія на втрату свідомості може бути відтворена під час МКС [201]. Виявлення ГКС не має бути підставою для припинення подальшого обстеження щодо виявлення інших причин синкопе. Зокрема, 95-й перцентиль для реакції на МКС у великій випадковій когорті пацієнтів із середнім віком 75 років становив 7,3 с асистолії і 77 мм рт. ст. падіння систолічного тиску, що вказує на ці порогові значення для діагностики та втручання [202, 203].

Синдром ортостатичної непереносимості

Для синдрому ортостатичної непереносимості характерні аномальні, прогресуючі та стійкі падіння систолічного і діастолічного тиску на ≥ 20 і ≥ 10 мм рт. ст. відповідно або зниження систолічного тиску до < 90 мм рт. ст. під час різкої зміни вертикального положення [32]. Відповідно до часу розвитку патологічних змін АТ виокремлюють початкову, класичну і відстрочену ортостатичну гіпотензію (ОГ). Діагностичні підходи, запропоновані в рекомендаціях ESC (2018) щодо синкопе, застосовували також до пацієнтів старшого віку, що дало змогу знизити частоту неояснених синкопе приблизно до 10% [32, 204].

Початкове оцінювання ґрунтується на клінічному анамнезі, фізикальному обстеженні, тестуванні активного ортостазу, ЕКГ у 12 відведеннях. Зважаючи на високу поширеність СКС в осіб похилого віку, на початковому етапі може бути виконано МКС. Клінічний анамнез має обмежену цінність у диференційній діагностиці між кардіальними і нервово-опосередкованими причинами синкопе в пацієнтів похилого віку, тому тілт-тест (тест пасивного ортостазу) із нахилом і МКС є важливими діагностичними кроками. Тілт-тест може виявити гіпотензивну чутливість, початкову та відстрочену ОГ і допомогти в диференційній діагностиці між синкопе та іншими клінічними станами, що спричиняють неояснені падіння. Для розрізнення синкопе, неояснених падінь і епілептичних нападів можуть бути корисні імплантовані петльові реєстратори [36].

Останнім часом в автоматичних системах виявлення падінь використовують смарт-годинники. У пацієнтів старшого віку з вазодепресорним рефлекторним синкопе частота повторення синкопе / пресинкопе може бути зменшена завдяки припиненню / зменшенню вазоактивної терапії, спрямованої на досягнення середнього систолічного АТ близько 140 мм рт. ст., або не < 130 мм рт. ст., як це рекомендовано в літніх осіб із СА [208, 209].

Медикаментозна терапія ортостатичної непереносимості передбачає застосування мідодрину, дроксидопу, флудрокортизону і піридистигміну, враховуючи гіпертензію в положенні лежачи [32, 210]. Для запобігання рецидивам можуть бути рекомендовані ізометричні фізичні маневри з протитиском, а також підтримувальні панчохи або абдомінальний бандаж для зменшення венозного пулу [32].

За чинними рекомендаціями ESC, двокамерну кардіостимуляцію слід розглядати у пацієнтів із рефлекторним, асистолічним синкопе. Схожий рівень рекомендацій можна знайти за переважання кардіоінгібіторного рефлексу при вазовагальному синкопе, спричиненому нахилом, і за СКС. Однак слід зважати на те, що пристрій може зменшити тягар подій, але не запобігти їм повністю.

Така терапія також має обмежуватися віком пацієнтів ≥ 40 років, із повторюваними епізодами, що чинять значний вплив на соціальне та активне життя, коли альтернативне лікування не мало результату або є неможливим [213]. У літніх ослаблених пацієнтів кардіостимуляція за цими специфічними показаннями може мати подальші обмеження.

ПОЛІПШЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Для більшості пацієнтів із СА бажаними цілями терапії є поліпшення функціонального стану та якості життя, а не його подовження; ці результати, орієнтовані на пацієнта, мають бути враховані під час прийняття рішень щодо відповідного лікування. СА має суттєвий вплив на вибір лікування, при цьому пацієнти із СА і серцевими аритміями менш схильні до агресивного лікування порівняно з особами без СА [166].

Наприклад, пацієнти з ФП і СА рідше отримують ОАК, насамперед через побоювання щодо кровотеч, пов'язаних, зокрема, із ризиком падінь і когнітивними порушеннями, часто притаманними особам із СА, а також рідше підлягають стратегії контролю ритму [213, 43, 216].

Є також суперечки щодо використання ІКД у пацієнтів із СА через підвищений ризик некардіальної смерті, що може зменшити переваги ІКД [217, 218]. Водночас СРТ збільшує функціональні можливості з подальшим поліпшенням фізичних і когнітивних функцій, тоді як імплантація кардіостимулятора в разі брадиаритмії знижує ризик падінь і зменшує крихкість, окрім запобігання виникненню або погіршенню СН, і все це, ймовірно, має позитивний вплив на загальну якість життя [120, 219, 220].

Респонденти опитування EHRA пропонують до «команди з аритмії», яка має вести пацієнтів із СА, залучати електрофізіологів, клінічних кардіологів, геріатрів, терапевтів, фахівців із паліативної допомоги, медсестер і членів родини / доглядальників [43].

У складі команди фахівців мають бути спеціалізовані медичні сестри, ерготерапевти, фізіотерапевти / фізіологи, лікарі загальної практики, фармацевти та соціальні працівники. Склад команди значною мірою залежить від індивідуальних потреб пацієнта. Поточний догляд пацієнтів із СА і серцевими аритміями, ймовірно, найкраще здійснювати за керівництва спеціалізованої медичної сестри з відповідним доступом до мультидисциплінарної команди з аритмії, якщо це необхідно.

Медичні сестри відіграють важливу роль у моніторингу харчування, фармакотерапії, прихильності до лікування, ризику падінь, фізичних навантажень, настрою та когнітивних порушень, а також спонукають до втручань, спрямованих на мінімізацію подальшої втрати ваги, втрати м'язової маси та сили, зменшення чинників ризику падінь у пацієнтів із СА [3].

Для пацієнтів із СА, які потребують тривалого догляду із частим оцінюванням стану здоров'я, можуть бути корисними цифрові технології охорони здоров'я, передусім телемедицина, портативні пристрої для дистанційного моніторингу ЧСС і ритму, а також mHealth (застосування мобільних пристроїв для надання медичної допомоги та забезпечення здорового способу життя).

Підготувала Тетяна Ткаченко

Список літератури знаходиться в редакції

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.doi.org*

Оновлення консенсусної заяви Європейського товариства атеросклерозу щодо гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії: нові методи лікування та клінічні рекомендації

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГСГ) — рідкісне генетичне автосомно-напівдомінантне захворювання, для якого характерне значне підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та прискорений розвиток атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ), що нерідко призводить до передчасної смерті. Вказана патологія однаково часто вражає як чоловіків, так і жінок (Tromp et al., 2022; Cuchel et al., 2014). Недостатня діагностика та неналежне лікування ГСГ є основними проблемами, що позначаються на несприятливому прогнозі перебігу захворювання. За нещодавніми оцінками до 30 тис. осіб у всьому світі мають ГСГ, а діагностувати захворювання вдалося лише в 5% популяції (Hu et al., 2020; Beheshti et al., 2020; Tromp et al., 2022). Розрахункова глобальна поширеність ГСГ за регіонами світу, згідно з поділом Організації Об'єднаних Націй на підставі даних про населення 2020 р., коливається в діапазоні від 1:250 000 до 1:360 000 (Hu et al., 2020; Beheshti et al., 2020). Пропонуємо до вашої уваги огляд оновленої консенсусної заяви Європейського товариства атеросклерозу (EAS, 2023) щодо лікування пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією «2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance», опублікованої у *European Heart Journal* (2023; 25: 776-791).

У серпні 2014 р. фахівці Європейського товариства атеросклерозу (EAS) опублікували у виданні *European Heart Journal* статтю, яка відображала позицію кардіологів щодо ГСГ.

Варто зауважити, що на той час стратегії лікування ГСГ були обмежені, проте заклики до дії та рекомендації експертів сприяли значному прогресу, особливо в розумінні генетичної складності ГСГ і розробки нових методів лікування (France et al., 2016; Watts et al., 2014; Harada-Shiba et al., 2018; Brunham et al., 2018; Watts et al., 2021; Groselj et al., 202; Wilemon et al., 2020; Vallejo-Vaz et al., 2015).

Однак поточні питання щодо скринінгу, діагностики та лікування пацієнтів із ГСГ гостро потребували нових консенсусних заяв. Причинами гіподіагностики, як зазначають дослідники, є недостатні обізнаність та зусилля зі встановлення діагнозу, а також невідповідність між клінічним діагнозом та інтерпретацією результатів генетичних досліджень постачальниками медичних послуг.

Натепер проблемами діагностування й лікування дисліпідемій опікується Глобальний реєстр (ICCS), заснований клініцистами та підтриманий EAS, у якому беруть участь >750 учасників у 38 країнах світу (спільноти з високим і низьким рівнем доходу). Згідно з цією програмою, як зазначають дослідники, лікування пацієнтів із ГСГ не є оптимальним (Tromp et al., 2022).

Як свідчить практика, діагноз таким пацієнтам встановлюють зазвичай запізно (середній вік 12 років), при цьому клінічна картина коронарного атеросклерозу (АС) або захворювання аортального клапана розвивається приблизно в 10% пацієнтів, тоді як лише в 5% вдається досягти

цільових показників ХС ЛПНЩ (Tromp et al., 2022). Серйозною проблемою також є нерівність у доступі до лікування серед цієї популяції хворих у менш заможних країнах, що має неабиякий вплив на стан їхнього здоров'я, зокрема серцево-судинної системи (ССС) (Tromp et al., 2022).

Зважаючи на практичні проблеми в різних частинах світу, постає гостра потреба у терміновому вживанні заходів для підвищення обізнаності та впровадження практичних клінічних рекомендацій щодо лікування ГСГ.

В оновленій настанові EAS (2023) представлено висновки та розглянуто практичні обмеження, що мають вплив на рівність доступу пацієнтів із ГСГ до надання послуг у сфері охорони здоров'я.

Щоб поліпшити рівень діагностики та лікування ГСГ, важливо узгодити досягнення сучасних наукових знань у цій сфері із медичними реаліями в усьому світі.

ДІАГНОСТИКА ГСГ

Клінічні критерії

Рівень ХС ЛПНЩ у плазмі є критичним показником для клінічної діагностики ГСГ. Фахівці EAS2014 р. запропонували такі діагностичні критерії:

- Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які не отримували лікування, – >13 ммоль/л (>500 мг/дл).
- Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які отримували традиційну терапію (статини та езетиміб), – >8 ммоль/л (>300 мг/дл).
- Ксантомами шкіри або сухожиль до 10 років.
- Підвищення рівня ХС ЛПНЩ у нелікованих пацієнтів, у яких обоє батьків мають гетерозиготну гіперхолестеринемію (Cuchel et al., 2014).

Ураховуючи генетичну складність ГСГ і варіабельність рівнів ХС ЛПНЩ і клінічних фенотипів, рівні ХС ЛПНЩ не є єдиним діагностичним критерієм (рис.). Хоча насправді рівень ХС ЛПНЩ 10 ммоль/л (>400 мг/дл) потребує подальшого дослідження, зокрема детального аналізу медичного і сімейного анамнезу, а також проведення генетичного тестування.

ОНОВЛЕНІ КРИТЕРІЇ EAS (2023) ЩОДО ДІАГНОСТИКИ ГСГ

Клінічні критерії

Критерії ХС ЛПНЩ: рівень ХС ЛПНЩ >10 ммоль/л (>400 мг/дл) без терапевтичних втручань свідчить про ГСГ та потребує подальшого дослідження для підтвердження діагнозу.

Додаткові критерії: ксантоми шкіри або сухожиль у віці до 10 років та/або підвищений рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів без лікування та з гетерозиготною СГ в обох батьків.

Генетичні критерії

Генетичне підтвердження біалельних патогенних / імовірно патогенних варіантів у різних хромосомах генів LDLR (ген, що кодує рецептор ЛПНЩ), APOB (ген, що кодує аполіпопротеїн В), PCSK9 (ген, що кодує білок пропротеїнконвертази субтилізину / кексину типу 9) або LDLRAP1 (ген, що кодує білок-адаптер рецептора ЛПНЩ) або ≥ 2 таких варіантів у різних локусах.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ГСГ

ГСГ слід диференціювати із захворюваннями, що супроводжуються підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ:

- Ситостеролемія (або «фітостеролемія») – автосомно-рецесивне захворювання, спричинене рідкісними патогенними мутациями будь-якого з генів локусу ABCG5 або ABCG8 (або принаймні один такий варіант у кожному гені); при цьому підвищені рівні ХС ЛПНЩ добре реагують на дієту, застосування езетимібу та/або іонообмінних смол.

- Хвороба накопичення ефірів холестерину (хвороба Вольмана) – дефіцит лізосомальної кислотої ліпази, спричинений мутаціями в гені LIPA, для лікування успішно застосовують замісну ферментну терапію (Salen et al., 2004; Kidambi et al., 2008; Hansel et al., 2014; Hegele et al., 2020).
- Пацієнти із синдромом ван-Богарта–Шерера–Епштейна можуть мати ксантоми, схожі на ГСГ, але рівні ХС у плазмі у межах норми або помірно підвищені (із підвищеним рівнем холестеролу), захворювання супроводжується розвитком неврологічних, когнітивних та офтальмологічних симптомів (Vjorkhem et al., 2013; Koyama et al., 2021).

Ключова рекомендація

Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які не отримували лікування, >10 ммоль/л (>400 мг/дл) свідчить про наявність ГСГ та потребує подальшого обстеження.

МЕНЕДЖМЕНТ ГСГ

Скерування пацієнта з ГСГ до спеціалізованого центру для відповідного лікування, спрямованого на зниження рівня ЛПНЩ, і зворотного каскадного скринінгу має важливе значення. Початковий лабораторний аналіз має бути всебічним і враховувати такий показник, як рівень ліпопротеїну, асоційований із підвищеним ризиком ССЗ (Kronenberg et al., 2022).

Оскільки в більшості пацієнтів ГСГ виявляють у дитячому віці, лікарі-педіатри відіграють ключову роль у розробленні плану ведення, запроваджуючи відповідні заходи щодо ведення способу життя та запобігаючи іншим чинникам ризику розвитку атеросклеротичних ССЗ (Suchel et al., 2014).

Лікарі-кардіологи також є важливою ланкою мультидисциплінарної команди лікування. Зокрема, первинний огляд пацієнта має охоплювати фізикальне обстеження з аускультатцією,

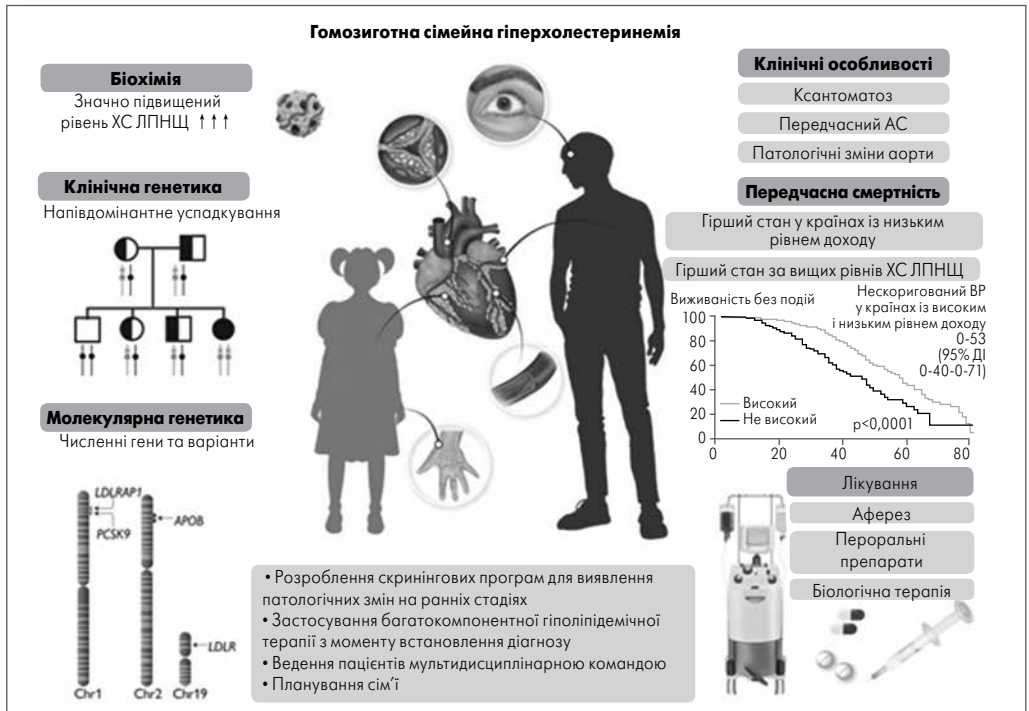


Рис. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Примітка. ДІ – довірчий інтервал; ВР – відносний ризик.

Адаптовано за М. Suchel et al., 2023.

яка є особливо цінним в умовах обмеженого доступу до візуалізаційних методів. Прискорений розвиток АС, як правило, з ураженням кореня аорти та устя коронарних артерій, є характерними ознаками для ГСГ.

Як зазначають дослідники, кальциноз клапанів аорти став дуже поширеним явищем зі збільшенням тривалості життя (Suchel et al., 2014; Luijckx et al., 2019).

Через пізню діагностику та тяжкість захворювання кардіологи наполегливо рекомендують детальне дослідження ССС на початковому етапі, якщо воно доступне. Ехокардіограма та низькодозова комп'ютерна томографія (КТ), ангіографія рекомендовані для оцінювання тягара захворювання з особливим акцентом на ураження високого ризику устя коронарних артерій. Низькодозова КТ є кращою для виявлення субклінічного АС коронарних артерій і кореня аорти і допомоги спрямувати терапію, оскільки клапанні та надклапанні захворювання аорти можуть прогресувати навіть за зниження рівнів ХС ЛПНЩ (Luijckx et al., 2019).

Візуалізація сухожилів як частина рутинного клінічного оцінювання не рекомендована. Діагностика в дорослих і дітей потребує різних протоколів візуалізації, проте обидва передбачають визначені шляхи направлення і міждисциплінарне обговорення.

Візуалізація ССС у лікуванні ГСГ

- Поліваскулярний субклінічний АС може виявлятися в разі ГСГ у коронарних, стегнових і каротидних судинах. Тому візуалізація, якщо вона доступна, є важливим інструментом у веденні хворих із ГСГ.

- Маркером ранньої стадії АС є каротидна бляшка, а не збільшення товщини інтими-медії сонної артерії. Кількісне оцінювання каротидних бляшок за допомогою тривимірного ультразвуку є надійним показником прогресування захворювання та відповіді на терапію. Показово, що магнітно-резонансна томографія (МРТ) із високою роздільною здатністю виявляє тромбоз і багаті на ліпіди каротидні бляшки.

- Пацієнтам із ГСГ слід проводити ехокардіографічне дослідження серця та аорти на початковому етапі та надалі щорічно. КТ-ангіографію необхідно виконувати принаймні раз після досягнення віку 3 років, оскільки вона також дає змогу диференціювати аортальний стеноз і стеноз устя коронарних артерій (який може бути безсимптомним). Стрес-електрокардіограму слід виконувати лише після виключення стенозу устя коронарних судин або аортального стенозу.

- Контрольну КТ-ангіографію необхідно застосовувати за клінічними показаннями. Частота спостереження у дітей залежить від початкового рівня захворювання, ступеня зниження ХС ЛПНЩ, радіаційного ризику та вартості. Опромінення може бути меншою проблемою у разі використання новіших пристроїв КТ і протоколів візуалізації. Рання візуалізація може допомогти виявити м'які бляшки, які є мішенню для втручання та можуть спричинити безсимптомний АС.

- Оцінка вмісту кальцію в коронарних артеріях має менше прогностичне значення у молодих пацієнтів, оскільки в бляшках може ще не розвинути значна кальцифікація.

- Інвазивна коронарографія показана пацієнтам із симптомами та/або ознаками, що вказують на ішемію або порушення функції клапана.

- Атеросклеротичне навантаження на аорту також можна оцінити за допомогою МРТ або череззстравохідної ехокардіографії.

- Для визначення наявності ішемії може бути використаний ретельний електрокардіографічний або ядерний стрес-тест. Резерв швидкості коронарного кровотоку, визначений неінвазивно за допомогою ехокардіографії, також використовували для визначення ризику.

ЛІКУВАННЯ І ЦІЛЬОВІ РІВНІ ХС ЛПНЩ

Через наявність дуже високого ризику в таких пацієнтів група експертів ЕАС пропонує такі самі цілі щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ при ГСГ, як і рекомендовані настановами для пацієнтів із високим і дуже високим ризиком.

Отже, у дорослих пацієнтів із ГСГ (≥ 18 років) цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) і $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл) за наявності хоча б одного додаткового чинника ризику атеросклеротичних ССЗ (підвищений рівень ліпопротеїну, цукровий діабет) або діагнозу АС в анамнезі (Mach et al., 2020).

Комісія визнає, що вказані цілі екстрапольовані з експертних рекомендацій, які не були протестовані в клінічних дослідженнях, і що їх досягнення є доволі складним завданням у реальній практиці. У реєстрі Міжнародного клінічного співробітництва з атеросклерозу (НІСС) лише в 12% дорослих пацієнтів у країнах із високим рівнем доходу вдалося досягти рівня ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л (Tromp et al., 2022).

Група експертів вважає, що подальший прогрес і покращений доступ до лікування гіполіпідемічними препаратами полегшать досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у майбутньому.

Визначальною для прийняття терапевтичних рішень є рівень ХС ЛПНЩ (тобто фенотип), а не наявність генетичного діагнозу. Комбінована гіполіпідемічна терапія (як фармакологічне втручання) і аферез ЛП є основою лікування разом із заходами щодо способу життя (дієта та відмова від куріння) (Ray et al., 2022).

Лікування пацієнтів із ГСГ слід починати якнайшвидше, в ідеалі це має відбуватися відразу після встановлення діагнозу.

МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ГСГ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Як зазначають автори, після встановлення діагнозу пацієнтам необхідно запропонувати змінити спосіб життя, призначити статини та езетиміб. У разі, якщо рівень ХС ЛПНЩ становить > 8 ммоль/л (300 мг/дл), можна розглянути аферез ЛП.

Якщо рівень ХС ЛПНЩ > 3 ммоль/л (115 мг/дл), слід розглянути нові методи лікування, якщо вони доступні та прийнятні за вартістю. У разі, якщо аферез ЛП або нові методи лікування недоступні, необхідно розглянути можливість трансплантації печінки (Reijman et al., 2021).

Пацієнтам із ГСГ необхідно починати лікування з високоінтенсивного статину та езетимібу, а не з монотерапії статином, проте слід пам'ятати, що для досягнення цільових рівнів більшості знадобиться додаткова терапія. Якщо можливо, протягом 8 тижнів потрібно розглянути застосування пропротеїнконвертази субтилізину / кексину типу 9 (PCSK9). Відповідь на такі методи лікування залежить від ступеня залишкової активності рецепторів ЛПНЩ (Mohamed et al., 2021).

Терапія моноклональними антитілами PCSK9 (еволокумаб або алірокумаб у затверджених для ГСГ дозах) є ефективною в багатьох пацієнтів із ГСГ (Raal et al., 2015; Blom et al., 2020; Santos et al., 2020; Raal et al., 2017; Stein et al., 2013).

Якщо в пацієнта встановлено додаткове зниження рівня ХС ЛПНЩ на $> 15\%$, терапію, спрямовану на PCSK9, можна продовжувати, але якщо відповідь буде неналежною, слід розглянути питання про її припинення. Тоді як середнє зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\sim 30\%$ на тлі терапії, спрямованій на PCSK9, ймовірно, зменшить ризик подій АС СС-подій, рівні ХС ЛПНЩ залишатимуться значно вищими за рекомендовані для більшості пацієнтів. Подальші варіанти передбачають терапію, спрямовану не на рецептори ЛПНЩ, і/або аферез ЛП.

НОВІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ, ЯКІ НЕ ЗАЛЕЖАТЬ ВІД ЗАЛИШКОВОЇ ФУНКЦІЇ РЕЦЕПТОРІВ ЛПНЩ

Ломітапід є пероральним інгібітором білка-переносника мікосомальних тригліцеридів, що чинить вплив на продукування ліпопротеїнів дуже низької щільності, попередник ЛПНЩ (Hussain et al., 2012). У реальній практиці ломітапід, доданий до стандартної терапії, знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі на 60%, хоча й з певною варіабельністю відповіді, та рівень ліпопротеїну – на $\sim 15\%$ через 26 тижнів (D'Erasmo et al., 2017; Suchel et al., 2013). За результатами проведеного експерименту L. D'Erasmo et al. (2021) ломітапід забезпечував кращий контроль рівня ХС ЛПНЩ, ніж аферез ЛП.

Крім того, попередні висновки Пан'європейського проєкту з ГСГ, у якому взяли участь 75 пацієнтів, засвідчили, що лікування ломітапідом упродовж до 9 років (у середньому 19 місяців) більш ніж у половини випадків під час останнього візиту сприяло досягненню принаймні 50% зниження рівня ХС ЛПНЩ, із меншою потребою в аферезі у значної частки пацієнтів (D'Erasmus et al., 2022).

Проте стеатоз печінки залишається проблемою, і візуалізаційні методи продемонстрували помірне збільшення жиру в печінці за нормальної її еластичності під час тривалого лікування в реальному житті, що відповідає даним клінічних досліджень (Blom et al., 2017).

Інший підхід був націлений на ангіопоетиноподібний білок 3 (ANGPTL3), який модулює метаболізм ліпідів і ліпопротеїнів і має плейотропні функції.

Евінакумаб – це моноклональне антитіло ANGPTL3, що використовують для лікування пацієнтів із ГСГ віком від 12 років із ГСГ на підставі результатів дослідження ELIPSE. У цьому експерименті евінакумаб (15 мг/кг внутрішньовенно щотижня) знижував рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 50% більше, ніж максимально переносима гіполіпідемічна терапія з аферезом ЛП або без нього, із порівнянною відповіддю під час відкритого лікування (Raal et al., 2020).

Довгострокове спостереження (медіана 53 тижні, максимум 132 тижні) також підтвердило тривале та подібне зниження рівня ХС ЛПНЩ у дорослих і підлітків (43 і 52% відповідно) (Gaudet et al., 2021; Raal et al., 2021).

Важливо, що відповідь на евінакумаб не залежала від генотипу ЛПНЩ і була подібною у пацієнтів із біалельними нульовими варіантами або з прогнозованою залишковою функцією рецептора ЛПНЩ (Raal et al., 2020).

АФЕРЕЗ ЛП

У дітей і дорослих із ГСГ аферез ЛП є важливим як доповнення до іншої гіполіпідемічної терапії, отже, життєво необхідний у країнах, де немає доступу до нових методів лікування (Stefanutti et al., 2017).

Обмеженнями є змінний доступ, вартість і тривалість процедури, що позначається на якості життя пацієнта (Allothman et al., 2022).

Лікування слід розпочинати якомога раніше, в ідеалі у пацієнтів віком 3 роки і не пізніше ніж 8 років, залежно від відповідного венозного доступу. Зазвичай аферез ЛП проводять кожні два тижні або навіть щотижня. Якщо це недоступно, можна розглянути можливість обміну плазми. Дані реєстру надають переконливі докази ефективності та клінічної користі аферезу ЛП у дорослих зі зникненням таких клінічних ознак, як ксантоми; натепер немає серйозних занепокоєнь щодо його безпеки (Kayikcioglu et al., 2018; Pottle et al., 2019).

Як зазначають дослідники, ефекти відміни повільніші в разі гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії, ніж за гетерозиготної (до 30 днів), із середнім зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 55%, а також зниженням концентрації ліпопротеїну більш ніж на 50% (Kroon et al., 2000; Thompson et al., 2010).

Частота або потреба в аферезі може бути зменшена за допомогою нових лікувальних засобів, як-от ломітапід та евінакумаб.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПЕЧІНКИ

Трансплантація печінки може бути варіантом для невеликої підгрупи пацієнтів із ГСГ, особливо тяжко уражених маленьких дітей із біалельними нульовими варіантами. Її можна вважати крайнім засобом, якщо, попри максимальну терапію, є ознаки прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) і рівень ХС ЛПНЩ $>1,8$ ммоль/л (>70 мг/дл) або за мінімальної чи стабільної ІХС, але при цьому рівень ХС-ЛПНЩ >13 ммоль/л (>500 мг/дл). Комбіновану трансплантацію печінки / серця може бути рекомендовано в разі швидкопрогресуючого захворювання або значного ураження серця (France et al., 2016; Ibrahim et al., 2012).

Наявні кілька повідомлень про випадки, які демонструють нормалізацію рівня ХС ЛПНЩ упродовж кількох тижнів після трансплантації нормальної донорської печінки, яка зберігається до 28 років (El-Rassi et al., 2011; Martinez et al., 2016; Al Dubayee et al., 2022; Ishigaki et al., 2019).

Проте вплив на ІХС менш добре задокументований, хоча дослідники повідомляли про її регрес, вплив на стеноз аорти невідомий (Martinez et al., 2016; Cephus et al., 2019; Schmidt et al., 2008; Revell et al., 1995; El-Rassi et al., 2011; Greco et al., 2016).

Як зазначають автори, необхідно ретельно зважувати переваги й ризики трансплантації печінки, що можуть призвести до хірургічних ускладнень, гострого і хронічного відторгнення донорського органа та побічних реакцій імуносупресивної терапії, хоча вони зменшилися порівняно з першим звітом 1984 р. і відрізняються залежно від медичного закладу (France et al., 2016).

Важливими є також доступ до центру трансплантації печінки з відповідним досвідом у дітей і дорослих, а також відсутність протипоказань для операції з трансплантації та імуносупресивної терапії, зокрема ймовірності поганої прихильності. Група експертів EAS виступає за створення глобального реєстру пацієнтів із трансплантацією печінки, що сприятиме більш комплексному оцінюванню цього підходу.

НОВІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Нині вчені активно працюють над розробленням нових підходів до блокади PCSK9 і ANGPTL3, зокрема над терапією малими інтерференційними (мі)РНК. Власне, досягнення в галузі біотехнології пропонують у майбутньому можливість перенесення генів у печінку і редагування генів за ГСГ (Важай et al., 2022; Cesaro et al., 2022). Перенесення генів за допомогою аденоасоційованого вірусу (AAB) є життєздатним підходом до тривалої експресії трансгенів у доклінічних моделях ГСГ. Нещодавно завершено перше випробування 1/2-ї фази опосередкованого AAB перенесення гена LDLR людини у 9 пацієнтів із ГСГ (NCT 02651675) (Важай et al., 2022).

У доклінічних моделях редагування генів на основі CRISPR (кластеризовані регулярні короткі паліндромні повтори, регулярно розташовані групами), як зазначають дослідники, успішно модифікували як ANGPTL377, так і PCSK9, що суттєво знижувало рівень ХС ЛПНЩ (Musunuru et al., 2021).

Клінічні випробування першого лікування CRISPR PCSK9 (VERVE-101) тривають у Великій Британії та Новій Зеландії та очікують на розгляд у США (Verve Therapeutics, 2022).

Попри перспективність цих підходів, вони потребують ретельного вивчення проміжної та довгострокової безпеки й ефективності.

ОСНОВНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ГСГ

Рекомендація 1

Гіполіпідемічну терапію слід розпочинати з моменту встановлення діагнозу, використовуючи кілька засобів та/або аферез ЛП для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ.

Рекомендація 2

Генна терапія та редагування генів на основі CRISPR є перспективними підходами, але для оцінювання їх ефективності та безпеки необхідні клінічні випробування.

Рекомендація 3

Необхідне мультидисциплінарне лікування, зокрема в спеціалізованих центрах, яке поєднує візуалізаційні дослідження, терапію та комплексну підтримку пацієнтів із ГСГ.

ГЛОБАЛЬНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Сьогодні ГСГ є серйозною проблемою, оскільки її важко діагностувати та лікувати в усіх регіонах світу. За даними реєстру НІСС, наслідки для СС-здоров'я є негативними. Як відомо, перша серйозна СС-подія в середньому відбувається у віці 31 рік, а у 4% пацієнтів – у віці до 18 років (Tromp et al., 2022). На жаль, нерівність у лікуванні пацієнтів із ГСГ суттєво поглиблює цю проблему: у реєстрі НІСС пацієнти з країн із нижчим рівнем доходу мають вищі рівні ХС ЛПНЩ під час лікування та переживають свою першу СС-подію приблизно на 10 років раніше, ніж у країнах із вищим

рівнем доходу (середній вік 24,5 проти 37 років). Важливим аспектом є обмежений або відсутній доступ до новітніх високоєфективних методів зниження рівня ХС ЛПНЩ, а також до генетичного тестування для полегшення діагностики менш важких або екстремальних фенотипів (Tromp et al., 2022). Ці висновки підкріплюють заклик до дій щодо поліпшення лікування пацієнтів із ГСГ у всьому світі (Groselj et al., 2022; Wilemon et al., 2020; Vallejo-Vaz et al., 2015).

Чому потрібен глобальний погляд на ГСГ

За інформацією з реєстру НІСС:

- Недостатня обізнаність.
- Гіподіагностика – відсутність національних програм скринінгу рівня ХС, зокрема універсального педіатричного скринінгу на СГ, і обмежений доступ до генетичного тестування.
- Відсутність систематичних діагностичних критеріїв (генетичних, варіабельність рівнів ХС ЛПНЩ).
- Перешкоди для лікування – новіші методи лікування або аферез ЛП недоступні або обмежено доступні через варіабельність реімбурсації.
- Врахування ефектів засновника за деяких умов.

Ці розбіжності збільшаться, якщо припустити, що застосування нових методів лікування й надалі обмежуватиметься у країнах із високим рівнем доходу.

Також терміново необхідні зміни щодо політики системи охорони здоров'я, зокрема на глобальному та регіональному рівнях, щоб гарантувати всім пацієнтам із ГСГ якнайшвидше ефективне лікування для поліпшення СС-результатів.

КЛЮЧОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Експерти EAS наполягають на необхідності створення національних скринінгових програм з урахуванням систем охорони здоров'я та культур окремих країн. Вони лежать в основі універсальних рекомендацій із раннього виявлення ГСГ за допомогою загального або систематичного каскадного скринінгу. Група виступає за проведення генетичного тестування для полегшення каскадного скринінгу; там, де це ще неможливо або проблеми, пов'язані з конфіденційністю, обмежують впровадження, скринінг на основі відсікання за рівнем ХС ЛПНЩ однаково прийнятний.

Створення освітніх програм для підвищення обізнаності як клініцистів, починаючи з медичних навчальних закладів, так і пацієнтів.

Розробка на місцевому (інституційному), регіональному та урядовому рівнях керівних принципів управління, які враховують ресурси, зокрема доступ до спеціалізованих центрів і ефективну гіполіпідемічну терапію. Вони мають стосуватися витрат, пов'язаних із лікуванням і доступом до догляду.

УПРОВАДЖЕННЯ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Систематичне впровадження настанов є важливим, але водночас складовою частиною поліпшення догляду хворих із ГСГ. У реальній практиці основними проблемами є відсутність доступу до візуалізаційних методів дослідження та використання адекватної терапевтичної стратегії з кількома лікарськими засобами.

Хоча досягнення мети, ймовірно, завдяки новим методам лікування спроститься, підвищення обізнаності клініцистів щодо ГСГ та підвищення доступу до візуалізаційних методів дослідження та лікування є першочерговим завданням.

Потрібний новий підхід щодо забезпечення оптимального лікування, особливо в країнах із низьким рівнем доходу, де нові ліки не схвалені або мають високу вартість та може бути відсутнім доступ до складних клінічних підходів. Такими підходами може бути використання телемедицини для підтримання прихильності, особливо в пізньому підлітковому / ранньому дорослому віці, веб-навчання та обговорення випадків, як-от глобальна мережа EAS Lipid Clinics

Network, разом з іншими ініціативами, що підтримують EAS та Міжнародне товариство атеросклерозу (Cesaro et al., 2020; Alieva et al., 2020).

Групи захисту прав пацієнтів мають вирішальне значення для розширення прав і можливостей пацієнтів, а також виступають за покращення догляду, розширення доступу до нових методів лікування та впливу на політику системи охорони здоров'я. Експерти рекомендують багатогранний підхід, зокрема навчання всіх зацікавлених сторін, підвищення кваліфікації постачальників медичних послуг, створення мультидисциплінарної команди, просування колегіальної медицини, започаткування навчально-методичного партнерства та забезпечення адекватного фінансування медичних послуг (Sarkies et al., 2022; Watts et al., 2020).

Сучасна політика системи охорони здоров'я (як у Японії) має зосередитися на специфічних потребах країни та залучити фінансування для дуже рідкісного захворювання з особливими потребами, маючи на меті як поліпшувати, так і підтримувати оптимальний догляд пацієнтів із ГСГ, зосередившись на ефективній діагностиці та фінансуванні передових методів терапії (Tada et al., 2022). Дані реєстру щодо результатів лікування пацієнтів слід використовувати для формування політики системи охорони здоров'я. Якісні клінічні реєстри слід використовувати як мережу спільних центрів клінічного вдосконалення, здатних надавати рекомендації постачальникам (Tromp et al., 2022).

ВИСНОВКИ

Зрештою, оновлені клінічні рекомендації щодо ГСГ пояснюють генетичну складність захворювання і надають практичні рекомендації щодо усунення нерівності в доступі до лікування цієї патології у всьому світі. Ключовими перевагами документа є оновлені критерії клінічної діагностики ГСГ та рекомендації щодо пріоритетності фенотипових ознак над генотипом.

Отже, рівень ХС ЛПНЩ >10 ммоль/л (>400 мг/дл) свідчить про ГСГ і потребує подальшого обстеження. До документа також увійшли обговорення та рекомендації для клініцистів щодо інтерпретації результатів генетичного тестування та планування сім'ї чи вагітності. Терапевтичні рішення ґрунтуються на рівні ХС ЛПНЩ. Комбінована терапія, спрямована на зниження рівня ХС ЛПНЩ – як фармакологічне втручання, так і аферез ЛП – є основоположною.

Додавання нових ефективних методів лікування (тобто інгібіторів пропротеїнконвертази субтилізину / кексину типу 9, а потім евінакумабу та/або ломітапідуду) можливе для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ або зменшення потреби в аферезі ЛП. Щоб покращити ефективність лікування ГСГ у всьому світі, необхідно розробити національні програми скринінгу, освітні програми для підвищення обізнаності про це захворювання та керівні принципи лікування, які враховуватимуть місцеві реалії догляду, зокрема доступ до спеціалізованих центрів, вартість препаратів. Вищевказані рекомендації мають вирішальне значення для ранньої діагностики, кращого догляду та покращення стану ССС для пацієнтів із ГСГ. Попри серйозний несприятливий вплив на СС-здоров'я, сьогодні ГСГ ще недостатньо діагностується та/або виявляється надто пізно, а її лікування залишається на неналежному рівні.

За останнє десятиліття досягнуто значного прогресу, особливо завдяки новим високоефективним методам лікування, які знижують рівень ХС ЛПНЩ і є перспективними для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, сприяючи поліпшенню виживаності та якості життя пацієнтів із ГСГ. Але лишаються і серйозні виклики, що потребують якомога швидшого розв'язання. Пріоритетним є покращення обізнаності про захворювання, рання діагностика та лікування, а також усунення нерівності в доступі до всіх методів лікування, особливо в регіонах із низьким рівнем доходу. Оновлена консенсусна заява EAS містить практичні вказівки, необхідні для поліпшення догляду, СС-здоров'я та якості життя пацієнтів із ГСГ.

Підготував Денис Соколовський

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.eas-society.org*

Менеджмент пацієнтів з ендокардитом

Інфекційний ендокардит (ІЕ) є серйозною проблемою системи охорони здоров'я в усьому світі. Через пов'язану з ІЕ високу захворюваність і смертність визначення ефективних стратегій його профілактики та лікування нині перебуває в центрі уваги дослідників. Як наслідок, із моменту публікації настанови з менеджменту хворих на ендокардит Європейського товариства кардіологів (ESC, 2015) дослідники отримали нові цікаві дані, що стали вагомим підставою для оновлення цього документа. Робоча група ESC (2023) мала на меті критично оцінити чинні профілактичні, діагностичні й терапевтичні підходи, зокрема співвідношення користі й ризику, для надання оновлених рекомендацій на допомогу лікарям у прийнятті клінічних рішень під час ведення пацієнтів з ІЕ. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення цієї настанови, опублікованої у виданні *European Heart Journal* (2023; 44: 3948-4042).

Рекомендації ESC (2023) щодо ведення пацієнтів з ІЕ розроблено на підставі консенсусу експертів після ретельного перегляду доступної сучасної літератури. Оцінка ґрунтувалася на класифікації сили рекомендацій і рівнів доказовості (табл. 1 і 2).

ПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ: ОСНОВНІ АСПЕКТИ ТА ПАЦІЄНТИ ГРУП РИЗИКУ

Розвиток ІЕ зазвичай залежить від кількох умов, зокрема наявності чинників ризику (тобто поверхні / структури, що може бути колонізована бактеріями), проникнення у кров патогенних збудників та імунного захисту хазяїна. Хірургічні процедури в ротовій порожнині та стоматологічні маніпуляції асоційовані з високим ризиком розвитку бактеріємії (Thornhill et al., 2023; Lockhart et al., 2017).

Успішна антибіотикопрофілактика передбачає, що зменшення бактеріємії, пов'язаної з медичними втручаннями, знизить ймовірність ІЕ (Lafaurie et al., 2019; Tubiana et al., 2016).

Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями після стоматологічних процедур

Заходи загальної профілактики слід виконувати в осіб із помірним і високим ризиком ІЕ. Антибіотикопрофілактику рекомендовано пацієнтам з ІЕ в анамнезі, у яких прогноз під час госпіталізації з приводу ІЕ є несприятливим (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Calderon-Parraga et al., 2021).

Рецидиви ІЕ поширеніші серед хворих із протезами клапанів, осіб, які застосовують ін'єкційні наркотичні речовини, а також зі стафілококовим ІЕ. Пацієнтам із групи низького ризику розвитку ІЕ антибіотикопрофілактику не призначають (*клас рекомендації III, рівень доказовості C*) (Thornhill et al., 2023).

Антибіотикопрофілактика є доцільною у хворих із хірургічно імплантованими протезами клапанів, які мають підвищений ризик ІЕ, порівняно з тими, хто страждає на ендокардит нативного клапана (ЕНК) (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Salem et al., 2021; Anantha-Narayanan et al., 2020). Крім того, її виконують в осіб із транскатетерно імплантованими протезами аортального та легеневого клапанів (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Alexis et al., 2020; Summers et al., 2019).

До того ж антибіотикопрофілактика рекомендована особам із вродженими вадами серця, зокрема із нелікованою ціанотичною вродженою вадою серця, а також тим, хто переніс хірургічні або транскатетерні втручання з використанням післяопераційних паліативних шунтів, кондугтів або інших протезів (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Ly et al., 2020).

Після оперативного втручання, якщо немає залишкових дефектів або протезів клапанів, антибіотикопрофілактику виконують лише протягом перших 6 міс. після втручання (Rushani et al., 2013).

Пацієнти зі встановленими вентрикулярними допоміжними пристроями у межах цільової терапії також належать до групи високого ризику ІЕ через значний рівень захворюваності та смертності. Відповідно, зазначеній категорії хворих також рекомендована антибіотикопрофілактика (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Patel et al., 2019).

До групи помірного ризику ІЕ належать пацієнти з такими клінічними станами, як: ревматична хвороба серця;

- неревматичне дегенеративне ураження клапанів;
- вроджені аномалії клапанів, зокрема двостулковий аортальний клапан;
- серцеві імплантовані електронні пристрої (CIED);
- гіпертрофічна кардіоміопатія (Ostergaard et al., 2019; Russell et al., 2018).

Крім того, антибіотикопрофілактику слід призначати особам із високою ймовірністю ІЕ, яким виконують стоматологічні процедури високого ризику. До них належать видалення зубів, щелепно-лицьові хірургічні процедури, маніпуляції у ясенній або періапикальній ділянці зубів та ін. (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Duval et al., 2006).

Сьогодні бракує доказів того, що пацієнтам із групи ризику ІЕ протипоказані імпланти. Однак встановлення імплантів та інвазивні стоматологічні процедури на встановлених імплантах у таких пацієнтів мають супроводжуватися антибіотикопрофілактикою (Findler et al., 2014).

Чітких доказів зв'язку між бактеріємією внаслідок нестоматологічних процедур і ризиком розвитку ІЕ нині немає. Проте, за даними обсерваційних досліджень, певні інвазивні нестоматологічні медичні процедури асоційовані з підвищеним ризиком ІЕ, як-от кардіологічні втручання, процедури з догляду за шкірою та обробка ран, переливання крові, діаліз, пункція кісткового мозку, ендоскопічні маніпуляції тощо (Thornhill et al., 2023; Janszky et al., 2018). Тому під час зазначених втручань слід забезпечити асептичні умови, щоб мінімізувати ймовірність розвитку ІЕ.

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Клас	Визначення	Роз'яснення
Клас I	Докази та/або загальна згода стосовно того, що лікування чи процедура матимуть 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

Таблиця 2. Рівні доказовості

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

Пацієнти до та після кардіологічних втручань

Певні кардіологічні втручання можуть бути асоційовані з підвищеним ризиком ІЕ і несприятливими наслідками інфекції. Тож у пацієнтів перед встановленням СІЕД необхідно виконати антибіотикопрофілактику (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (de Oliveira et al., 2009; Polyzos et al., 2015).

Для запобігання інфекціям після встановлення СІЕД доцільними є оптимальні асептичні заходи в місці імплантації (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Darouiche et al., 2010).

Перед плановим оперативним втручанням на серці або транскатетерною імплантацією клапана слід встановити частоту назального носійства *S. aureus* (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Verhoeven et al., 2014).

Систематична деколонізація шкіри або носа без скринінгу на *S. aureus* не рекомендована (клас рекомендації III, рівень доказовості C).

Окрім того, перипроцедурну антибіотикопрофілактику рекомендовано пацієнтам, яким виконано хірургічну або транскатетерну імплантацію протеза клапана, внутрішньосудинного протеза тощо (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Lador et al., 2012).

Під час встановлення катетерів та виконання пов'язаних із ними маніпуляцій в умовах лабораторії катетеризації слід дотримуватися стандартних хірургічних асептичних заходів (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

ДІАГНОСТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ

Клінічні особливості

Діагноз ІЕ ґрунтується на клінічній підозрі, підтвердженій послідовними мікробіологічними та документованими за допомогою візуалізаційних методів даними ураження серця, пов'язаного з ІЕ. Ознаки ураження серцевих клапанів (нативних / протезних) або внутрішньосерцевого протезного матеріалу є основним діагностичним критерієм ІЕ.

Нині ІЕ залишається діагностичною проблемою через різноманітність клінічних ознак. ІЕ може мати ускладнення, що імітують широкий спектр захворювань, як-от ревматологічні, неврологічні, автоімунні розлади або навіть злоякісні новоутворення, які потребують додаткового ретельного оцінювання перед встановленням остаточного діагнозу ІЕ.

Висока ймовірність ІЕ зазвичай визначається наявністю гарячки та позитивних результатів посіву крові без альтернативного вогнища інфекції, особливо в пацієнтів з одним або кількома чинниками ризику.

Початкове клінічне обстеження передбачає оцінювання кардіальних і некардіальних чинників ризику, клінічного контексту, а також фізикальний огляд.

Ехокардіографія

Трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) – основний рекомендований метод візуалізації за підозри на ІЕ (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Bai et al., 2017). Трансезофагеальна

КАРДІАЛЬНІ Й НЕКАРДІАЛЬНІ ЧИННИКИ РИЗИКУ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ

Кардіальні

- ІЕ в анамнезі
- Клапанна хвороба серця
- Протез клапана серця
- Центральний венозний або артеріальний катетер

- СІЕД, імплантований трансвенозно
- Вроджена вада серця

Некардіальні

- Центральний венозний катетер
- Ін'єкційне введення наркотичних речовин
- Імуносупресія
- Нещодавні стоматологічні або хірургічні процедури

- Нещодавня госпіталізація
- Гемодіаліз

ехокардіографія (ТЕЕ) є доцільною в пацієнтів із клінічною підозрою на ІЕ та негативними або недостатніми для встановлення діагнозу даними ТТЕ (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Chamat-Hedemand et al., 2021). Крім того, ТЕЕ виконують у хворих із клінічною підозрою на ІЕ за наявності штучного клапана серця або внутрішньосерцевого пристрою (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Young et al., 2018).

Повторне ТТЕ та/або ТЕЕ протягом 5-7 днів рекомендоване в разі негативних або неінформативних результатів первинного обстеження, коли клінічна підозра на ІЕ залишається високою (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

ТЕЕ варто виконувати пацієнтам із підозрою на ІЕ навіть за отримання позитивних результатів ТТЕ, за винятком ізольованого ІЕ нативного правого клапана, підтвердженого якісними даними ТТЕ та ехокардіографії (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Ostergaard et al., 2019; Vai et al., 2017).

До того ж повторну ТТЕ та/або ТЕЕ рекомендовано в разі підозри виникнення нового ускладнення ІЕ, як-от шум, емболія, стійка лихоманка, бактеріємія, серцева недостатність (СН), абсцес, атріовентрикулярна блокада (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*). Час і форма виконання повторної ТТЕ чи ТЕЕ залежать від первинних симптомів, виду збудника та початкової відповіді на лікування (Chamat-Hedemand et al., 2021).

Також ТЕЕ виконують, якщо стан пацієнта стабільний, перед переходом від внутрішньовенної терапії антибіотиками до пероральної (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Iversen et al., 2013).

Зокрема, ТТЕ та/або ТЕЕ слід виконати після завершення антибактеріального лікування для оцінювання морфології та функції серця й клапана у хворих на ІЕ, яким не виконували оперативного втручання на серцевому клапані (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Vallejo Samazon et al., 2021; Gonzalez-Juanatey et al., 2001).

Інтраопераційну ехокардіографію рекомендовано в усіх випадках ІЕ, що потребує хірургічного втручання (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (MacKay et al., 2022).

Комп'ютерна, магнітно-резонансна томографія та ядерна візуалізація

Комп'ютерно-томографічна ангіографія (КТА) серця рекомендована пацієнтам із можливим ЕНК для виявлення клапанних уражень та підтвердження діагнозу ІЕ (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Jain et al., 2021).

Позитронно-емісійна / комп'ютерна томографія (ангіографія) (ПЕТ/КТ[А]) із 18F-фтордезоксиглюкозою (18F-ФДГ) і КТА серця є доцільними за ймовірного ендокардиту протезованого клапана (ЕПК) для оцінювання ураження клапанів і підтвердження діагнозу ІЕ (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Calais et al., 2019; Chen et al., 2018).

До того ж КТА серця виконують пацієнтам з ЕНК та ЕПК для діагностики параклапанних або перипротезних ускладнень, якщо ехокардіографія не дає остаточних результатів (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Chaosuwannakit et al., 2019).

Візуалізацію головного мозку та всього тіла, як-от КТ, ПЕТ/КТ із 18F-ФДГ та/або магнітно-резонансна томографія (МРТ), рекомендовано симптоматичним пацієнтам із ЕНК та ЕПК, щоб виявити периферичні ураження або додаткові діагностичні критерії (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Kestler et al., 2014; Okazaki et al., 2013).

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ

Успішне лікування ІЕ залежить від ерадикації бактерій через застосування антимікробних препаратів. Хірургічне втручання сприяє видаленню інфікованого матеріалу. Бактерицидні схеми терапії мали вищу ефективність за бактеріостатичні (Chandrasekar et al., 1988).

Однією з основних перешкод до ефективного лікування є резистентність бактерій до антибіотиків. Комбінації бактерицидних засобів є дієвішими порівняно з монотерапією проти резистентних мікроорганізмів (наприклад, ампіцилін + цефтріаксон у разі ІЕ, спричиненого *E. faecalis*) (Knudsen et al., 2013).

Медикаментозна терапія ЕПК має тривати довше (≥ 6 тиж.), ніж ЕНК (2-6 тиж.), але загалом є подібною. Як у разі ЕНК, так і при ЕПК тривалість лікування визначають із першого дня ефективної антибіотикотерапії (негативний результат посіву крові за початкового позитивного результату), а не з дня оперативного втручання.

Новий курс лікування призначають лише в разі позитивної гемокультури з клапана (Le Bot et al., 2021; Shrestha et al., 2016).

Чутливі до пеніциліну оральні стрептококи та *S. gallolyticus*

Тривалість стандартного лікування бензилпеніциліном, амоксициліном або цефтріаксоном у пацієнтів з ІЕ, спричиненим оральними стрептококами та групою *S. gallolyticus*, становить 4 тиж. у разі ЕНК або 6 тиж. – у разі ЕПК (Westling et al., 2007; Gould et al., 2012).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дорослих:

- бензилпеніцилін – 12-18 млн ОД/добу внутрішньовенно (в/в), розподілених на 4-6 доз на добу або безперервно;
- амоксицилін – 100-200 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- цефтріаксон – 2 г/добу в/в в одній дозі (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дітей:

- бензилпеніцилін – 200 000 ОД/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- амоксицилін – 100-200 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- цефтріаксон – 100 мг/кг/добу в/в в одній дозі (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Стандартну терапію бензилпеніциліном, амоксициліном чи цефтріаксоном у поєднанні з гентаміцином тривалістю 2 тиж. рекомендовано лише пацієнтам із неускладненим ЕНК, спричиненим оральними стрептококами та *S. gallolyticus*, та нормальною функцією нирок (Westling et al., 2007; Gould et al., 2012).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дорослих:

- бензилпеніцилін – 12-18 млн ОД/добу в/в, розподілених на 4-6 доз на добу або безперервно;
- амоксицилін – 100-200 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- цефтріаксон – 2 г/добу в/в в одній дозі;
- гентаміцин – 3 мг/кг/добу в/в або внутрішньом'язово (в/м) в одній дозі (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дітей:

- бензилпеніцилін – 12-18 млн ОД/добу в/в, розподілених на 4-6 доз на добу або безперервно;
- амоксицилін – 100-200 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- цефтріаксон – 100 мг/кг в/в в одній дозі;
- гентаміцин – 3 мг/кг/добу в/в або в/м, в одній дозі або розподілених на три рівні дози (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Алергія на бета-лактами. Пацієнтам з алергічною реакцією на β -лактамні антибіотики та ІЕ, спричиненим оральними стрептококами і *S. gallolyticus*, рекомендоване застосування ванкоміцину протягом 4 тиж. у разі ЕНК або 6 тиж. при ЕПК (Hook et al., 1978).

Дорослим пацієнтам ванкоміцин призначають по 30 мг/кг/добу в/в, розподілених на дві дози (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

У пацієнтів дитячого віку лікування передбачає застосування ванкоміцину по 30 мг/кг/добу в/в, розподілених на дві або три рівні дози (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Оральні стрептококи та *S. gallolyticus*, чутливі, з підвищеною стійкістю та резистентні до пеніциліну

Пацієнтам з ЕНК, спричиненим оральними стрептококами та *S. gallolyticus*, рекомендоване приймання бензилпеніциліну, амоксициліну або цефтріаксону протягом 4 тиж. у поєднанні з гентаміцином упродовж 2 тиж.

Своєю чергою, хворим з ЕПК, спричиненим оральними стрептококами та *S. gallolyticus*, для лікування призначають бензилпеніцилін, амоксицилін або цефтріаксон протягом 6 тиж. у комбінації з гентаміцином упродовж 2 тиж. (Pilmis et al., 2019; Moet et al., 2007).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дорослих пацієнтів з ЕВК і ЕПК, спричиненими оральними стрептококами й *S. gallolyticus*:

- бензилпеніцилін – 24 млн ОД/добу в/в, розподілених на 4-6 доз або безперервно;
- амоксицилін – 2 г/добу в/в, розподілених на шість доз;
- цефтріаксон – 2 г/добу в/в в одній дозі;
- гентаміцин – 3 мг/кг/добу в/в або в/м в одній дозі (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Алергія на бета-лактами. Як дорослим, так і дітям з ЕНК, спричиненим оральними стрептококами та *S. gallolyticus*, які мають алергічну реакцію на β -лактамі антибіотики, рекомендоване застосування ванкоміцину протягом 4 тиж. по 30 мг/кг/добу в/в, розподілених на дві дози (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Дорослим і дітям з ЕПК, спричиненим оральними стрептококами та *S. gallolyticus*, які мають алергію на β -лактамі антибіотики, доцільно призначати ванкоміцин по 30 мг/кг/добу в/в, розподілених на дві дози, протягом 5 тиж. у поєднанні з гентаміцином по 3 мг/кг/добу в/в або в/м в одній дозі впродовж 2 тиж. (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Метицилін-чутливі стафілококи

Пацієнтам з ЕНК, спричиненим чутливими до метициліну *Staphylococcus spp.*, рекомендоване лікування клоксациліном (флуклоксациліном) або цефазоліном протягом 4-6 тиж. (Martinez-Selles et al., 2014; Munoz et al., 2015).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дорослих:

- клоксацилін (флуклоксацилін) – 12 г/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- цефазолін – 6 г/добу в/в, розподілених на три дози (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дітей:

- клоксацилін (флуклоксацилін) – 200-300 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- цефазолін – 6 г/добу в/в, розподілених на три дози (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Хворим на ЕПК, спричиненим чутливими до метициліну стафілококами, призначають клоксацилін (флуклоксацилін) або цефазолін із рифампіцином щонайменше протягом 6 тиж. і гентаміцин упродовж 2 тиж. (Hassoun et al., 2007; Ramos-Martinez et al., 2018).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дорослих:

- клоксацилін (флуклоксацилін) – 12 г/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- цефазолін – 6 г/добу в/в, розподілених на три дози;
- рифампін – 900 мг/добу в/в або перорально, розподілених на три дози;
- гентаміцин – 3 мг/кг/добу в/в або в/м в одній (бажано) або двох дозах (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дітей:

- клоксацилін (флуклоксацилін) – 200-300 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;

- цефазолін – 6 г/добу в/в, розподілених на три дози;
- рифампін – 20 мг/кг/добу в/в або перорально, розподілених на три дози;
- гентаміцин – 3 мг/кг/добу в/в або в/м в одній (бажано) або двох дозах (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Алергія на бета-лактами. Пацієнтам з ЕНК, спричиненим метицилін-чутливими стафілококами, які мають алергію на пеніцилін, рекомендовано застосовувати цефазолін по 6 г/добу в/в, розподілених на три дози, протягом 4-6 тиж. (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Sader et al., 2021; Maraolo et al., 2021).

Хворим на ЕПК, спричиненим метицилін-чутливими стафілококами, які мають алергічну реакцію на пеніцилін, призначають цефазолін у комбінації з рифампіцином протягом принаймні 6 тиж. і гентаміцин упродовж 2 тиж. (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Lefevre et al., 2021).

Рекомендоване дозування цефазоліну як для дорослих, так і для дітей становить 6 г/добу в/в, розподілених на три дози, гентаміцину – 3 мг/кг/добу в/в або в/м в одній (бажано) або двох дозах, а рифампіну – 900 мг/добу в/в або перорально для дорослих і 20 мг/кг/добу в/в або перорально для дітей, розподілених на три рівномірні дози.

Метицилін-резистентні стафілококи

Пацієнтам з ЕНК, спричиненим метицилін-резистентними стафілококами, рекомендовано приймати ванкоміцин протягом 4-6 тиж. (клас рекомендації I, рівень доказовості B). Дозування препарату для дорослих становить 30-60 мг/кг/добу в/в, розподілених на 2-3 дози, а для дітей – 30 мг/кг/добу в/в, розподілених на 2-3 дози (Jorgensen et al., 2020).

Хворі на ЕПК, спричинений метицилін-резистентними стафілококами, мають отримувати терапію ванкоміцином і рифампіцином протягом щонайменше 6 тиж. і гентаміцином упродовж 2 тиж. (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дорослих:

- ванкоміцин – 30-60 мг/кг/добу в/в, розподілених на 2-3 дози;
- рифампін – 900-1200 мг/добу в/в або перорально, розподілених на 2-3 дози;
- гентаміцин – 3 мг/кг/добу в/в або в/м в одній (бажано) або двох дозах (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дітей:

- ванкоміцин – 30 мг/кг/добу в/в, розподілених на 3 дози;
- рифампін – 20 мг/кг/добу в/в або перорально, розподілених на 2-3 дози;
- гентаміцин – 3 мг/кг/добу в/в або в/м в одній (бажано) або двох дозах (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Enterococcus spp., чутливі до бета-лактамів і гентаміцину

Пацієнтам з ЕНК, спричиненим *Enterococcus spp.* без високого рівня резистентності до аміноглікозидів, рекомендоване лікування комбінацією ампіциліну або амоксициліну з цефтріаксоном протягом 6 тиж. або гентаміцином упродовж 2 тиж. (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Fernandez-Hidalgo et al., 2013; Gavalda et al., 2007).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дорослих:

- амоксицилін – 200 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- ампіцилін – 12 г/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- цефтріаксон – 4 г/добу в/в, розподілених на дві дози;
- гентаміцин – 3 мг/кг/добу в/в або в/м в одній дозі (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дітей:

- ампіцилін – 300 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;

- цефтріаксон – 100 мг/кг в/в, розподілених на дві дози;
- гентаміцин – 3 мг/кг/добу в/в або в/м, розподілених на 3 дози (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Пацієнтам з ЕПК, або ускладненим ЕНК, або тривалістю симптомів >3 міс., причиною якого є *Enterococcus spp.* без високого рівня резистентності до аміноглікозидів, слід призначити терапію комбінацією ампіциліну або амоксициліну із цефтріаксоном протягом 6 тиж. або гентаміцином упродовж 2 тиж. (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Pericas et al., 2014).

Дозування для дорослих є таким самим, як для пацієнтів з ЕНК, спричиненим *Enterococcus spp.* без високого рівня резистентності до аміноглікозидів. Дозування для дітей також збігається, за винятком додавання амоксициліну по 100-200 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

***Enterococcus spp.* із високим рівнем резистентності до аміноглікозидів**

Пацієнтам з ЕНК або ЕПК, спричиненими *Enterococcus spp.* із високим рівнем резистентності до аміноглікозидів, рекомендоване застосування комбінації ампіциліну або амоксициліну та цефтріаксону протягом 6 тиж. (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Fernandez-Hidalgo et al., 2013; Galvalda et al., 2007).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дорослих:

- ампіцилін – 12 г/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- амоксицилін – 200 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- цефтріаксон – 4 г/добу в/в або в/м, розподілених на дві дози (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дітей:

- ампіцилін – 300 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- амоксицилін – 100-200 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- цефтріаксон – 100 мг/кг в/в або в/м, розподілених на дві дози (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

***Enterococcus spp. (E. faecium)*, резистентний до бета-лактамів**

Для пацієнтів з ІЕ, спричиненим резистентними до β-лактамів *Enterococcus spp. (E. faecium)*, рекомендоване лікування ванкоміцином протягом 6 тиж. у поєднанні з гентаміцином упродовж 2 тиж. (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Tajiri et al., 2022; Manoharan et al., 2022).

Дорослі мають застосовувати ванкоміцин по 30 мг/кг/добу в/в, розподілених на дві дози, діти – 30 мг/кг/добу в/в, розподілених на 2-3 дози. Щодо гентаміцину, умови використання як для дорослих, так і для дітей є однаковими – 3 мг/кг/добу в/в або в/м в одній дозі (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Ванкоміцин-резистентні *Enterococcus spp.*

Пацієнтам з ІЕ, спричиненим резистентними до ванкоміцину *Enterococcus spp.*, рекомендоване поєднання даптоміцину з β-лактамними препаратами (ампіциліном, ертапенемом чи цефтароліном) або фосфоміцином (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Wang et al., 2022).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дорослих:

- даптоміцин – 10-12 мг/кг/добу в/в в одній дозі;
- ампіцилін – 300 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 доз;
- фосфоміцин – 12 г/добу в/в, розподілених на чотири дози;
- цефтаролін – 1800 мг/добу в/в, розподілених на три дози;
- ертапенем – 2 г/добу в/в або в/м в одній дозі (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Дозування та спосіб застосування антибіотиків у дітей:

- даптоміцин – 10-12 мг/кг/добу в/в в одній дозі (із поправкою на вік);
- ампіцилін – 300 мг/кг/добу в/в, розподілених на 4-6 рівномірних доз;
- фосфоміцин – 2-3 г/добу в/в в одній дозі;
- цефтаролін – 24-36 мг/кг/добу, розподілених на три дози;
- ертапенем – 1 г/добу в/в або в/м в одній дозі; якщо вік <12 років, 15 мг/кг/дозу (максимум – 500 мг) двічі на добу (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

Амбулаторна антибіотикотерапія інфекційного ендокардиту

Амбулаторне парентеральне чи поетапне пероральне застосування антибіотиків застосовують для консолідації антимікробної терапії, якщо критичні ускладнення, асоційовані з інфекцією, контролюються (наприклад, перивальвулярні абсцеси, гостра СН, септична емболія, інсульт) і стан пацієнта клінічно стабільний (Rezar et al., 2020; Spellberg et al., 2020).

Якщо можливо, рання виписка з лікарні та амбулаторна парентеральна антибіотикотерапія допомагають зменшити наслідки інфекції та тривалої госпіталізації, особливо в осіб похилого віку (Forestier et al., 2019).

Своєю чергою, амбулаторне парентеральне застосування антибіотиків не рекомендоване пацієнтам з ІЕ, спричиненим мікроорганізмами, які важко відповідають на лікування, за наявності цирозу печінки (клас В або С за класифікацією Чайлда–П'ю), тяжкою церебральною емболією, нелікованими великими екстракардіальними абсцесами, ускладненнями серцевого клапана або іншими серйозними станами, що потребують хірургічного втручання, тяжкими післяопераційними ускладненнями та ІЕ, пов'язаним з ін'єкційним введенням наркотичних речовин (*клас рекомендації III, рівень доказовості C*).

ОСНОВНІ ПОКАЗАННЯ ДО ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ ЗА ЕНДОКАРДИТУ НАТИВНОГО АБО ПРОТЕЗОВАНОГО КЛАПАНА

ІЕ пов'язаний із певними ризиками та ускладненнями, які можна контролювати лише за допомогою хірургічних втручань. Попри асоційовані з оперативним втручанням ризики в таких пацієнтів, можливо забезпечити зростання виживаності до 20% протягом першого року.

Є три основні показання до хірургічного лікування гострого ІЕ: 1) СН; 2) неконтрольована інфекція; 3) запобігання септичній емболізації (зокрема, ЦНС) (Ostergaard et al., 2018).

Серцева недостатність

СН являє собою найчастіше ускладнення ІЕ та основне показання для виконання екстрених оперативних втручань у таких хворих (Tornos et al., 2005).

Невідкладне хірургічне втручання слід виконувати в разі аортального / мітрального ЕНК або ЕПК із тяжкою гострою регургітацією, обструкцією або фістулою, що спричинює рефрактерний набряк легень або кардіогенний шок (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Anguera et al., 2005; Handa et al., 2020).

Крім того, термінове оперативне втручання є доцільним за аортального / мітрального ЕНК або ЕПК із тяжкою гострою регургітацією або обструкцією, що спричиняє симптоми СН або ехокардіографічні ознаки поганой гемодинамічної толерантності (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Lalani et al., 2013; Thuny et al., 2011).

Неконтрольована інфекція

Одним із найпоширеніших ускладнень ІЕ та другим за частотою показанням для хірургічного втручання є неконтрольована інфекція (Habib et al., 2019).

Невідкладне оперативне втручання рекомендоване в разі розвитку місцевої неконтрольованої інфекції, як-от:

- абсцес;
- псевдоаневризма;
- фістула;
- утворення вегетацій;
- розходження протеза клапана;
- нова атріовентрикулярна блокада (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Kiefer et al., 2011; Anguera et al., 2005).

Термінове або нетермінове хірургічне втручання варто проводити за ІЕ, спричиненого грибами або полірезистентними мікроорганізмами, залежно від гемодинамічного стану пацієнта (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Kiefer et al., 2011).

Профілактика емболії

Емболічні події є частими та потенційно небезпечними для життя ускладненнями ІЕ, пов'язаними з міграцією серцевих вегетацій (Garcia-Cabrera et al., 2013). Термінове хірургічне втручання рекомендоване за аортального / мітрального ЕНК або ЕПК зі стійкими вегетаціями розміром ≥ 10 мм після одного або кількох епізодів емболії, попри відповідну антибіотикотерапію (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Thuny et al., 2005; Fosbol et al., 2019).

Невідкладне оперативне втручання призначають у разі ІЕ із вегетацією розміром ≥ 10 мм та іншими показаннями до проведення втручання (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Rizzi et al., 2014; Scheggi et al., 2020).

ІНШІ УСКЛАДНЕННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ

Неврологічні порушення

Неврологічні симптоми можуть виникати до або після встановлення діагнозу ІЕ, а їхні рецидиви – пізніше безпосередньо при ІЕ (Garcia-Cabrera et al., 2013).

Виконання КТ або МРА головного мозку рекомендоване пацієнтам з ІЕ та підозрою на розвиток інфекційних церебральних аневризм (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Walkoff et al., 2016).

Нейрохірургічні або ендovasкулярні втручання доцільні в разі великих аневризм, що безперервно збільшуються, попри оптимальну антибіотикотерапію, а також за розриву внутрішньочерепних інфекційних церебральних аневризм (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Park et al., 2017).

Тромболітична терапія за емболічного інсульту внаслідок ІЕ не рекомендована (*клас рекомендації III, рівень доказовості C*) (Bettencourt et al., 2019).

Кістково-м'язові ускладнення

Метастатичні ураження кісток або суглобів, пов'язані з ІЕ, є відносно частими у зв'язку з поширенням збудника через кровотік і його подальшою імплантацією у тканини (Murillo et al., 2018).

МРТ або ПЕТ/КТ виконують пацієнтам із підозрою на спондилодисцит та вертебральний остеомієліт, що ускладнюють ІЕ (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Smids et al., 2017).

ТТЕ/ТЕЕ слід виконувати для виключення ІЕ у пацієнтів зі спондилодисцитом та/або септичним артритом, що мають позитивний результат посіву крові на типові збудники ІЕ (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Behmanesh et al., 2019; Viezens et al., 2022).

ХІРУРГІЧНА ТЕРАПІЯ: МЕТОДИ ТА КЛІНІЧНІ УМОВИ

За наявними даними, оперативне втручання є незалежним предиктором виживаності пацієнтів з ІЕ за різних клінічних умов. Оптимальне хірургічне лікування може сприяти зниженню частоти періопераційних ускладнень і збільшенню потенційних переваг цієї методики у таких хворих (Pericas et al., 2021; Lalani et al., 2013).

Оцінка анатомії коронарної артерії перед втручанням з приводу інфекційного ендокардиту

Для гемодинамічно стабільних пацієнтів із вегетаціями аортального клапана, що потребують кардіохірургічного втручання та мають високий ризик розвитку ішемічної хвороби серця, рекомендовано багатоспіральну КТ-коронарографію із високою роздільною здатністю (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Ren et al., 2021).

Інвазивну коронарографію слід виконувати пацієнтам зі значною імовірністю ішемічної хвороби серця, які потребують оперативного втручання на серці, без вегетацій аортального клапана (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

Кардіохірургічні втручання після неврологічних ускладнень за активного інфекційного ендокардиту

Розглядати питання виконання раннього хірургічного втручання слід у разі ІЕ на підставі поліпшення клінічних наслідків і виживаності хворих після операції (Samura et al., 2019). Підтверджено переваги ранніх втручань (упродовж 2 тиж.) у пацієнтів після перенесеного геморагічного інсульту без подальшого погіршення неврологічних результатів (Murai et al., 2019; Salaun et al., 2018).

Ризик неврологічного загострення під час хірургічних інтервенцій має бути збалансований із ризиком відстрочення операції на серці. У разі наявності гемодинамічних порушень хірургічне втручання слід виконувати негайно (рисунок).

Пацієнтам після транзиторної ішемічної атаки за наявності показань рекомендовано виконати оперативне втручання на серці без зволікань (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Sorabella et al., 2015). У хворих, які перенесли інсульт, необхідно виконати невідкладне хірургічне втручання за наявності СН, неконтрольованої інфекції, абсцесу або стійкого високого ризику емболії, за відсутності коматозного стану та виключення крововиливу в мозок за допомогою краніальної КТ або МРТ (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Samura et al., 2019; Small et al., 2022).

МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЕНДОКАРДИТОМ ТА СПЕЦИФІЧНИМИ КЛІНІЧНИМИ СИТУАЦІЯМИ

Оперативні втручання в разі ЕПК

ЕПК є найтяжчою формою ІЕ, його частка становить 20-30% випадків захворювання (Selton-Suty et al., 2012). Хірургічне втручання рекомендоване хворим на ранній ЕПК (упродовж 6 міс. після операції на клапані) із заміною клапана та повною санацією (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Wang et al., 2007; Castillo et al., 2004).

Інфекційний ендокардит на тлі імплантації СІЕД

Інфекція, пов'язана з пристроєм, є одним із найсерйозніших ускладнень СІЕД-терапії та корелює зі значною захворюваністю і смертністю (Olsen et al., 2019).

ТТЕ і ТЕЕ є доцільними за підозри на ІЕ, асоційований із СІЕД, з для виявлення вегетацій (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Victor et al., 1999).

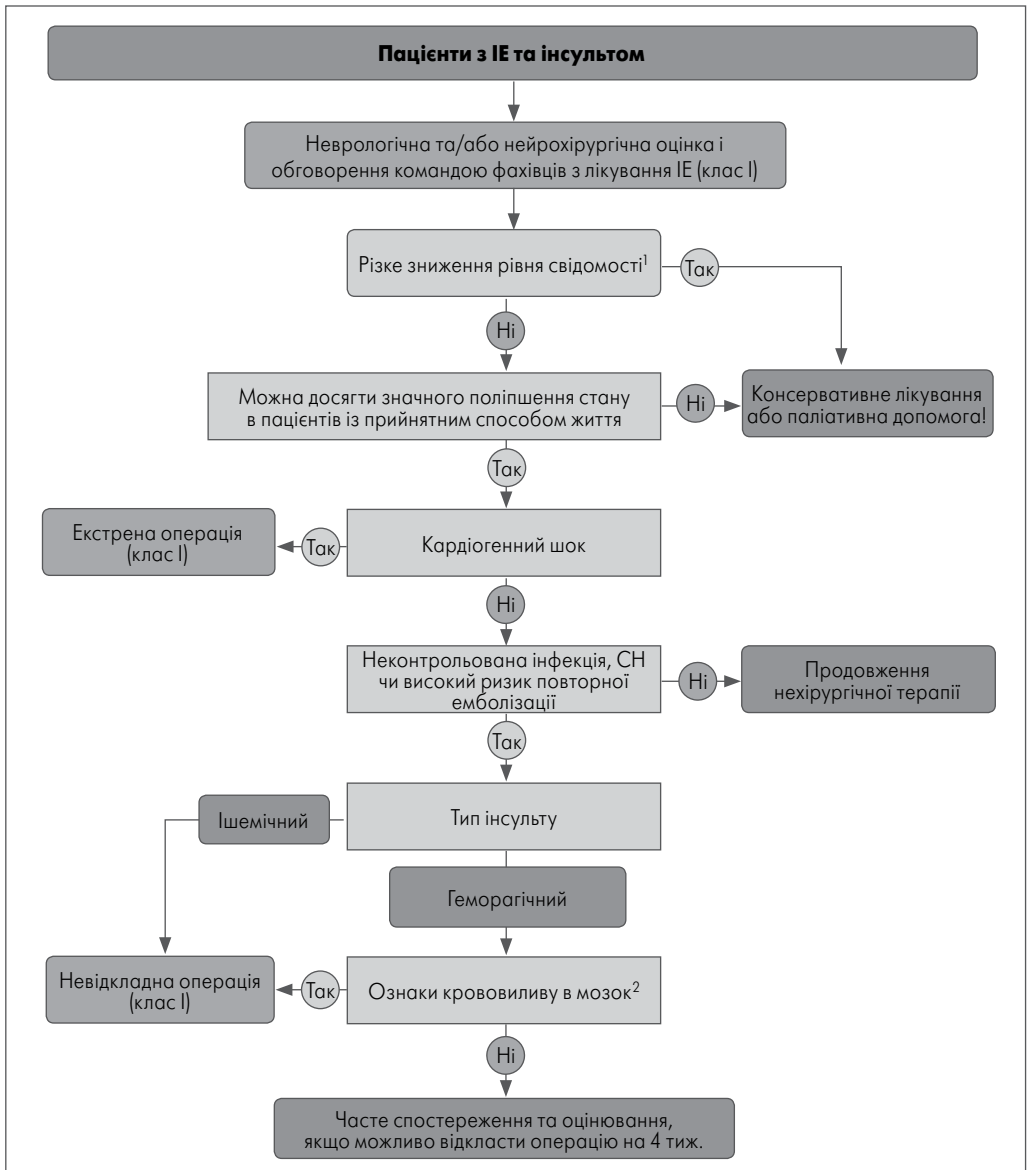


Рис. Рекомендації щодо виконання хірургічного втручання у пацієнтів з ІЕ після інсульту

Примітки: терміни операції – екстрена протягом 24 год, невідкладна – упродовж 48-72 год; ¹ оцінка за шкалою коми Глазго (GCS) ≤ 4 або шкалою тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) >18 ; ² об'єм внутрішньомозкового крововиливу <30 мл або за NIHSS <12 .

У разі імплантації CIED доцільно виконати антибіотикопрофілактику, що охоплює *S. aureus* (клас рекомендацій I, рівень доказовості A).

Хворим на інфекційний ендокардит, пов'язаний із встановленням серцевого імплантованого електронного пристрою, під час початкової емпіричної антибіотикотерапії рекомендовано термінове повне його видалення (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) (Lin et al., 2021; Le et al., 2011).

Перш ніж розпочинати невідкладну емпіричну антибіотикотерапію інфекції CIED, що охоплює метицилін-резистентні стафілококи та грамнегативні бактерії, необхідно виконати принаймні три серії виокремлення гемокультур (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Diemberger et al., 2018).

Якщо після екстракції CIED із приводу ІЕ показана повторна імплантація, її виконують у віддаленому від попереднього CIED місці та якомога пізніше, після купірування ознак і симптомів інфекції.

При цьому мають бути отримані негативні результати гемокультур щонайменше впродовж 72 год без вегетацій і щонайменше протягом 2 тиж., якщо вегетації були візуалізовані (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Chua et al., 2000).

Власне, вилучення CIED після одного позитивного результату посіву крові без інших клінічних ознак інфекції не рекомендоване (*клас рекомендації III, рівень доказовості C*) (Sohail et al., 2015).

Хірургічне лікування правобічного інфекційного ендокардиту

Правобічний ІЕ фіксують приблизно у 5-10% пацієнтів з ІЕ, але його частота може зростати зі збільшенням чинників ризику (Lassen et al., 2020; Sridhar et al., 2017).

Оперативне втручання рекомендоване пацієнтам із правобічним ІЕ, які отримують відповідну антибіотикотерапію, за таких клінічних сценаріїв:

1. Дисфункція правого шлуночка внаслідок гострої тяжкої трикуспідальної регургітації, яка не реагує на лікування діуретиками (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Yanagawa et al., 2016).
2. Стійка вегетація з дихальною недостатністю, що потребує штучної вентиляції легень після повторної емболії легеневої артерії (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Luc et al., 2019).
3. Великі залишкові вегетації трикуспідального клапана (>20 мм) після рецидиву септичної легеневої емболії (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Kang et al., 2012).
4. Одночасне ураження лівих структур серця (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Navia et al., 2019).

Антитромботична терапія за інфекційного ендокардиту

ІЕ не є показанням для призначення антитромботичної терапії. Хоча лікування антитромботичними засобами є поширеним у загальній популяції хворих (за фібриляції передсердь, ішемічної хвороби серця, раніше перенесеного інсульту тощо), внаслідок чого клініцисти часто стикаються з проблемою застосування цих препаратів у пацієнтів з ІЕ, особливо, коли хірургічне втручання є частиною терапії.

Згідно з рекомендаціями, за наявності великої кровотечі (наприклад, внутрішньомозкового крововиливу) лікування антитромботиками необхідно припинити (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Chan et al., 2008).

Тромболітична терапія пацієнтам з ІЕ не рекомендована (*клас рекомендації III, рівень доказовості C*) (Bettencourt et al., 2020; Asaithambi et al., 2013).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Ведення пацієнтів із кардіоміопатіями

Кардіоміопатії – це група незапальних захворювань серця, для яких характерні ураження міокарда із супутнім розвитком серцевої недостатності (СН) й аритмії, а також збільшення серцевих камер. У разі розвитку кардіоміопатії виникають порушення циркуляції крові по всьому організму, що негативно позначається на його функціонуванні та становить загрозу життю пацієнта. Тож важливо своєчасно діагностувати вказану патологію, щоб вчасно вжити відповідних терапевтичних заходів та запобігти подальшому прогресуванню хвороби. Робоча група експертів із лікування кардіоміопатій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2023) розробила настанову щодо ведення пацієнтів із кардіоміопатіями, метою якої є надання рекомендацій щодо особливостей діагностики і висвітлення аспектів терапії на підставі актуальної доказової бази. Це перша велика міжнародна настанова стосовно менеджменту хворих на кардіоміопатії, за винятком розділу з діагностики й лікування гіпертрофічної форми, який є оновленою частиною документа ESC (2014). Пропонуємо до вашої уваги ключові положення цих рекомендацій, які було опубліковано у виданні *European Heart Journal* (2023; 44: 3503-3626).

Оновлені ключові питання, на яких було зосереджено основну увагу робочої групи експертів ESC під час розробки настанови:

1. Новий опис фенотипів кардіоміопатій, зокрема дилатаційної / недилатаційної кардіоміопатії лівого шлуночка (ЛШ), а також наголошено на ролі оцінювання рубців міокарда шлуночків за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця.

2. Акцент на шляху менеджменту пацієнта – від первинного оцінювання стану та діагностики до відповідного лікування, фокус на важливості розгляду кардіоміопатії як причини поширених клінічних ознак (наприклад, СН, аритмії), а також застосування багатопараметричного підходу після визначення фенотипу для встановлення етіологічного діагнозу.

3. Оновлені рекомендації щодо клінічного та генетичного каскадного скринінгу для родичів осіб із кардіоміопатіями.

4. Зосереджено увагу на кардіоміопатіях упродовж усього життя (як у дітей, так і в дорослих, зокрема в перехідний період), а також розглянуто різні клінічні стадії (прихована, явна, кінцева та ін.).

5. Нові рекомендації щодо стратифікації ризику раптової серцевої смерті (РСС) за різних фенотипів кардіоміопатій, зокрема в дитячому віці, акцентовано роль генотипу в оцінюванні ризику раптової смерті.

6. Оновлені положення щодо лікування обструкції вихідного тракту ЛШ за гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП).

7. Мультидисциплінарний підхід до лікування кардіоміопатій, у центрі якого – пацієнт та його родина.

У настанові зосереджено увагу на генетичних кардіоміопатіях, проте описаний системний підхід до діагностики допоможе клініцистам встановити точний діагноз, що також може охоплювати негенетичні причини розвитку хвороби (запальні, токсичні та мультисистемні захворювання). Оскільки кардіоміопатії можуть співіснувати з ішемічною, клапанною та гіпертонічною патологією, то наявність однієї не виключає іншої.

Цей документ містить систематизовані положення щодо медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їх надійності та доведеності, і має на меті забезпечити надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях.

У таблицях 1 і 2 представлено класи рекомендацій та рівні їх доказовості, що лежать в основі настанови.

ФЕНОТИПИ КАРДІОМІОПАТІЇ

Гіпертрофічна кардіоміопатія

ГКМП визначається як збільшення товщини стінки ЛШ (із/без гіпертрофії правого шлуночка [ПШ]) або його маси, що не пояснюється виключно аномальними умовами навантаження (Elliott et al., 2008). У дорослих про ГКМП свідчить товщина стінки ЛШ ≥ 15 мм у будь-якому сегменті міокарда, що не пояснюється лише умовами навантаження. У разі меншого стовщення стінки (13-14 мм) потрібне встановлення інших ознак, зокрема сімейного анамнезу, генетичних даних та відхилень на ЕКГ. Для підтвердження діагнозу ГКМП у дітей товщина стінки ЛШ має на два стандартні відхилення перевищувати прогнозоване середнє значення (Kamrann et al., 2000).

Дилатаційна кардіоміопатія

Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) являє собою розширення ЛШ і наявність глобальної або регіонарної систолічної дисфункції, що не пояснюється виключно аномальними умовами навантаження (як-от артеріальна гіпертензія, патологія клапанів, вроджена вада серця) або розвитком ішемічної хвороби серця (Elliott et al., 2008).

Дуже рідко дилатація ЛШ виникає за нормальної фракції викиду (ФВ) та без ремоделювання «спортивного серця», що може бути ранньою ознакою ДКМП. Інколи розвиваються дилатація та дисфункція ПШ, але це не є умовою для встановлення діагнозу ДКМП. Якщо дилатація або порушення руху стінки обмежені або переважають у ПШ, слід розглянути ймовірність аритмогенної кардіоміопатії ПШ (АКПШ).

Недилатаційна кардіоміопатія лівого шлуночка

У попередній настанові ESC (2014) започатковано нову категорію захворювання – гіпокінетичну недилатаційну кардіоміопатію (Pinto et al., 2016). Причиною цього було те, що раніше

Таблиця 1. Класи рекомендацій

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 є некорисними / ефективними, а в деяких випадках можуть бути шкідливими	Не рекомендовано

Таблиця 2. Рівні доказовості

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

визначення ДКМП мало низку обмежень. Воно виключало генетичні й набуті порушення як проміжні фенотипи, що не відповідають стандартним визначенням захворювань, попри наявність ураження міокарда за даними візуалізаційних чи гістологічних досліджень. Як наслідок, до настанови ESC (2023) введено термін недилатаційної кардіоміопатії лівого шлуночка (НДКЛШ), що додатково вирізняється наявністю або відсутністю систолічної дисфункції (глобальної / регіональної).

Ізольовану дисфункцію ЛШ без рубців теж слід розглядати в цій діагностичній категорії. Фенотип НДКЛШ визначають як наявність неішемічних рубців ЛШ або заміщення жировою тканиною незалежно від глобальних / регіональних порушень руху стінки або ізольованої глобальної гіпокінезії ЛШ без рубців. Фенотип НДКЛШ охоплює осіб, яких раніше описано як тих, хто має ДКМП (але без дилатації ЛШ), аритмогенну кардіоміопатію лівого шлуночка, ліводомінантну АКПШ або аритмогенну ДКМП (проте часто без відповідності діагностичним критеріям АКПШ).

Аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка

АКПШ визначають як наявність переважно дилатації та/або дисфункції ПШ за гістологічного ураження та/або електрокардіографічних (ЕКГ) відхилень відповідно до встановлених критеріїв (Marcus et al., 2010).

Консенсусні критерії АКПШ передбачають:

- Дисфункцію ПШ (глобальну або регіональну).
- Гістологічні зміни у вигляді фіброзно-жирового заміщення кардіоміоцитів.
- ЕКГ-ознаки;
- Шлуночкову аритмію (ША) із ПШ.
- Наявність сімейних захворювань та/або патогенних варіантів генів десмосомальних білків.

Під час розгляду клінічної парадигми АКПШ фокус із тяжкого ураження ПШ і злоякісної ША змістився на ширшу концепцію, яка охоплює приховані або субклінічні фенотипи та бівентрикулярне чи навіть ліводомінантне захворювання. Це зумовило появу нового загального терміна «аритмогенна кардіоміопатія». Терміном АКПШ можна послуговуватися для опису патології, за якої дилатація шлуночків або порушення руху стінки переважно обмежуються ПШ із/без ураження ЛШ.

Рестриктивна кардіоміопатія

Рестриктивна кардіоміопатія (РКМП) визначається як рестриктивна патофізіологія лівого та/або ПШ за нормального або зниженого діастолічного об'єму (одного або обох шлуночків), нормального або зниженого систолічного об'єму та нормальної товщини стінки шлуночка (Elliott et al., 2008).

РКМП зазвичай вирізняються збільшенням двох передсердь. Систолічна функція ЛШ може бути збережена, але скорочувальна здатність рідко повністю відповідає нормі. Рестриктивна патофізіологія може виявлятися не протягом усього перебігу хвороби, а лише на початковій стадії (Rapezzi et al., 2022).

Інколи рестриктивна патофізіологія може виникати у пацієнтів із термінальною стадією ГКМП і ДКМП.

Інші ознаки та синдроми

Гіпертрабекуляція ЛШ. Термін «ізольована некомпактність лівого шлуночка» (ІНЛШ) використовують для опису шлуночкового фенотипу, якому притаманні виразні трабекулами і глибокі міжтрабекулярні кишені ЛШ. У деяких пацієнтів аномальна трабекулярна будова

пов'язана з дилатацією і систолічною дисфункцією ЛШ. Часто ІНЛШ є сімейною ознакою, а також свідчить про наявність набутого, а іноді тимчасового феномену надмірної трабекуляції ЛШ (наприклад, під час вагітності або після інтенсивної фізичної активності) (van Waning et al., 2019; de la Chica et al., 2020).

Однак, на думку робочої групи експертів ESC (2023), ІНЛШ не є кардіоміопатією, а радше – її фенотиповою ознакою, яка може виникати як ізольовано, так і в поєднанні з іншими аномаліями розвитку, гіпертрофією шлуночків, дилатацією та/або систолічною дисфункцією ЛШ. Тож з огляду на відсутність морфометричних даних щодо компактності шлуночків, рекомендовано використовувати термін «гіпертрабекуляція ЛШ» (Faber et al., 2021; Anderson et al., 2017).

Синдром Такоцубо. Синдром транзиторного балонування верхівки ЛШ, або синдром Такоцубо вирізняється переважно транзиторною регіональною систолічною дисфункцією, дилатацією і гіпокінезією верхівки та/або середніх відділів ЛШ без обструктивного ураження коронарних артерій за даними коронарографії (Lyon et al., 2016).

Більшість зареєстрованих випадків трапляється у жінок після менопаузи. Симптомам часто передують емоційний або фізичний стрес. Функція ЛШ зазвичай нормалізується протягом декількох днів чи тижнів, рецидиви трапляються рідко. Подібна зворотна дисфункція міокарда інколи виникає в осіб із внутрішньочерепним крововиливом або іншими гострими порушеннями мозкового кровообігу.

Синдром Такоцубо ще називають кардіоміопатією Такоцубо або стресовою кардіоміопатією. Проте, з огляду на транзиторний характер цього процесу, робоча група експертів ESC (2023) не рекомендує класифікувати його як кардіоміопатію.

КЛЮЧОВІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ

Методи оцінювання

Діагностичний підхід за менеджменту пацієнтів із кардіоміопатією ґрунтується на інтерпретації клінічних та інструментальних даних для встановлення етіологічного діагнозу на основі фенотипу для призначення індивідуального лікування (Rapezzi et al., 2013).

Усі пацієнти з підозрюваною або встановленою кардіоміопатією мають проходити систематичне обстеження, яке передбачає:

- Клінічне оцінювання стану.
- Аналіз родоводу.
- ЕКГ-дослідження;
- Голтерівське моніторування.
- Лабораторні аналізи.
- Мультимодальну візуалізацію (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Elliott et al., 2016).

Зокрема, в усіх осіб із підозрою на кардіоміопатію рекомендовано оцінити сімейний анамнез та створити генеалогічне дерево з відтворенням 3-4 поколінь. Це полегшує діагностику, визначення етіології, характеру успадкування та родичів групи ризику (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Ranthe et al., 2015; van Velzen et al., 2018).

Виконання рутинних лабораторних досліджень є доцільним в усіх пацієнтів із підозрюваною або підтвердженою кардіоміопатією для встановлення етіології, тяжкості захворювання, а також полегшення виявлення екстракардіальних ознак та оцінювання вторинної дисфункції органів (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

У всіх хворих на кардіоміопатію рекомендовано виконувати комплексне оцінювання розмірів серця, систолічної (глобальної, регіональної) та діастолічної функції ЛШ/ПШ під час як первинного обстеження, так і подальшого спостереження для моніторингу прогресування

захворювання та допомоги у стратифікації та контролі ризику (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Alba et al., 2020; Pieles et al., 2019).

Окрім того, пацієнтам із кардіоміопатією під час первинного огляду слід виконати магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця з контрастуванням. Сцинтиграфія (скенування) кісткової тканини із 3,3-дифосфоно-1,2-пропандикарбоновою кислотою, пірофосфатом чи гідроксиметил-ендифосфонатом рекомендована для полегшення діагностики в осіб із підозрою на транстиретиновий амілоїдоз (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Hutt et al., 2017; Gillmore et al., 2016).

Генетичне консультування і тестування

Генетичне консультування, що передбачає надання відповідної інформації пацієнтам для спільного прийняття рішень, а також психосоціальну підтримку, рекомендоване сім'ям зі спадковою або підозрюваною спадковою кардіоміопатією, незалежно від того, чи є потреба в генетичному тестуванні (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Bordet et al., 2020; Ison et al., 2019).

Генетичне консультування мають отримувати всі пацієнти, яким виконують генетичне тестування на кардіоміопатію (до та після обстеження) (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Catchpool et al., 2019; Christian et al., 2018).

Генетичне тестування на кардіоміопатію має виконуватися із залученням мультидисциплінарної команди, зокрема фахівців із досвідом у методології та клінічному генетичному тестуванні, інтерпретації варіантів послідовностей тощо (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Furqan et al., 2017; Reuter et al., 2018).

Ця процедура рекомендована пацієнтам із симптомами, що відповідають діагностичним критеріям кардіоміопатії; у таких випадках тестування дає змогу визначити діагноз і прогноз патології, проконтролювати репродуктивне здоров'я хворого, а також, якщо можливо, виконати каскадне генетичне оцінювання родичів (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Knight et al., 2020; Ho et al., 2018).

Крім того, генетичне тестування доцільне за посмертної експертизи, що може полегшити ведення родичів померлого у разі виявлення у нього кардіоміопатії (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Isbister et al., 2022; Williams et al., 2020).

Якщо в пацієнта на підставі генетичного обстеження встановлено діагноз кардіоміопатії, дорослим родичам групи ризику слід рекомендувати каскадне генетичне тестування з консультуванням (починаючи з першого ступеня споріднення) (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Alfares et al., 2015; Groeneweg et al., 2015).

Своєю чергою, немає потреби виконувати діагностичне генетичне тестування у фенотип-негативних родичів хворого на кардіоміопатію без достовірного генетичного діагнозу в сім'ї (*клас рекомендації III, рівень доказовості C*).

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАРДІОМІОПАТІЯМИ

Міждисциплінарні аспекти

Ведення пацієнтів із кардіоміопатією потребує скоординованого, систематичного та індивідуального підходу для забезпечення оптимізованої допомоги міждисциплінарної команди експертів (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Cardim et al., 2011; Barriales-Villa et al., 2016). Перехід від етапу надання педіатричної до дорослої допомоги під час ведення підлітків із кардіоміопатією має бути своєчасним та адекватним (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (de Hosson et al., 2021).

Терапевтичні заходи відповідно до різних клінічних умов

Трансплантація серця. Ортотопічна трансплантація серця рекомендована хворим на кардіоміопатію із помірною / тяжкою СН функціонального класу III-IV за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (McDonagh et al., 2021). Це можуть бути пацієнти з РКМП і ГКМП і нормальною ФВ ЛШ, але тяжкими, рефрактерними до фармакологічного лікування симптомами СН, спричиненими діастолічною дисфункцією (Marstrand et al., 2020; DePasquale et al., 2012). Також ортотопічну трансплантацію серця доцільно виконувати пацієнтам із кардіоміопатією та важковиліковою ША, резистентною до медикаментозної, інвазивної чи апаратної терапії, без абсолютних протипоказань (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (Mehra et al., 2016; Khush et al., 2019).

Фібриляція та тріпотіння передсердь. Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою аритмією за всіх підтипів кардіоміопатій і пов'язана з підвищеним ризиком розвитку кардіоемболічних ускладнень, СН і смерті (Charron et al., 2018; Gimeno et al., 2021).

Усім пацієнтам із ГКМП чи амілоїдозом серця, ФП або тріпотінням передсердь слід призначити пероральну антикоагулянтну терапію, якщо немає протипоказань, для:

- Зниження ризику інсульту.
- Зменшення ймовірності тромбоемболічних подій (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Jung et al., 2019; Noseworthy et al., 2016).

Окрім того, особам із ДКМП, НДКЛШ чи АКПШ та ФП / тріпотінням передсердь, які мають оцінку за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ або ≥ 3 бали у чоловіків і жінок відповідно, для зниження ймовірності розвитку інсульту та тромбоемболічних подій рекомендовано приймання пероральних антикоагулянтів (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Andersen et al., 2008; Dogliotti et al., 2014).

Катетерну абляцію доцільно виконувати для контролю ритму, якщо немає ефекту терапії антиаритмічними препаратами I або III класу або її непереносимості, для зменшення симптомів рецидиву ФП у пацієнтів із пароксизмальною або персистувальною ФП і кардіоміопатією (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Verma et al., 2015; Zhang et al., 2021).

Також катетерну абляцію виконують для усунення дисфункції ЛШ в осіб із ФП та високою ймовірністю розвитку індукованої тахікардією кардіоміопатії незалежно від симптомів (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Prabhu et al., 2018; Kuck et al., 2019).

Пацієнтам із кардіоміопатією рекомендовано модифікувати спосіб життя, а також лікування коморбідних захворювань і контроль пов'язаних із ними чинників ризику для зменшення тягаря ФП і виразності симптомів (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Trines et al., 2019; Voskoboinik et al., 2020).

У таблиці 3 наведено показники тягаря ФП та аспекти лікування пацієнтів із різними типами кардіоміопатій.

Імплантація кардіовертера-дефібрилятора. Імплантовані кардіовертери-дефібрилятори (ІКД) ефективні для корекції потенційно фатальних ША і запобігання РСС. Зокрема, ІКД знижують смертність серед хворих, які перенесли зупинку серця, а також тих, у кого відзначалися загрози для життя, гемодинамічно стійкі ША (Orgeron et al., 2017; Corrado et al., 2010).

Якщо пацієнтам із кардіоміопатією рекомендоване встановлення ІКД, важливо оцінити, чи дійсно воно матиме переваги (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Cleland et al., 2005). Імплантування ІКД рекомендоване лише пацієнтам, у яких очікувана тривалість життя перевищує рік (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

У разі встановлення ІКД необхідно брати до уваги низку важливих моментів:

- Процедура має здійснюватися на підставі спільного прийняття рішень.

Таблиця 3. Тягар ФП і лікування пацієнтів із кардіоміопатіями

Тип кардіоміопатії	Епідеміологія ФП		Лікування ФП		
	Поширеність	Річна захворюваність	Анти-коагулянтна терапія	Тривалий контроль частоти	Тривалий контроль ритму
ГКМП	17-39%	2,8-4,8%	Завжди (якщо немає протипоказань)	β-блокатори (бажано) Верапаміл або дилтіазем (лише в разі збереженої ФВ ЛШ) Дигоксин Абляція АВ-вузла + МРТ серця або фізіологічна стимуляція	Бажаний контроль ритму Аміодарон, дофетилід, дизопірамід, соталол ¹ , дронедазон ²
ДКМП	25-49%	3,8-5,5%	Залежно від кардіоемболічного ризику (завжди в разі СН або зниженої ФВ ЛШ) ³	β-блокатори (бажано) Дигоксин Абляція АВ-вузла + МРТ серця або фізіологічна стимуляція	Бажаний контроль ритму за наявності симптомів та/або СН чи дисфункції ЛШ Аміодарон, соталол ¹
НДКЛШ	39,2-43,1% ⁴	4,4-12% ⁴	Залежно від кардіоемболічного ризику (завжди в разі СН або зниженої ФВ ЛШ)	β-блокатори (бажано) Дигоксин Верапаміл або дилтіазем (тільки якщо ФВ ЛШ ≥40%) Абляція АВ-вузла + МРТ серця або фізіологічна стимуляція	Бажаний контроль ритму за симптомів та/або СН чи дисфункції ЛШ Флекаїнід ⁵ , аміодарон, соталол ¹
АКПШ	9-30%	2,1-2,8%	Залежно від кардіоемболічного ризику (завжди в разі СН або зниженої ФВ ЛШ)	β-блокатори (бажано) Верапаміл або дилтіазем (тільки якщо ФВ ЛШ ≥40%) Дигоксин Абляція АВ-вузла + МРТ серця або фізіологічна стимуляція	Бажаний контроль ритму за симптомів та/або СН чи дисфункції ЛШ Флекаїнід ⁵ (асоційований із β-блокаторами) Аміодарон, соталол ¹
РКМП	45-51%	4,5-10,3%	Завжди (якщо немає протипоказань)	β-блокатори ⁴ (бажано) Дигоксин ⁶ Верапаміл або дилтіазем (тільки якщо ФВ ЛШ ≥40%) Абляція АВ-вузла + МРТ серця або фізіологічна стимуляція	Бажаний контроль ритму Аміодарон

Примітки: АВ-вузол – атріовентрикулярний вузол.
¹ Слід застосовувати препарат з обережністю, оскільки це може призвести до зростання смертності від усіх причин.
² Препарат не протипоказаний за гіпертрофії ЛШ, але даних значущих досліджень при ГКМП для підтвердження його ефекту бракує.
³ У разі LMNA-асоційованій ДКМП є підвищений ризик інсульту (8-22%).
⁴ Дані досліджень вказують на поширену ФП при СН зі збереженою ФВ.
⁵ Препарат протипоказаний пацієнтам з ішемічною хворобою серця або зниженою ФВ ЛШ. Не слід застосовувати хорим із кліренсом креатиніну <35 мл/хв/1,73 м² і тяжкою патологією печінки. Слід припинити використання в разі розширення комплексу QRS >25% проти вихідного рівня та блокади лівої ніжки пучка Гіса або будь-якої іншої блокади провідності > 120 мс. Варто з обережністю приймати за порушень синотріальної / АВ-провідності.
⁶ У разі амілоїдозу серця слід приймати β-блокатори в низьких дозах і дигоксин з обережністю. Недигідропіридинові блокатори кальцевих каналів можуть погіршувати систолічну функцію ЛШ і спричинювати СН.

- Втручання має ґрунтуватися на доказових даних.
- Необхідно також враховувати індивідуальні характеристики, побажання хворого та клінічні умови.
- Варто поінформувати пацієнта про користь / шкоду, а також можливі ускладнення й наслідки різних варіантів лікування (клас рекомендації I, рівень доказовості C).

Пацієнтам зі стійкими ША встановлення ІКД не рекомендоване, доки їх не буде взято під контроль (клас рекомендації III, рівень доказовості C). У межах первинної профілактики в усіх

пацієнтів із кардіоміопатією, у яких раніше не було зупинки серця / стійкої ША, необхідно виконувати комплексну стратифікацію ризику РСС під час первинного обстеження та через 1-2 роки або за кожної зміни клінічного статусу (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*). У хворих на ГКМП, які є кандидатами для імплантування ІКД, слід використовувати валідовані алгоритми оцінювання РСС за спільного прийняття рішень (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (O'Mahony et al., 2014; Miron et al., 2020).

Що стосується вторинної профілактики, встановлення ІКД рекомендоване особам із ГКМП, ДКМП та АКПШ, які перенесли зупинку серця внаслідок шлуночкової тахікардії (ШТ) або фібриляції шлуночків, або які мають спонтанну стійку ША, що спричиняє синкопе або порушення гемодинаміки без зворотних причин (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*).

Імплантування ІКД є доцільним у пацієнтів із НДКЛШ та РКМП, які також перенесли зупинку серця через ШТ або фібриляцію шлуночків, або в яких фіксують спонтанну стійку ША, що спричинює синкопе або гемодинамічні порушення без зворотних причин (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Cleland et al., 2005; Kuck et al., 2000).

Загалом пацієнтам із кардіоміопатією рекомендоване спостереження протягом усього життя для виявлення змін симптомів, ризику побічних ефектів, контролю функції шлуночків і серцевого ритму. Усі клінічно стабільні пацієнти з кардіоміопатією що 1-2 роки мають проходити планове обстеження, яке передбачає проведення ЕКГ та ехокардіографію (ЕхоКГ) (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

Якщо у хворих на кардіоміопатію відбувається суттєва або несподівана зміна симптомів, вони мають пройти клінічне оцінювання за допомогою ЕКГ та мультимодальної візуалізації (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

Менеджмент хворих залежно від фенотипів кардіоміопатії

ГКМП. Через недостатню кількість даних рандомізованих досліджень фармакологічну терапію хворим на ГКМП для поліпшення функціональних можливостей і зменшення симптомів здебільшого призначають на емпіричній основі (Dybro et al., 2022; Olivotto et al., 2020). Лікування пацієнтів із симптомами без обструкції вихідного тракту ЛШ має бути зосереджене на зниженні тиску наповнення ЛШ, усуненні аритмії та стенокардії. Пацієнти з прогресувальною систолічною або діастолічною дисфункцією ЛШ, резистентні до медикаментозної терапії, можуть бути кандидатами на трансплантацію серця (рис. 1).

Виявлення обструкції вихідного тракту ЛШ є важливим для лікування симптомів у пацієнтів із ГКМП та оцінювання ризику РСС. Тож усім пацієнтам із ГКМП під час первинного обстеження рекомендовано виконувати трансторакальну двовимірну та доплерівську ЕхоКГ у стані спокою та під час проби Вальсальви у положенні сидячи та напівлежачи, а потім стоячи, якщо не вдається спровокувати виникнення градієнта для виявлення обструкції вихідного тракту ЛШ (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Kumar et al., 2018).

У хворих на ГКМП із симптомами зі спровокованим / у спокої піковим миттєвим градієнтом відтоку крові з ЛШ <50 мм рт. ст. слід виконувати двовимірну та доплерівську ЕхоКГ під час навантаження у положенні стоячи, сидячи (якщо це можливо) або напівлежачи для виявлення спровокованої обструкції вихідного тракту ЛШ та мітральної регургітації, спричиненої фізичним навантаженням (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Shah et al., 2008; Reant et al., 2018).

Пацієнтам з обструкцію вихідного тракту ЛШ у спокої або після навантаження як терапію першої лінії для полегшення симптомів рекомендовано призначити β -блокатори без

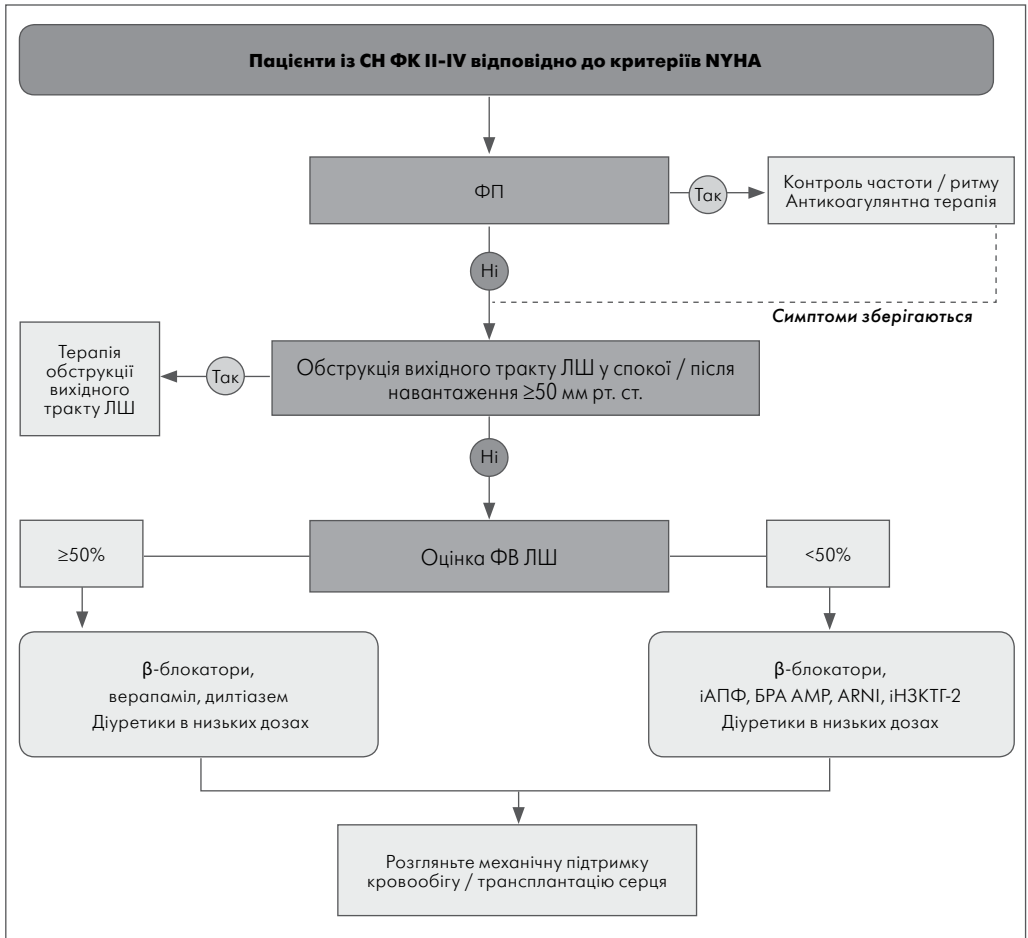


Рис. 1. Алгоритм лікування СН у пацієнтів із ГКМП

Примітки: іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II типу, АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, ARNI – інгібітори рецепторів ангіотензину/непрілізину, іНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

вазодилатційних властивостей, які титрують до максимально переносимої дози (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Monda et al., 2022).

Симптоматичним пацієнтам з обструкцією вихідного тракту ЛШ у спокої або після навантаження, які не переносять або мають протипоказання до призначення β-блокаторів, для зменшення симптомів слід застосовувати верапаміл або дилтіазем із титруванням до максимально можливої дози (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Sherrid et al., 2013).

У цій групі хворих для полегшення симптомів на додаток до β-блокатора (або якщо це неможливо – верапамілу чи дилтіазему) доцільно розглянути дизопірамід, титрований до максимально переносимої дози (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (O’Connor et al., 2018).

Профілактика РСС при ГКМП. За актуальними даними, щорічна частота летальних випадків від серцево-судинних захворювань серед дорослих пацієнтів із ГКМП становить 1-2%,

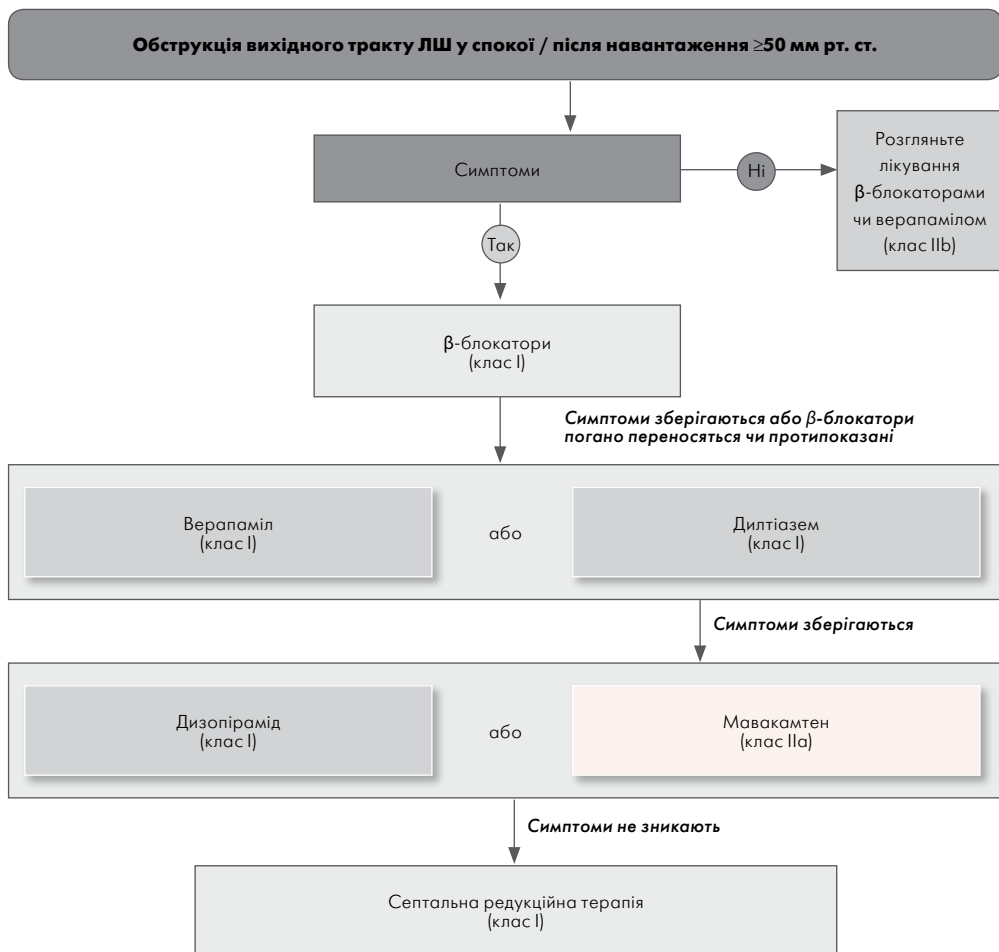


Рис. 2. Алгоритм терапії обструкції вихідного тракту ЛШ у пацієнтів із ГКМП

при цьому основними причинами є РСС, СН і тромбоемболія (Elliott et al., 2006). Відповідно до останніх даних, у дітей із ГКМП поширеність РСС на рік становить 1,2-1,5% (Miron et al., 2020; Lipshultz et al., 2013).

Оцінювання ризику РСС є невід'ємною частиною ведення хворих на ГКМП, зокрема дитячого віку. У межах первинної профілактики РСС у пацієнтів віком ≥ 16 років із ГКМП як метод оцінювання 5-річного ризику РСС рекомендовано застосовувати калькулятор HCM Risk-SCD (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Choi et al., 2019; O'Mahony et al., 2018).

Своєю чергою, у хворих віком < 16 років, які страждають на ГКМП, доцільно оцінювати ймовірність раптових летальних наслідків упродовж п'яти років за допомогою валідованих моделей прогнозування ризику, розроблених для застосування в педіатрії (наприклад, HCM Risk Kids) (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (Norrish et al., 2022). Ризик РСС упродовж п'яти років слід оцінювати під час первинного обстеження та повторно що 1-2 роки або в разі зміни клінічного статусу (клас рекомендації I, рівень доказовості B) (O'Mahony et al., 2014).

Що стосується вторинної профілактики, встановлення ІКД рекомендоване хворим, які:

- перенесли зупинку серця внаслідок ШТ або фібриляції шлуночків *або*
- мають спонтанну стійку ШТ із порушенням гемодинаміки (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Maron et al., 2007; Syska et al., 2010).

НДКЛШ або ДКМП. Для поліпшення лікування та стратифікації ризику в пацієнтів із НДКЛШ слід виконувати амбулаторний ЕКГ-моніторинг щорічно або в разі зміни клінічного статусу (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

Встановлення ІКД у межах вторинної профілактики для зниження ризику раптової смерті та летальних випадків від усіх причин рекомендоване пацієнтам із НДКЛШ (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) та ДКМП (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) у разі перенесеної зупинки серця чи вилікуваної ША, що спричинила гемодинамічну нестабільність (Kuck et al., 2000).

АКПШ. Хворим на АКПШ для поліпшення діагностики, лікування та стратифікації ризику рекомендовано щорічний амбулаторний ЕКГ-моніторинг (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Gasperetti et al., 2022).

У межах антиаритмічної терапії пацієнтам з АКПШ та шлуночковою екстрасистолією і ШТ, зокрема нестійкою, слід призначити β-блокатори (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*) (Cappelletto et al., 2021; Marcus et al., 2009).

Як компонент вторинної профілактики РСС у пацієнтів з АКПШ за перенесеної зупинки серця чи вилікуваної ША, що спричинила гемодинамічну нестабільність, для зниження ризику раптової смерті та летальних випадків від усіх причин доцільно встановити ІКД (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*) (Link et al., 2014; Bosman et al., 2018).

РКМП. Для диференціації РКМП від ГКМП або ДКМП із рестриктивним типом порушень рекомендовано використовувати мультимодальну візуалізацію (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

Базові кардіологічні та некардіологічні дослідження слід виконувати для оцінювання ураження нервово-м'язової системи або інших синдромальних порушень (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

Катетеризація серця є необхідною для всіх дітей із РКМП для вимірювання тиску в легеневій артерії та визначення резистентності легеневих судин під час встановлення діагнозу та що 6-12 міс. для оцінювання змін клінічного стану (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*).

Встановлення ІКД доцільне для зниження ризику раптової смерті та летальних випадків від усіх причин у пацієнтів із РКМП за перенесеної зупинки серця чи вилікуваної ША, що спричинила гемодинамічну нестабільність (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Фармакотерапія первинного остеопорозу або низької кісткової маси для запобігання переломам у дорослих

На початку 2023 року Американська колегія лікарів (ACP, 2023) опублікувала клінічні настанови, які є оновленням рекомендацій 2017 року з фармакотерапії первинного остеопорозу або низької кісткової маси (остеопенії) для профілактики переломів (Qaseem et al., 2023). Зокрема, з'явилися нові докази щодо ефективності паратгормон-подібних пептидів (ПТГпП) та інгібіторів склеростину, порівняльного впливу різних методів лікування (наприклад, у чоловіків), а також вартості втручань, що ґрунтуються на результатах систематичного огляду та мережевого метааналізу, виконаних ACP (Ayers et al., 2023). Пропонуємо до вашої уваги огляд настанов A. Qaseem et al. «Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians», опублікованих у виданні *Ann Intern Med.* (2023; 176:224-238).

Для первинного остеопорозу характерне зниження маси, щільності та відповідно міцності кісток і підвищення ризику переломів. Переломи можуть трапитися в будь-якій кістці, але найпоширенішими є переломи шийки стегнової кістки й хребта, на частку яких припадає до 42% остеопоротичних переломів. Згідно з визначенням ACP низьку кісткову масу реєструють, якщо мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) у шийці стегнової кістки і(або) хребця поперекового відділу хребта на 1-2,5 СВ (стандартизоване відхилення від показника у здорових осіб тієї самої статі) нижча за середню МЩКТ молодій жінки, а остеопороз діагностують, якщо МЩКТ у шийці стегнової кістки і(або) хребця поперекового відділу хребта на $\geq 2,5$ СВ нижча за середню МЩКТ молодій жінки (Qaseem et al., 2023).

Остеопороз може виявлятися в жінок у період постменопаузи і в чоловіків віком ≥ 50 років, якщо Т-критерій для шийки стегнової кістки і(або) хребців поперекового відділу хребта становить $-2,5$ або менше (у деяких ситуаціях може бути застосована ділянка 33% променевої кістки). Референтний стандарт Т-критерію розраховують для жінок європейської раси віком 20-29 років, дані яких занесені до бази NHANES III. Цей референс використовують для чоловіків усіх етнічних груп. Поширеність остеопоротичних переломів у США із часом зростає серед жінок, але не серед чоловіків (Sarafrazi et al., 2021; Looker et al., 2017).

Водночас чоловіки з остеопоротичним переломом шийки стегнової кістки мають більшу захворюваність і смертність, ніж жінки з таким переломом, та рідше за жінок отримують профілактичне лікування переломів (Roux et al., 2021).

Оновлення рекомендацій із фармакотерапії первинного остеопорозу або низької кісткової маси для профілактики переломів ґрунтується на результатах систематичного огляду та мережевого метааналізу, виконаних Центром ACP із доказових оглядів за фінансування ACP. Зокрема, виконано оцінювання доказових даних щодо таких препаратів: аналог ПТГпП (абалопаратид), бісфосфонати (алендронат, ібандронат, ризедронат, золедронат), інгібітор ліганда рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK) (деносумаб), рекомбінантний людський паратгормон (рекомбінантний ПТГ) (терипартид), інгібітори склеростину (ромосозумаб) і селективні модулятори рецепторів естрогену (СМРЕ) (базедоксифен, ралоксифен). Також вивчали ефективність та безпечність активних препаратів із бісфосфонатами. Нових даних щодо застосування естрогенів, тривалості та переривання лікування, моніторингу МЩКТ у цьому оновленні немає, але комітет із клінічних настанов ACP розглядає їх у процесі «живого» перегляду настанов (Fink et al., 2019; Kline et al., 2021).

Досліджувана популяція – дорослі (жінки в пре- та постменопаузі, а також чоловіки) із низькою кістковою масою або первинним остеопорозом. Лікування вторинного остеопорозу в осіб з онкологічними захворюваннями та іншою серйозною патологією виходить за межі цієї настанови (Hassett et al., 2020; Joseph et al., 2019; Shapiro et al., 2019).

Оцінювані критичні результати охоплювали характер переломів (виявлених клінічно, а потім підтверджених рентгенологічно або виявлених рентгенологічно), функціональний статус і якість життя пацієнта, серйозні побічні ефекти. Важливими результатами були випадки припинення лікування через побічні ефекти. Під час оцінювання користі різних препаратів брали до уваги частоту переломів впродовж довшого (≥ 36 міс.) і коротшого періодів (від 12 до 36 міс.) (Willems et al., 2022).

Пріоритетними вважали переваги і шкоду, що тривали принаймні 36 міс. (Ayers et al., 2023).

Клінічні результати в межах кожного дослідження захищували до однієї часової точки (від 12 до 36 міс. або ≥ 36 міс.). Пріоритетними вважали запобігання переломам шийки стегнової кістки та виявленим за симптомами переломам хребців, за якими йшла профілактика будь-яких виявлених клінічно або рентгенологічно переломів хребців на підставі високого ризику інвалідності, госпіталізації, захворюваності та смертності в осіб із клінічно встановленими переломами та високого ризику майбутніх переломів у популяції з рентгенологічно виявленими переломами (Lee et al., 2021; Rizkallah et al., 2020; Nevitt et al., 1998).

Перевагу було надано серйозним побічним ефектам, про які повідомляли в рандомізованих контрольованих (РКД) і обсерваційних дослідженнях, оскільки вони є клінічно важливішими, ніж припинення застосування препарату через небажані явища, дані про які зазвичай доступні лише в РКД.

Баланс між користю і шкодою визначали за напрямом та величиною ефектів лікування для всіх варіантів результатів і достовірності доказів.

Комітет із клінічних настанов розробив ці настанови згідно з процесом ACP, описаним A. Qaseem et al. (2019), із використанням таблиць «від доказів до рішення» та системи GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (таблиця).

ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ ПЕРЕЛОМІВ У ДОРΟΣЛИХ З ОСТЕОПОРОЗОМ

Рекомендація 1a

ACP рекомендує клініцистам застосовувати бісфосфонати за початкової фармакоterapiї для зниження ризику переломів у жінок у постменопаузі зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу (сильна рекомендація; докази високої якості).

Рекомендація 2a

ACP пропонує клініцистам використовувати інгібітор ліганду RANK за фармакоterapiї другої лінії для зниження ризику переломів у жінок у постменопаузі зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу та протипоказаннями до застосування бісфосфонатів або досвідом побічних ефектів від нього (умовна рекомендація; докази середньої якості).

Рекомендація 1b

ACP пропонує клініцистам використовувати бісфосфонати за початкової фармакоterapiї для зниження ризику переломів у чоловіків зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу (умовна рекомендація; докази низької якості).

Рекомендація 2b

ACP пропонує клініцистам використовувати інгібітор ліганду RANK за фармакоterapiї другої лінії для зниження ризику переломів у чоловіків зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу та протипоказаннями до застосування бісфосфонатів або досвідом побічних ефектів від нього (умовна рекомендація; докази низької якості).

Обґрунтування

Бісфосфонати слід використовувати як засіб терапії першої лінії як у жінок, так і в чоловіків із первинним остеопорозом. У жінок у постменопаузі та чоловіків з остеопорозом бісфосфонати мали найкраще співвідношення щодо користі, ризиків, уподобань пацієнтів і вартості серед класів препаратів, розглянутих АСР. Однак в обсерваційних дослідженнях терапія бісфосфонатами була пов'язана з підвищеним ризиком остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки порівняно з особами з остеопорозом, які не отримували бісфосфонатів (*низька якість доказів*).

Крім клінічних переваг, бісфосфонати є значно дешевшими за інші лікарські засоби та наявні у вигляді генеричних препаратів. Ці рекомендації стосуються бісфосфонатів, які досліджували у відповідних РКД (алендронат, ризедронат або золедронат).

Нині бракує доказів того, що ібандронат знижує ризик переломів стегнової кістки. Інгібітор ліганду RANK (деносумаб) може застосовуватися як засіб другої лінії як у жінок, так і у чоловіків із високим ризиком переломів.

Отримані в РКД докази продемонстрували, що деносумаб забезпечує тривалу користь у жінок у постменопаузі з первинним остеопорозом, в анамнезі яких були остеопоротичні переломи та застосування бісфосфонатів. В обсерваційних дослідженнях застосування деносумабу було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки (*низька якість доказів*) (Ayers et al., 2023).

Користь і ризики застосування бісфосфонатів

Докази з мережевого метааналізу свідчать про брак більшої користі застосування інших препаратів порівняно з бісфосфонатами. Під час РКД отримано докази високої якості щодо зниження бісфосфонатами ризику переломів шийки стегнової кістки (абсолютна різниця ризиків [АРР] мінус 6 подій на 1 тис. пацієнтів), клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 18 подій на 1 тис. осіб), будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 24 події на 1 тис. пацієнтів) і виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 24 події на 1 тис. пацієнтів) порівняно з плацебо через щонайменше 36 міс. після початку терапії.

Таблиця. Ранжування доказів і рекомендацій за системою GRADE

Якість доказів			
Висока	Упевненість, що дійсний ефект близький до очікуваного (втручання приведе до сподіваного результату)		
Середня	Помірна впевненість щодо ефекту: дійсний результат, ймовірно, буде близьким до очікуваного, але є ймовірність того, що він суттєво відрізнятиметься від передбачуваного (втручання «ймовірно, приведе» до ефекту)		
Низька	Упевненість щодо ефекту є обмеженою: дійсний результат може суттєво відрізнитися від очікуваного (втручання «може привести» до ефекту)		
Сила рекомендацій			
Сила	Користь / ризик	Популяція пацієнтів	Вплив на політику
Сильні (АСР рекомендує)	Упевненість, що користь явно переважатимуть ризики, або навпаки	Загалом стосується майже всіх пацієнтів за звичних обставин	Лише сильні рекомендації можуть розглядатися як якісні індикатори для розроблення програм контролю, звітності та фінансування
Умовні (АСР пропонує)	Переваги, ймовірно, переважатимуть ризики, або навпаки, але є серйозна невизначеність	Стосується багатьох пацієнтів, але може відрізнитися залежно від обставин або цінностей та їхніх уподобань	Потребуватиме дискусій і залучення багатьох зацікавлених сторін. Найімовірніше така політика відрізнятиметься в різних регіонах. Індикатори якості мають фокусуватися на тому, що відбулося обговорення варіантів ведення пацієнта

Адаптовано за H. Schunemann et al., 2013.

У РКД отримано докази високої якості про відсутність різниці між бісфосфонатами і плацебо щодо частоти серйозних побічних ефектів і припинення застосування препарату через побічну дію принаймні через 3 роки після початку терапії. Однак в обсерваційних дослідженнях є докази, що бісфосфонати пов'язані з вищим ризиком розвитку остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки (скориговане відношення ризиків [ВР] з об'єднаних даних п'яти досліджень 3,4; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,9-5,2; докази низької якості) принаймні від 2 до 3 років після початку лікування порівняно з пацієнтами з остеопорозом, які не отримували бісфосфонати, хоча такі події були рідкісними (остеонекроз щелепи розвивався в 0,01-0,3% осіб, які приймали бісфосфонати). Довша тривалість лікування бісфосфонатами могла бути пов'язана з вищим ризиком остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки.

Докази, отримані в РКД, свідчать, що може не бути різниці між бісфосфонатами і деносумабом щодо зниження ризику переломів у разі застосування впродовж 36 міс. або довше (*докази низької якості*).

Ралоксифен, ймовірно, знижував частоту рентгенологічно підтверджених переломів порівняно з плацебо, але збільшував ризик припинення застосування препарату через побічну дію в РКД та був пов'язаний із вищим ризиком венозної тромбоемболії в обсерваційних дослідженнях. Дослідження з коротшим періодом спостереження (12-36 міс.) не довели більшої користі інших препаратів порівняно з бісфосфонатами (Ayers et al., 2023).

Інгібітори ліганду RANK (деносумаб)

На сьогодні деносумаб є єдиним інгібітором ліганду RANK на фармацевтичному ринку. У РКД доведено, що деносумаб знижує ризик клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 16 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази високої якості*) та, ймовірно, ризик переломів шийки стегнової кістки (АРР мінус 4 події на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*), будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 14 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*) та виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 48 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*) за оцінки результатів щонайменше через 3 роки після початку терапії. Деносумаб, ймовірно, знижує ризик виявлених рентгенологічно переломів хребців за коротшого періоду спостереження (12-36 міс.) (АРР мінус 64 події на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*).

За отриманими в РКД доказами, ймовірно, за частотою серйозних побічних ефектів та припинення застосування препарату через побічну дію впродовж 36 міс. спостереження немає різниці між деносумабом і плацебо та деносумабом і бісфосфонатами (*докази середньої якості*).

ЛІКУВАННЯ У ЧОЛОВІКІВ

Наразі бракує доказів того, що користь і ризик зазначених методів лікування первинного остеопорозу та низької кісткової маси залежать від статі пацієнта. Докази обмежуються впливом бісфосфонатів на ризик переломів у чоловіків із первинним остеопорозом. Автори настанов доповнили висновки, основані на доказах низької якості, щодо впливу лікування бісфосфонатами на чоловіків за допомогою екстраполяції результатів досліджень, у яких брали участь жінки, щоб рекомендувати однакові препарати першої та другої лінії для лікування пацієнтів обох статей. Через такий непрямий підхід автори знизили загальну якість доказів (*до низької*) та силу рекомендацій відповідно (*до умовної*) (Ayers et al., 2023). У систематичному огляді Ch. Ayers et al. (2023) розглянули шість РКД та чотири обсерваційні дослідження, у яких брали участь лише чоловіки з остеопорозом або пацієнти, стратифіковані за статтю. Під час РКД було продемонстровано, що бісфосфонати в чоловіків можуть знижувати ризик виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 140 подій на 1 тис. пацієнтів) порівняно з плацебо за оцінювання результатів щонайменше через 36 міс. після початку терапії (*докази низької якості*).

У жодному РКД не вивчали вплив терапії на ризик перелому хребців, і бісфосфонати, ймовірно, не знижували ризик інших переломів. Спостереження за пацієнтами-чоловіками в РКД упродовж 12-36 міс. після початку лікування бісфосфонатами не виявило підвищення ризику виникнення

серйозних побічних ефектів (*докази високої якості*), припинення терапії через побічні ефекти (*докази середньої якості*) та розвитку фібриляції передсердь (*докази низької якості*). Триваліше лікування в чоловіків було пов'язане з підвищеним ризиком атипових переломів стегнової кістки та остеонекрозу щелепи. Щодо інших побічних ефектів, то золедронат підвищував ймовірність виникнення пірексії, міалгії та артралгії (Boonen et al., 2011, 2012; Nakamura et al., 2017).

Застосовність рекомендацій

Здебільшого у дослідженнях брали участь дорослі пацієнти з високим ризиком переломів, хоча характеристики ризику відрізнялися через використання різних шкал і різну частку пацієнтів із переломами хребців в анамнезі на початку різних РКД

Чинники ризику остеопоротичних переломів:

- Вік.
- Жіноча стать.
- Постменопауза (у жінок).
- Гіпогонадізм або передчасна оваріальна недостатність.
- Низька маса тіла.
- Переломи шийки стегнової кістки в батьків.
- Належність до європеїдної раси (у представників європеїдної раси ризик вищий, ніж у негроїдної раси).
- Попередній виявлений за симптомами або морфометричний перелом хребця.
- Попередні переломи, пов'язані з мінімальними травмами (тобто попередні остеопоротичні переломи).
- Ревматоїдний артрит.
- Куріння.
- Вживання алкоголю (≥ 3 стандартні дози на день).
- Низька мінеральна щільність кісток.
- Дефіцит вітаміну D.
- Низьке споживання кальцію.
- Гіперкіфоз.
- Падіння та іммобілізація.
- Тривале застосування деяких медикаментів (зокрема, глюкокортикоїдів, антикоагулянтів, антиконвульсантів, інгібіторів ароматази, протиракових хіміопрепаратів, агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів) (Beaudoin et al., 2019; El-Hajj Fuleihan et al., 2017; Kanis et al., 2017; Marques et al., 2015).

У первинних дослідженнях не завжди повідомляли про відповідь на попереднє лікування, хоча більшість із них допускала попереднє лікування бісфосфонатами. Лише бісфосфонати були протестовані як засоби терапії першої лінії в пацієнтів, які раніше не отримували лікування. У первинних дослідженнях брали участь дорослі з остеопорозом, які вже приймали вітамін D, кальцій або обидва препарати. Більшість досліджень відбувалася за участю жінок і дуже невеликої кількості чоловіків із первинним остеопорозом, але деякі РКД оцінювали вплив золедронату на чоловіків з остеопорозом (Ayers et al., 2023).

Уподобання пацієнтів

Обмежені дані щодо переваг пероральних або ін'єкційних препаратів, засвідчили, що жінки однаково оцінювали ефективність і побічні дії лікування, а також зручність приймання препаратів та їх вплив на повсякденний розпорядок дня (жінки віддавали перевагу рідшому застосуванню, пероральній та ін'єкційній формі замість пероральної, якщо її використовували рідше) (Barrionuevo et al., 2019; Morizio et al., 2018).

Тривалість лікування та витрати на нього вважали надзвичайно важливими чинниками. Бісфосфонати можна приймати у різній формі і з різною частотою, що дає пацієнтам можливість адаптувати лікування до власних уподобань.

Вартість лікування

За даними американської федеральної програми медичного страхування Medicare, бісфосфонати значно дешевші за інші класи препаратів, при цьому генеричні бісфосфонати (пероральний алендронат або внутрішньовенний золедронат) були найдешевшими порівняно з оригінальними препаратами. Загальна вартість лікування була вищою за застосування ін'єкційних внутрішньовенних препаратів, оскільки охоплювала відшкодування витрат на відвідування клініки, витрати на інфузії (внутрішньовенні) та потенційні пропущені робочі години для пацієнтів, які працюють. Згідно з висновками систематичних оглядів, найбільш економічно ефективним варіантом початкової терапії постменопаузального остеопорозу є генеричний золедронат або пероральний алендронат (Ayers et al., 2023; Albert et al., 2017).

Максимальну користь бісфосфонатів відзначають у пацієнтів із високим початковим ризиком переломів (Ayers et al., 2023). У цих дослідженнях не розглядали питання низької прихильності до лікування пероральними бісфосфонатами або додаткові витрати, пов'язані з ін'єкційними або оригінальними препаратами.

Абсолютна вартість застосування деносумабу, ромосозумабу або терипаратиду є вищою, оскільки після припинення їх застосування слід продовжити лікування альтернативним препаратом для запобігання переломам, пов'язаним з ефектом рикошету. Доказів з опублікованих аналізів ефективності витрат (cost-effectiveness analysis, SEA) було недостатньо, щоб зробити висновок про економічну цінність препаратів для лікування остеопорозу.

До останнього систематичного огляду SEA препаратів для лікування остеопорозу увійшли 12 SEA. На економічну ефективність наявних препаратів мають вплив: ризик переломів, величина впливу ліків на зниження ризику переломів, прихильність до лікування, а також вартість ліків (Li et al., 2021).

Єдиний із цих SEA, проведений у США (Silverman et al., 2015), продемонстрував, що деносумаб є економічно ефективнішим порівняно з іншими методами лікування остеопорозу в літніх американських чоловіків, на основі непрямих доказів, отриманих в одному РКД у жінок у постменопаузі (McClung et al., 2012).

Рекомендація 3

АСР пропонує клініцистам використовувати інгібітор склеростину (ромосозумаб) (середня якість доказів) або рекомбінантний паратиреодний гормон (ПТГ) (терипаратид) (низька якість доказів), із наступним прийманням бісфосфонатів для зниження ризику переломів тільки в жінок із первинним остеопорозом і дуже високим ризиком переломів (умовна рекомендація).

Обґрунтування

Зокрема, продемонстровано, що через 24 міс. застосування ПТГ (терипаратиду) або інгібітора склеростину (ромосозумабу) користь може переважувати ризику лише в обмеженій популяції жінок у постменопаузі (середній вік >74 років) з остеопорозом і дуже високим ризиком переломів (Ayers et al., 2023; Saag et al., 2017; Cosman et al., 2016, 2018; Nakamura et al., 2012; Fujita et al., 2014). Рекомендації ґрунтуються на результатах оцінювання в РКД груп дуже високого ризику (Saag et al., 2017; Neer et al., 2001).

Як зазначають дослідники, дуже високий ризик був пов'язаний зі старшим віком, нещодавнім переломом (зокрема, протягом попередніх 12 міс.), множинними остеопоротичними переломами в анамнезі, множинними чинниками ризику остеопоротичних переломів або з невдачами інших варіантів терапії остеопорозу (Davis et al., 2020; Al-Saleh et al., 2020; Sanchez-Rodriguez et al., 2020; Kanis et al., 2021).

Ромосозумаб є єдиним на фармацевтичному ринку інгібітором склеростину, а терипаратид – єдиним рекомбінантним ПТГ. Припинення застосування ромосозумабу або терипаратиду може призводити до швидкої втрати кісткової маси й підвищення ризику переломів та потребує призначення антирезорбтивних агентів (McClung et al., 2018; Leder et al., 2015). Вказана рекомендація є умовною для жінок, тому не надається чоловікам.

Застосування рекомбінантного ПТГ (теріпаратиду)

У жодному з використаних в огляді досліджень не оцінювали довгострокові переваги застосування теріпаратиду. Зокрема, теріпаратид знижував ризик будь-яких клінічно виявлених переломів та рентгенологічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 27 і 69 подій на 1 тис. осіб відповідно) (*докази високої якості*) та міг знижувати ризик виявлених за симптомами переломів хребців (АРР мінус 45 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази низької якості*) порівняно з плацебо за оцінювання результатів через 24 міс. після початку лікування, проте не міг мати вплив на ризик перелому шийки стегна (*низька якість доказів*).

За доказами, отриманими в РКД, теріпаратид, імовірно, не підвищував ризик виникнення серйозних побічних ефектів (*докази низької якості*), але, можливо, мав вищий ризик припинення застосування через побічну дію за спостереження впродовж 36 і 24 міс. (АРР плюс 127 і 17 подій на 1 тис. пацієнтів відповідно) (*середня якість доказів*), передусім через нудоту, запаморочення, блювання, головний біль, прискорене серцебиття, судоми ніг (Ayers et al., 2023).

Зокрема, за результатами порівняння ефективності теріпаратиду і бісфосфонатів через 24 міс. після початку лікування, теріпаратид, ймовірно, знижував ризик виявлених рентгенографічно переломів хребців (АРР мінус 66 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*), міг знижувати ризик будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 46 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази низької якості*) та не підвищувати ризик серйозних побічних ефектів (*докази низької якості*) або припинення застосування через побічну дію (*докази середньої якості*).

Хоча за довшого застосування – упродовж 36 міс. – для теріпаратиду ризик припинення застосування через побічну дію міг бути вищим, ніж для бісфосфонатів (відношення ризиків 3:1) (*докази низької якості*).

Нині бракує доказів щодо користі та ризиків терапії бісфосфонатами через 72 тиж. застосування теріпаратиду та загалом переважно невивченою залишається безпечність теріпаратиду за тривалого лікування (Hagino et al., 2021).

Застосування інгібітора склеростину (ромосозумаб)

У жодному з використаних в огляді досліджень не оцінювали довгострокові переваги й ризики застосування ромосозумабу або вплив препарату на ризик перелому шийки стегна. За даними РКД, у яких оцінювали результати лікування ромосозумабом через 12-36 міс. (*докази середньої якості*), препарат, імовірно, знижує ризик клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 4 події на 1 тис. пацієнтів), рентгенологічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 13 подій на 1 тис. пацієнтів) та будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 9 подій на 1 тис. пацієнтів) порівняно з плацебо (Ayers et al., 2023).

Порівняння ефективності ромосозумабу і бісфосфонатів впродовж 24 міс. після початку лікування продемонструвало, що переваги ромосозумабу через 12 міс. стають незначущими для будь-яких клінічно переломів і виявлених рентгенологічно переломів хребців (*докази низької і середньої якості*).

У РКД доведено, що ромосозумаб, ймовірно, не підвищує ризик серйозних побічних ефектів або припинення застосування через побічну дію порівняно з плацебо (*докази середньої якості*). Препарат підвищує ризик серцево-судинних подій порівняно з алендронатом (відношення ризиків 1,9 [ДІ від 1,1 до 3,1]) (Saag et al., 2017).

Послідовність терапії

У РКД отримано лише обмежену кількість переконливих доказів щодо послідовної терапії бісфосфонатами після початкового застосування деносумабу, ромосозумабу або теріпаратиду (Miller et al., 2021).

В одному великому РКД (Saag et al., 2017) продемонстровано, що застосування ромосозумабу, а потім алендронату, ймовірно, знижує ризик клінічно виявлених переломів порівняно з плацебо, а також знижує ризик переломів шийки стегна (АРР мінус 12 подій на 1 тис.

пацієнтів), клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 13 подій на 1 тис. пацієнтів), будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 33 події на 1 тис. пацієнтів) і виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 40 подій на 1 тис. пацієнтів) порівняно з терапією тільки бісфосфонатами за оцінювання результатів упродовж 12-36 міс. після початку лікування, без підвищення ризику серйозних побічних ефектів або припинення лікування через побічну дію (*докази середньої якості*) (Ayers et al., 2023).

Застосовність рекомендації

У перших дослідженнях ромосозумабу або терипаратиду брали участь жінки в постменопаузі (середній вік >74 років) з остеопорозом і дуже високим ризиком переломів, які вже приймали вітамін D, кальцій або обидва препарати. Ця рекомендація є умовною для жінок, тому не надається чоловікам (Ayers et al., 2023).

Витрати

Терипаратид є найдорожчим із розглянутих препаратів. Ромосозумаб дорожчий за бісфосфонати, але дешевший за деносумаб. Ромосозумаб і терипаратид вводять підшкірно, але терипаратид можна вводити самостійно, тоді як ромосозумаб часто вводять лікарі, що збільшує загальну вартість лікування. Оскільки після відміни терипаратиду і ромосозумабу слід призначати бісфосфонати, абсолютна вартість буде вищою, ніж монотерапії, хоча економічну ефективність послідовної терапії не досліджували.

ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ ПЕРЕЛОМІВ У ДОРΟΣЛИХ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ КІСТКОВОЮ МАСОЮ

Рекомендація 4

АСР пропонує клініцистам застосовувати індивідуальний підхід щодо початку фармакотерапії бісфосфонатами в жінок віком >65 років без зниження кісткової маси для зменшення ризику переломів (умовна рекомендація; низький рівень доказовості).

Обґрунтування

Докази щодо лікування дорослих із низькою кістковою масою обмежені і передусім базуються на результатах єдиного дослідження за участю жінок похилого віку, яке показало, що золендронат може зменшувати ризик клінічно та рентгенологічно виявлених переломів хребців. Профілактика переломів у жінок із низькою кістковою масою має бути збалансована відносно шкоди й вартості бісфосфонатів на основі індивідуальної оцінки ризику переломів.

Діагностичні критерії низької кісткової маси в жінок у первинних дослідженнях були різними. Ефективність конкретних бісфосфонатів у жінок із низькою кістковою масою безпосередньо не оцінювали. Систематичний огляд не виявив жодного дослідження, яке б повідомляло про результати лікування переломів у чоловіків із низькою кістковою масою або про відмінності в результатах лікування залежно від статі.

Оскільки достовірність доказів у жінок була низькою, подальша екстраполяція знизилася достовірність доказів у чоловіків до такої, якої недостатньої для формування рекомендації (Ayers et al., 2023).

Користь і ризик застосування бісфосфонатів

У довготривалому РКД (6 років) за участю жінок старшого віку з низькою кістковою масою золендронат міг зменшувати ризик будь-яких виявлених за симптомами переломів і виявлених рентгенологічно переломів хребців, хоча докази щодо впливу на ризик перелому шийки стегна, припинення застосування препарату через побічну дію або ризик розвитку фібриляції передсердь були низької якості (Reid et al., 2018, 2019).

Не виявлено відмінностей між золендронатом і плацебо щодо серйозних побічних ефектів. Докази щодо впливу алендронату або ризедронату на ризик переломів були обмеженими і недостатніми (Ayers et al., 2023).

Застосовність рекомендації

У РКД брали участь жінки віком >65 років із низькою мінеральною щільністю всієї стегнової кістки або шийки стегнової кістки з обох боків. Також у дослідженні брали участь жінки з остеопорозом в одній локалізації, нехребцевим переломом в анамнезі (у 24%), хребцевим переломом (у 13%) і медіанним 10-річним ризиком остеопоротичного перелому 12% (Reid et al., 2018).

КЛІНІЧНІ МІРКУВАННЯ

Основні клінічні аспекти терапії:

- Лікарі мають призначати генеричні препарати, якщо це можливо.
- Фахівці, які лікують пацієнтів з остеопорозом, мають сприяти дотриманню рекомендованого лікування та модифікації способу життя, зокрема регулярному виконанню фізичних вправ, та надавати консультації щодо профілактики падінь.
- Адекватне споживання кальцію та вітаміну D має бути частиною профілактики переломів у всіх дорослих із низькою кістковою масою або остеопорозом.
- Лікарі мають оцінювати базовий ризик переломів на підставі індивідуальної оцінки МЩКТ, переломів в анамнезі, відповіді на попереднє лікування остеопорозу та множинних чинників ризику переломів. Для цього можуть бути використані доступні інструменти оцінювання ризику (не оцінювали в систематичному огляді Ch. Ayers et al. (2023) або настанові).
- Збільшення тривалості терапії бісфосфонатами понад 3-5 років знижує ризик нових переломів хребців, але не ризик інших переломів (Ayers et al., 2023; Black et al., 2012; Black et al., 2006, 2015).
- Водночас є підвищений ризик довгострокової шкоди, тому лікарі мають розглядати можливість припинення лікування бісфосфонатами через 5 років, якщо пацієнт не має вагомих показань для продовження лікування (Ayers et al., 2023).
- Рішення про тимчасове припинення лікування бісфосфонатами та його тривалість має бути індивідуальним і ґрунтуватися на базовому ризикі переломів, типі препарату та періоді його напіввиведення з кісткової тканини, співвідношенні користі та шкоди (підвищений ризик переломів унаслідок припинення застосування препарату).
- Жінкам, які приймали анаболічні препарати, після припинення їх застосування треба запропонувати антирезорбтивний засіб для збереження досягнутих результатів і через серйозний ризик переломів та множинних переломів хребців (McClung et al., 2018 Leder et al., 2015; Reid et al., 2022).
- Пацієнти похилого віку (наприклад, віком >65 років) з остеопорозом можуть мати підвищений ризик падінь та інших небажаних явищ через поліпрагмацію або медикаментозну взаємодію. За індивідуального призначення лікування треба враховувати протипоказання та застереження щодо препаратів, призначених для лікування остеопорозу, на підставі супутніх захворювань і можливих медикаментозних взаємодій, а також переглядати інші лікарські засоби, які приймає пацієнт, щодо підвищення ризику падінь і переломів.
- При лікуванні вторинного остеопорозу в трансгендерних осіб слід брати до уваги потенційний ризик переломів, анамнез гонадектомії (вік, дату втручання) та терапії статевими стероїдами.

Автори настанов також звертають увагу на питання, які потребують подальшого вивчення:

- 1) порівняння користі/ ризиків довгострокового застосування всіх доступних засобів у пацієнтів із первинним остеопорозом або низькою кістковою масою, особливо в популяціях, які мало досліджувалися (чоловіки, жінки в менопаузі, особи з мультиморбідністю та поліфармацією та ін.);
- 2) зв'язок між відповіддю на лікування та базовим ризиком переломів;
- 3) користь і ризики аналогів ПТГпП (абалопаратид) і селективних модуляторів рецепторів естрогену (СМРЕ) (наприклад, базедоксифен, ралоксифен).

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.acpjournals.org

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'яза, що відбувається через зменшення кровотоку в коронарних артеріях (КА). Внаслідок цього може розвинутися некроз тканин або статися зупинка серця. За своєчасної діагностики й терапії повне видужання 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 диференційним 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 болю у грудях, є задишка, біль в епігастральній ділянці, лівій / правій руці або шиї / щелепі. Помилковий діагноз або пізне 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 гострий коронарний синдром

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 (V₃R, V₄R і V₇-V₉) рекомендовано у разі нижнього 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) (Boeddinghaus 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).

Таблиця 1. Класи рекомендацій

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

Таблиця 2. Рівні доказовості

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

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 ангиографію КА особам із підозрою на ГКС (*клас рекомендації III, рівень доказовості B*) (Gray et al, 2021).

ПРИНЦИПИ НАДАННЯ ПЕРВИННОЇ ДОПОМОГИ ЗА ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

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*) (Baran et al., 2010; Bagai et al., 2013).

Застосування кисневої терапії рекомендоване особам із підозрою на STEMI та гіпоксемією (сатурація $O_2 < 90\%$) (*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*).

РЕПЕРFUЗІЙНА 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 болю 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*) (Meron 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 ангиографія 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 ангиографію 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.
- Внутрішньолікарняні аритмії, що загрожують життю.
- Механічні ускладнення ІМ.
- Гостра СН, ймовірно, вторинна до ішемії міокарда, що триває.
- Рецидивні динамічні зміни сегмента ST або зубця Т, зокрема періодична елевація сегмента ST (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

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; Ndrepepa 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 антитромбоцитарної 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*).

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 P2Y12-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)
Прасургел	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, прасургел – 60 мг) відразу після відміни кангрелору; щоб уникнути потенційної медикаментозної взаємодії, прасургел 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 (IIb/IIIa)	
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 ³
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 ³
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 Уникати застосування препарату, якщо КК <20 мл/хв
Примітки: НД – навантажувальна доза, ПД – підтримувальна доза, ХХН – хронічна хвороба нирок, в/в – внутрішньовенно, в/в – внутрішньовенно, п/ш – підшкірно, КК – кліренс креатиніну, АЧТЧ – активований частковий тромбoplastинний час, АЧЗК – активований час згортання крові.	

Також за наявними даними, подвійна антитромбоцитарна 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 призначати інгібітор P2Y₁₂-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 P2Y₁₂-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*) (Aradi 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) (Schupke 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 міс. (*клас рекомендації I, рівень доказовості C*).

У пацієнтів із підозрою на STEMI, які є кандидатами для первинного ЧКВ, можна розглянути попереднє лікування інгібітором P2Y₁₂-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 P2Y₁₂-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 P2Y₁₂-рецепторів (Neumann et al., 2019).

Антитромбоцитарне лікування є обов'язковим для пацієнтів із ГКС після реваскуляризації 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 і 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).

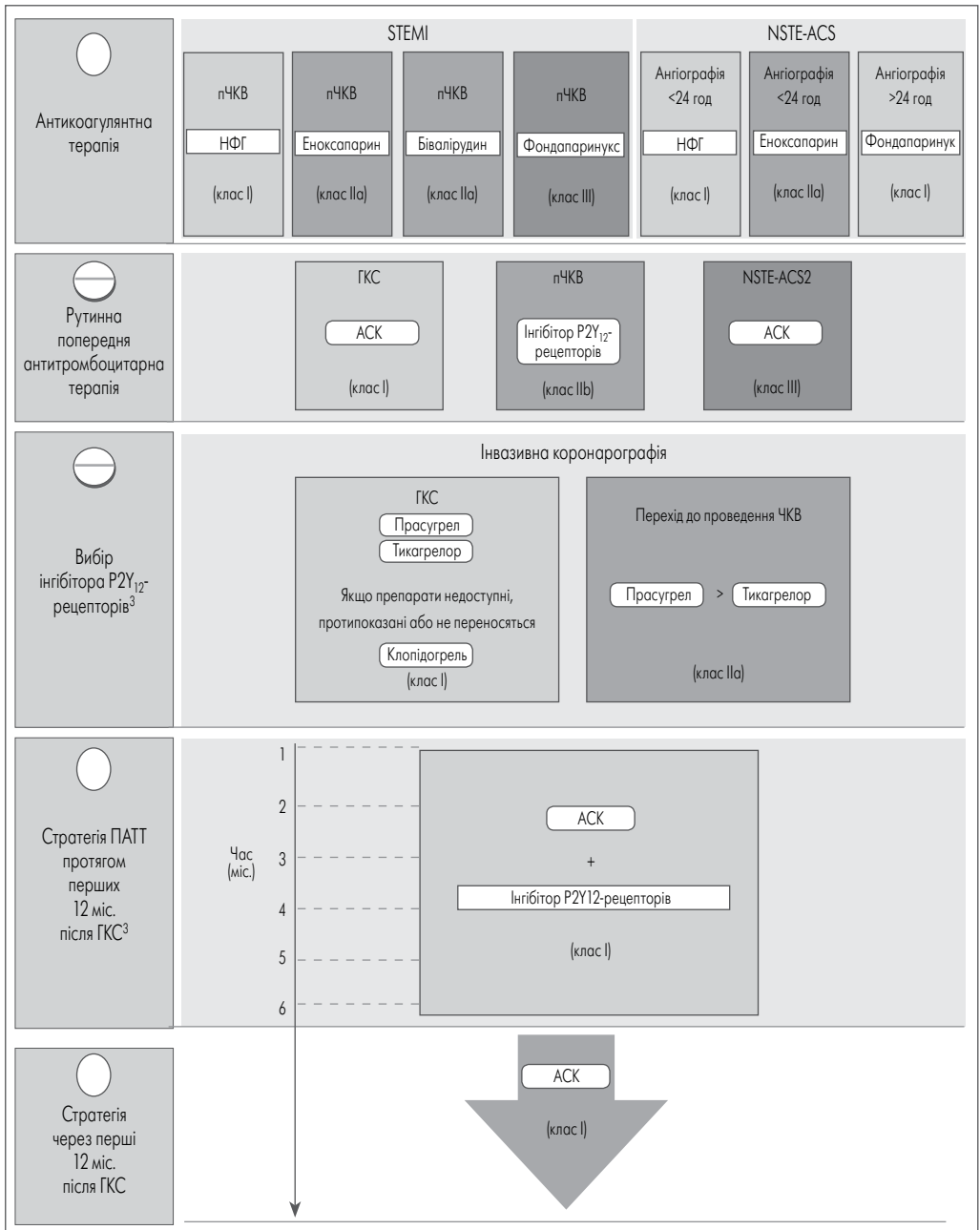


Рис. 1. Рекомендовані схеми антиромботичної терапії у пацієнтів із ГКС без показань до застосування пероральних антикоагулянтів

Примітки:¹ Рекомендовано віддавати перевагу фондапарину (плюс один болюс НФГ під час ЧКВ) перед еноксапарином і осіб із NSTE-ACS за фармакотерапії або наявності обмежень для переведення пацієнта на ЧКВ протягом 24 год після появи симптомів.² Не рекомендоване попереднє рутинне лікування інгібітором P2Y₁₂-рецепторів у хворих на NSTE-ACS із невідомою анатомією КА та запланованим раннім інвазивним втручанням (<24 год); однак таку терапію можна розглянути для пацієнтів із NSTE-ACS без запланованого раннього інвазивного втручання (<24 год) та високого ризику кровотеч.³ Клопідогрель рекомендовано приймати впродовж 12 міс. ПАТТ, якщо прасургел і тикагрелор недоступні, не переносяться або протипоказані, і можна розглянути для призначення пацієнтам старечого віку з ГКС (зазвичай >70-80 років).

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 (CHA₂DS₂-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 клопидогреля) протягом 12 міс. через тиждень потрібної 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*) (Beyer-Westendorf et al., 2014).

Застосування тикагрелору або прасугрелу як частини потрібної 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 антитромбоцитарної терапії у перші 30 днів після ГКС не є доцільною (*клас рекомендації III, рівень доказовості B*).

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*) (Bonnefoy et al., 2009).

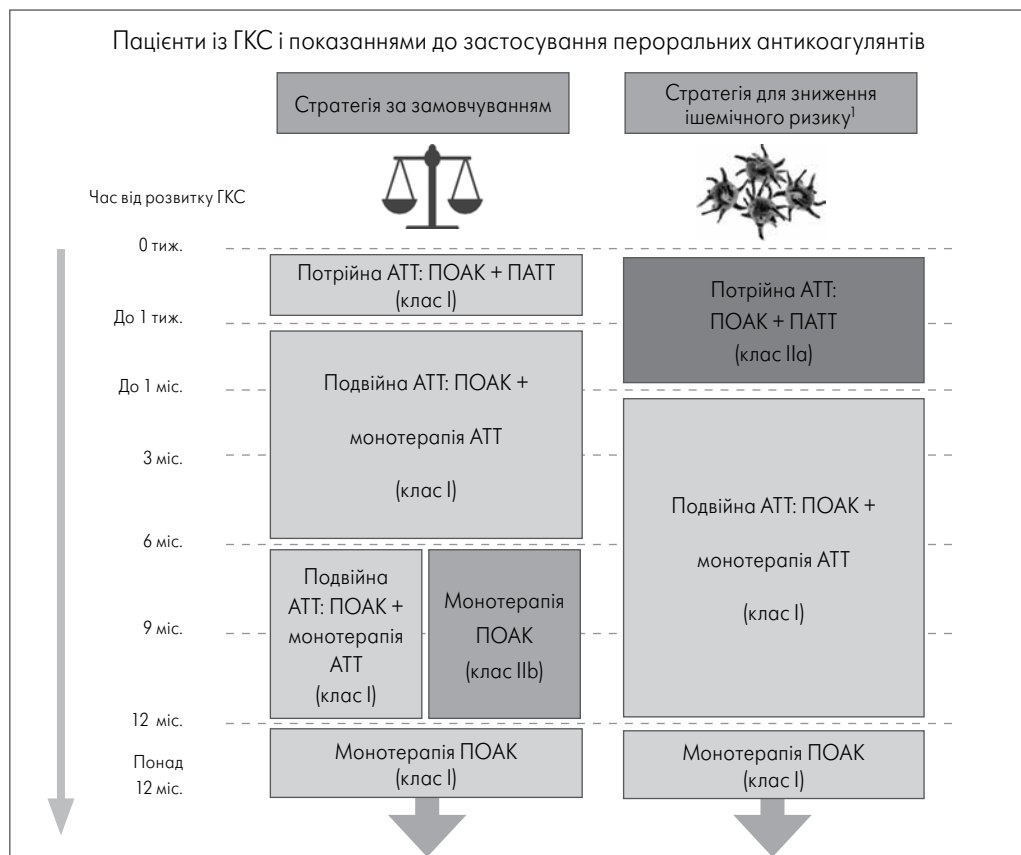


Рис. 2. Рекомендовані схеми антитромботичної терапії у пацієнтів із ГКС і показаннями до застосування пероральних антикоагулянтів

Примітки: АТТ – антитромбоцитарна терапія. За антикоагулянтної терапії віддавати 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 віддавати перевагу інгібітору P2Y₁₂-рецепторів (зазвичай клопідогрелю) перед АСК.

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

Якщо разом із фібринолітичною терапією необхідне застосування антиагрегантів, рекомендовано призначати 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 ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ 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; Hauw-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 реваскуляризацію 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 внутрішньоортального 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 КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

Близько половини пацієнтів із ГКС мають багатосудинне ураження КА (Secemsky et al., 2021). Лікування uszkodження, не пов'язаного з ІПА, залежить від клінічної ситуації. Стратегія реваскуляризації, 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 uszkodження КА, процедура індексації 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 реваскуляризацію під час процедури індексного ЧКВ або протягом 45 днів (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*) (Smits et al., 2017; Mehta et al., 2019). ЧКВ не на ІПА має базуватися на тяжкості стану за даними ангіографії (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Puumirat et al., 2021).

МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦІЄНТІВ З ІНФАРКТОМ МІОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

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 різноманітну 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 призначати відповідно до остаточного встановленого основного діагнозу на основі рекомендацій щодо конкретного захворювання (*клас рекомендації I, рівень доказовості B*) (Cerrato et al., 2021).

ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З УСКЛАДНЕННЯМИ, ПОВ'ЯЗАНИМИ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

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).

Своєю 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).

Шлуночкові аритмії

Із поширенням екстреної реперфузійної терапії у пацієнтів зі STEMI частота зловісних 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 призначати 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 $\leq 35\%$, 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) (Priori et al., 2015; Vardy et al., 2005).

БРАДИАРИТМІЇ

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 отримувал 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).

Крім того, якщо АВ-блокада високого ступеня зникає після реваскуляризації або спонтанно, електростимуляція не рекомендована (клас рекомендації III, рівень доказовості B) (Glikson et al., 2021; Gang et al., 2012).

Також за наявності безсимптомних і гемодинамічно незначущих шлуночкових аритмій не варто призначати антиаритмічні препарати (клас рекомендації III, рівень доказовості C).

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, 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 ризику 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 підтвердженою 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 $\geq 11,1$ 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 необхідно брати до уваги (Bhargadwaj et al., 2020).

Онкологічним хворим на ГКС групи високого ризику з очікуваною тривалістю життя ≥ 6 міс. рекомендована інвазивна стратегія (*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*) (Hertmann 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; Vach 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*) (Vesegra-Tomas et al., 2020; Saeidifard 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 $\geq 50\%$ 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 субтилізин-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 $\leq 40\%$ 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 $\leq 40\%$, 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 нещодавньо перенесеним ІМ та дисфункцією ЛШ із симптомами СН або ЦД.

Ці препарати доцільно застосовувати хворим на ГКС із ФВ ЛШ $\leq 40\%$ і СН або ЦД (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*) (Pitt et al., 2003).

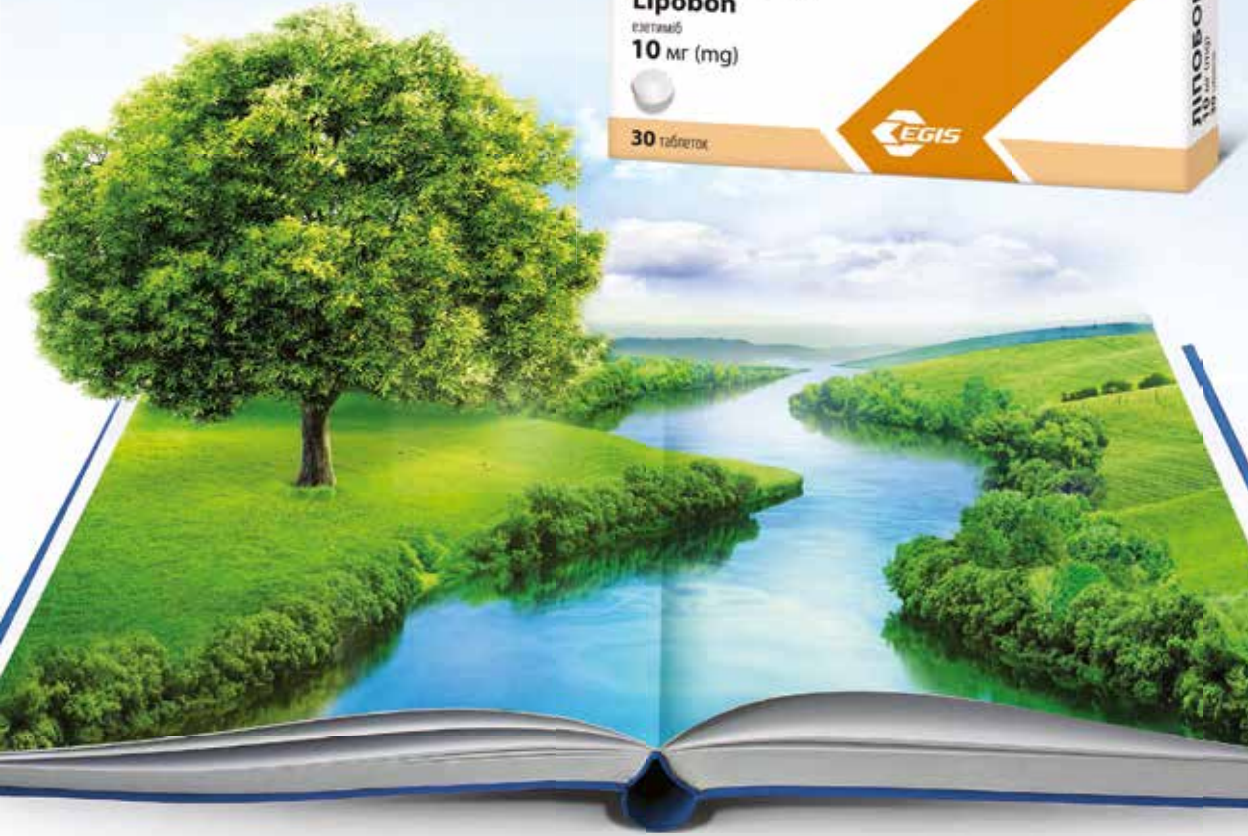
Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

ЛІПОБОН

езетиміб

ПОСИЛЮЄ ДІЮ СТАТИНУ



ПОКАЗАННЯ:

Первинна гіперхолестеринемія
Профілактика серцево-судинних подій

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія
Гомозиготна ситостеролемія*

1 – 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.

ЛІПОБОН®. Склад. 1 таблетка містить езетимібу 10 мг. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза езетимібу становить 10 мг на добу. При додаванні езетимібу до статину слід продовжувати прийом початкової дози цього статину або більш високої дози статину, яка вже була призначена. Езетиміб можна приймати у будь-який час доби незалежно від прийому їжі. **Показання.** Первинна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних подій. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГ). Гомозиготна ситостеролемія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Головний біль, втома та ін.* **Р.П.** № UA/18290/01/01. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

*Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, сим-позіумах з медичної тематики.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39,
факс: +38 (044) 496 05 38



Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ:

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

Інформація* про лікарський засіб Кордарон®, таблетки, 200 мг²

Склад: діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8–10 днів. У деяких випадках пацієнту можуть знадобитися більш високі дози (4–5 таблеток на добу), але завжди протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу, яка буде індивідуальною для кожного пацієнта, і може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу. Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не встановлені, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Протипоказання. Синусова брадикардія, синусовальна блокада серця, за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора, Синдром слабкості синусового вузла (ризик зупинки синусового вузла), за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора. Тяжкі порушення атриовентрикулярної провідності, за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора. Гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону. Відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин. Другий та третій триместри вагітності. Період лактації. Комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитних засобів, нейролептиків та метадону); антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрокхінідин, дисопрамід), антиаритмічні засоби III класу (сotalол, дофетилід, ібутилід), інші лікарські засоби, такі як сполуки міш'яку, бериліди, цизарпід, циталопрам, есциталопрам, дисфеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедарон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в, теларевід, кобцистат.

Побічні реакції. Дуже часто, мікродепозиції у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай знаходяться у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; з боку шлункової залози за винятком випадків, коли присутні клінічні ознаки дисфункції шлункової залози, «не пов'язані з прийомом препарату» зміни з боку вмісту гормонів шлункової залози у крові (збільшений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3) на вимагають відміни препарату. Зазвичай помірно та ізольоване підвищення рівня трансаміназ (у 1,5–3 рази вище норми), яке зникло після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгезія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний з II триместру вагітності. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції медичного застосування лікарського засобу Кордарон®, таблетки по 200 мг. РП №UA/3682/02/01, Наказ МОЗ України № 937 від 23.05.2023

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

MAT-UA-2300901-1,0-11/2023

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

sanofi