

ЗБІРНИК КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ КАРДІОЛОГІЯ ТА РЕВМАТОЛОГІЯ



**СТАБІЛЬНА
СТЕНОКАРДІЯ
ОБМЕЖУЄ ФІЗИЧНУ АКТИВНІСТЬ
ПАЦІЄНТІВ (1,2)**



**СУТТЄВО ЗМЕНШУЄ ТЯЖКІСТЬ І ЧАСТОТУ НАПАДІВ
СТЕНОКАРДІЇ ТА ПОЛІПШУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ (3)**

У вибраній популяції зі стабільною стенокардією та супутньою патологією

Скорочена інструкція до застосування препарату Ранекса® (ранолазин)

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазин 500 або 1000 мг.

Показання. Лікування стабільної стенокардії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.
- Тяжкі ниркові порушення (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня.
- Однотимчасне призначення потужних інгібіторів СР3А4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІП-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).
- Однотимчасне призначення антиаритмічних засобів класу Іа (наприклад, хінідин) або класу ІІІ (наприклад, дофетилід, соталол), крім аміодарону.

Побічні реакції. Запори, блювання, нудота, астения, анорексія, тривого, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль та інші.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Інгібітори СР3А4 чи Р-др. Ранолазин є субстратом цитохрому. Інгібітори СР3А4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату. Ранолазин є субстратом Р-др. Інгібітори Р-др (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують концентрацію ранолазину в плазмі. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату. Існує теоретичний ризик, що при одночасному лікуванні ранолазином та іншими препаратами, що подовжують інтервал Q-TS, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися можливий ризик шлуночкових аритмій.

1. Michael McGillion et al. Cost of illness for chronic stable angina patients enrolled in a self-management education trial. Can J Cardiol. 2008 Oct 24;101: 759-764.

2. Fihn et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology Vol. 60, No. 24, 2012.

3. Mullstein J.B. et al.; Drugs R D 2013; 13 (3): 207-213.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу РАНЕКСА® 500/ РАНЕКСА® 1000 №978 від 26.04.2019. Р. П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02.

Виробник Менаріні-Фон Хейден ГмБХ Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Адреса Представництва - Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

UA_Ran-05-2019_V2_press. Дата затвердження до друку 05.12.2019 р.

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС



- ▶ Зниження кількості нападів стенокардії в 2 рази
- ▶ Зниження частоти прийому нітратів на 77%
- ▶ На Тридуктані залишаються 8 з 10 пацієнтів

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазидина пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, УМЧ 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019.

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20x3) у блистерах у паці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС C01E B15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-кальцієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи доволанцієгову 3-кетацил-CoA-тіолазу (3-KAT), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією або непереносимості антиінгібіторних лікарських засобів періоду лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абнормальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астения. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МДЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лєпсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA-TRID-IM-072020-032

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар Вацлава Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino.ua



Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- Єдиний нікорандил на території України¹
- Антиангінальний препарат з двома механізмами дії²
- Покращує прогноз ІХС³



Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

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

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

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020

2. Інструкції до препарату Нікорель UA/17691/01/01

3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil In Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.



ТРИТАЦЕ®

раміпріл



24
ГОДИНИ
КОНТРОЛЬ
АТ*



86%
ПАЦІЄНТІВ
ДОСЯГАЮТЬ
ЦІЛЬОВОГО
РІВНЯ
АТ¹



1
ТАБЛЕТКА
НА ДОБУ*



ТРИТАЦЕ® (раміпріл) таблетки по 5 мг і 10 мг

Клінічні характеристики

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності і смертності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеросклеротичного генезу (наприклад, в анамнезі ішемічної хвороби серця чи інсульту або захворювання периферичних судин);
- діабетом, котрі мають принаймні один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова дієвність нефропатії, про яку свідчать наявність макропротеїнуриї, у пацієнтів принаймні з одним фактором серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова дієвність нефропатії, про яку свідчать наявність макропротеїнуриї > 3 г/добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення смертності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини раміпрілу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), гідрохлорідазиду, інших пазидинів або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту) (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (судасного, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Застосування методів екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності однієї функціонуючої нирки. Період вагітності (див. розділ «Використання в період вагітності та годування груддю»). Раміпріл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Тритаце® містить дані про постійний кашель і реакції, викликані артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій відносяться ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Рестраційне поєднання: РП № UA/9141/01/02, РП № UA/9141/01/03, Нказз МОЗ України №1979 від 31.10.2018.

ТРИТАЦЕ ПЛЮС® (5 мг раміпрілу/12,5 мг гідрохлорідазиду, 10 мг раміпрілу/12,5 мг гідрохлорідазиду)

Клінічні характеристики

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Застосування цієї фіксованої комбінації показано пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється належним чином при монотерапії раміпрілом або гідрохлорідазидом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини раміпрілу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), гідрохлорідазиду, інших пазидинів, сульфініламідів або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (судасного, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Застосування методів екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії при наявності однієї функціонуючої нирки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз. Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршитися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»). Також порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Тритаце Плюс® містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення ОДК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміпріл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлорідазид може порушувати метаболізм глюкози, жирів і сечової кислоти. Обидві речовини мають необоротний дію на рівень калію в плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактичні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Рестраційне поєднання: РП № UA/10164/01/01, РП № UA/10164/01/02, Нказз МОЗ України №1820 від 16.08.2019.

1. Kaplan NM et al. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. Clin Ther 1996;18:659-670.

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТРИТАЦЕ® таблетки по 5 мг і 10 мг

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичних конференціях. Інформація надана в скороченому вигляді.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Хмельницька, 48/50а; тел: +38 (044) 354 20 00; факс: +38 (044) 354 20 01.
www.sanofi.ua

ЗБІРНИК КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ: КАРДІОЛОГІЯ ТА РЕВМАТОЛОГІЯ

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

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ:

- Профілактика рецидивів:
 - шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
 - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
 - 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 мг.

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма, Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу, Код АТХ C01B D01.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих 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 оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Протипоказання: синусова брадикардія, синотріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону); антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дисопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки мийш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левовофлоксацин, мекітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в, теларпревір, кобіцистат.

Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозиції у роутів, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зніцею, які не вимагають відміни аміодарону, фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірна та ізолювана підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникає після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевсія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг; № 30 (10x3); по 10 таблеток у білестрі; таблетки по 200 мг; по 3 білестрі у картонній коробці; № 30 (15x2); по 15 таблеток у білестрі; по 2 білестрі у картонній коробці. РП UA/3683/02/01. Наказ МОЗ України №882 від 14.04.2020

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

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

SANOFI

ЗМІСТ

Профілактика серцево-судинних захворювань у клінічній практиці.....	4
Ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом	18
Фібриляція передсердь: діагностика та лікування	28
Менеджмент пацієнтів з ураженням та інфарктом міокарда на тлі черезшкірного коронарного втручання.....	35
Ключові аспекти самодопомоги при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю	42
Діагностика й лікування гострої та хронічної серцевої недостатності	51
Ведення хворих на кардіоміопатію або серцеву недостатність до, під час та після вагітності.....	59
Особливості ведення пацієнтів із клапанною хворобою серця.....	67
Ведення осіб з ожирінням та пов'язаними з ним ускладненнями	75
Коронавіруси та серцево-судинна система: складні аспекти взаємозв'язку	91
Діагностика та лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями під час пандемії COVID-19	102
Профілактика, діагностика й терапія венозного тромбоемболізму в пацієнтів із COVID-19	116
Серцево-судинні захворювання і COVID-19: механізми ураження та клінічні особливості	120
Ведення пацієнтів із ревматологічними автоімунними, запальними та метаболічними захворюваннями кісток на тлі COVID-19	128
Менеджмент пацієнтів з ювенільним системним склерозом	134
Рекомендації з репродуктивного здоров'я в осіб із ревматичними патологіями та захворюваннями опорно-рухового апарату	139
Аспекти лікування хворих на ревматичну поліміалгію.....	151
Профілактика, діагностика та лікування осіб із хворобою Лайма.....	157

Профілактика серцево-судинних захворювань у клінічній практиці

На сьогодні захворюваність та смертність від атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ) демонструють тенденцію до зниження у багатьох країнах Європи, проте досі залишаються вельми значущими. Існує нагальна потреба у корекції способу життя в загальній популяції, а фактори ризику атеросклеротичних ССЗ (АССЗ) часто погано піддаються лікуванню. Запобігання розвитку кардіоваскулярних подій шляхом зниження ймовірності ССЗ, зокрема чинників ризику, є важливим. Цільова група із профілактики ССЗ у клінічній практиці сумісно з експертами Європейського товариства кардіологів (ESC) та 12 міжнародних медичних спільнот за участю Європейської асоціації профілактичної кардіології (EAPC) розробили рекомендації щодо запобігання виникненню АССЗ. Мета цього документа — допомогти клініцистам при виборі та реалізації профілактичних, діагностичних чи терапевтичних стратегій та прийнятті спільного рішення з пацієнтом на основі його індивідуальних особливостей. Пропонуємо до вашої уваги основні положення рекомендацій.

ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ССЗ

Оцінка залежно від клінічних умов

Обґрунтування

Основними причинними та модифікованими факторами ризику АССЗ є аполіпопротеїн В – білок плазми крові, що входить до складу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), високий артеріальний тиск (АТ), куріння та цукровий діабет (ЦД). Важливим чинником ризику АССЗ також є ожиріння. Крім того, на оцінку ризиків, клінічне ведення окремих осіб та груп населення впливають стать і гендерна ідентичність. Підтверджено складність зв'язку між цими аспектами та ССЗ, а також психічним здоров'ям.

Визначення категорій пацієнтів, які отримають найбільшу користь від контролю факторів ризику АССЗ, – ключовий елемент при запровадженні профілактичних заходів. Вік є основним фактором серцево-судинного (СС) ризику, тож розподіл ризику за віковими групами важливий. Жінки <50 років та чоловіки <40 років майже завжди характеризуються низьким 10-річним СС-ризиком, але можуть мати несприятливі модифіковані чинники ризику, на тлі яких довгострокова ймовірність розвитку ССЗ різко зростає. І навпаки, у чоловіків >65 років та жінок >75 років майже завжди відзначають високий 10-річний ризик ССЗ. Ймовірність ССЗ також слід оцінювати в осіб із ЦД 2-го типу та хворих на встановлене АССЗ. Визначення СС-ризiku протягом життя у різних групах пацієнтів дозволяє оцінити довгострокову користь таких профілактичних заходів, як відмова від куріння, зниження рівня ліпідів та контроль АТ.

На даний час підтверджено важливість поетапного підходу до інтенсифікації лікування ССЗ. Він починається зі встановлення цілей профілактики для всієї популяції, незалежно від СС-ризiku. Потім проводять стратифікацію СС-ризiku та обговорюють потенційні переваги з пацієнтом. Якщо лікування розпочате, слід оцінити його ефективність і розглядати подальшу інтенсифікацію терапії для досягнення мети щодо контролю факторів ризику в усіх пацієнтів залежно від їхніх індивідуальних особливостей.

Рекомендації

Проведення систематичної глобальної оцінки ризику ССЗ рекомендоване особам із будь-яким основним фактором СС-ризiku, як-от передчасні ССЗ у сімейному анамнезі, сімейна гіперхолестеринемія та чинники ризику ССЗ – куріння, артеріальна гіпертензія (АГ), ЦД, підвищений рівень ліпідів, ожиріння або супутні захворювання, що збільшують ймовірність ССЗ (I, C).

Систематичне визначення ризику ССЗ у чоловіків віком до 40 років та жінок до 50 років без відомих факторів СС-ризик у виконувати недоцільно (III, C).

У практично здорових осіб віком <70 років без встановлених АССЗ, ЦД, хронічної хвороби нирок (ХХН), генетичних/рідкісних порушень ліпідів або АТ рекомендовано оцінити 10-річний фатальний та нефатальний ризик ССЗ, пов'язаний з інфарктом міокарда (ІМ) та інсультом, за допомогою шкали SCORE2 (I, B). У людей віком ≥70 років за відсутності вказаних вище чинників слід визначити 10-річний фатальний і нефатальний ризик ССЗ за допомогою інструмента SCORE2-OP, який використовують у представників старших вікових груп (I, B). Пацієнтів зі встановленими ССЗ та/або ЦД та/або нирковою недостатністю середнього чи тяжкого ступеня та/або генетичними чи рідкісними порушеннями ліпідів/АТ варто розглядати як групи високого або дуже високого ризику виникнення ССЗ (I, A).

Категорії СС-ризик у на основі шкал SCORE2 та SCORE2-OP у практично здорових осіб відповідно до віку наведені у таблиці 1.

Поетапний підхід до інтенсифікації лікування, спрямований на посилений контроль факторів ризику, рекомендований для осіб із високим або дуже високим СС-ризиком, а також хворих на встановлені АССЗ та/або ЦД, з урахуванням імовірності СС-подій, переваг контролю чинників і модифікаторів ризику, супутніх захворювань та уподобань пацієнтів (I, B). Лікування факторів ризику АССЗ є доцільним у людей без ЦД, ХХН, генетичних/рідкісних порушень ліпідів або АТ, які відносяться до групи дуже високого ризику: ≥7,5; ≥10 та ≥15% за шкалою SCORE2 у віці до 50, 50-69 і ≥70 років відповідно (I, C).

Блок-схему терапевтичних заходів для контролю СС-ризик та факторів ризику в пацієнтів зі встановленим АССЗ наведено на рисунку 1.

При лікуванні слід дотримуватися оптимальних цільових показників САТ (<130 мм рт. ст.) та холестерину ЛПНЩ (відповідно до рівня ризику) згідно з рекомендаціями ESC/EAS (2019) та ESC/ESH (2018). Загалом має бути застосовано поетапний підхід: після етапу 1 передбачено перехід до посилених заходів на етапі 2.

Комунікація між лікарем та пацієнтом

Обґрунтування

В основі зменшення ймовірності ССЗ лежать належна оцінка переваг і недоліків лікування, індивідуальних ризиків пацієнта й ефективне інформування про них клініцистом, зокрема про важливість контролю факторів ризику (Spiegelhalter et al., 2011; Zipkin et al., 2014). Єдиного «правильного» підходу не існує; скоріше, терапевтична тактика залежить від уподобань хворого, емоційних факторів і розуміння ним проблеми.

Рекомендації

Лікар та хворий мають обговорювати ризик розвитку ССЗ і переваги лікування з огляду на потреби пацієнта (I, C).

Аналіз модифікаторів ризику

Обґрунтування

Оцінка додаткових чинників ризику ССЗ, окрім поширених, також важлива.

Психосоціальний стрес. Даний аспект пов'язаний із розвитком та прогресуванням АССЗ незалежно від загальних факторів ризику та статі. Для нього характерна наявність симптомів психічних розладів та стресових чинників, таких як самотність і критичні життєві події. І навпаки, показники психічного здоров'я, як-от оптимізм і потужна мотивація, пов'язані з меншою імовірністю психосоціального стресу (Rozanski, 2014). Також слід зазначити, що він значно корелює з соціально-економічними та поведінковими факторами ризику (тютюнокурінням, поганою прихильністю до лікування тощо) (Albus et al., 2019). Таким чином, скринінг пацієнтів з АССЗ на предмет психологічного стресу є важливим (Vaccarino et al., 2020; Jha et al., 2019).

Етнічна належність. Показники ризику ССЗ з огляду на етнічну належність варіюють. Тому слід використовувати відносний ризик залежно від країн та локальних інструментів оцінки.

Візуалізація. Визначення кальцієвого індексу судин (KIC), на додаток до аналізу звичайних факторів ризику, може змінити ступінь ризику ССЗ (Lin et al., 2018; Peters et al., 2012). Вищий кальцієвий індекс судин від очікуваного підвищує розрахований раніше ризик для пацієнта. Однак оцінка KIC не дає прямої інформації про загальне навантаження бляшок або тяжкість стенозу.

Контрастна комп'ютерно-томографічна ангіографія. Ця процедура дозволяє ідентифікувати коронарні стенози та прогнозувати серцеві події (Hadamitzky et al., 2009). Але чи покращує вона класифікування ризику або підвищує прогностичну цінність порівняно з оцінкою KIC, не встановлено.

Ультрасонографія сонних артерій. Систематична оцінка товщини інтима-медіа для покращення визначення імовірності ССЗ не рекомендована через відсутність методологічної стандартизації та додаткових переваг у прогнозуванні майбутніх СС-подій навіть у групі помірного ризику (Den Ruijter et al., 2012). Незважаючи на меншу кількість даних порівняно з KIC, оцінка бляшок у сонній артерії за допомогою ультразвукового дослідження впливає на ступінь ризику ССЗ (Stein et al., 2008; Peters et al., 2012). Цю процедуру розглядають у пацієнтів із помірним ризиком, якщо визначення KIC неможливе.

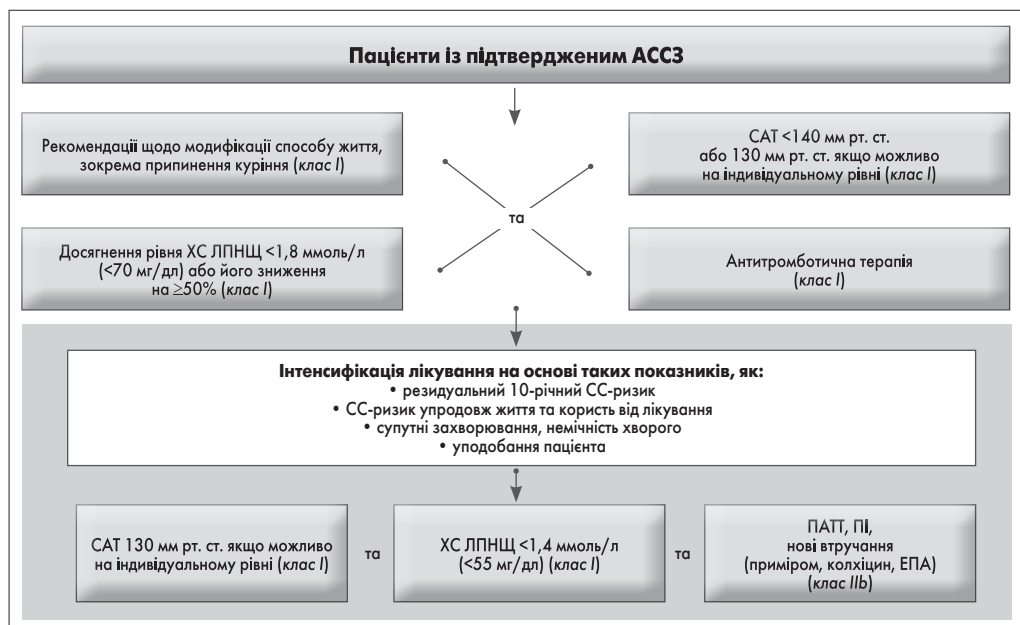


Рис. 1. Терапевтичні заходи для контролю СС-ризiku та факторів ризику в пацієнтів зі встановленим АССЗ

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск, ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія, ПІ – подвійне інгібування, ЕПА – айкозопентаєнова кислота.

Табл. 1. Категорії СС-ризiku на основі шкал SCORE2 та SCORE2-OP у практично здорових осіб залежно від віку

Категорії ризику	<50 років	50-69 років	≥70 років
Низький або помірний ризик: лікування факторів ризику зазвичай не рекомендоване	<2,5%	<5%	<7,5%
Високий ризик: слід розглянути можливість лікування факторів ризику	Від 2,5 до <7,5%	Від 5 до <10%	Від 7,5 до <15%
Дуже високий ризик: зазвичай рекомендоване лікування факторів ризику	≥7,5%	≥10%	≥15%

Інші методики. Жорсткість артерій зазвичай визначають за допомогою швидкості поширення пульсової хвилі в аорті або індексу збільшення артерії. Цей показник поліпшує прогнозування ймовірності розвитку ССЗ та класифікування ризиків (Vlachopoulos et al., 2010). Однак труднощі вимірювання та істотна систематична похибка обмежують проведення процедури (Tzoulaki et al., 2013). Вплив кістково-плечового індексу на ступінь ризику також обмежений, можливо, за винятком жінок із помірним ризиком (Fowkes et al., 2008). Виконання ехокардіографії через брак даних стосовно ефекту на покращання прогнозування СС-ризиків не рекомендоване.

Немічність, або крихкість. Це стан, що не залежить від віку та мультиморбідності й робить людину уразливішою до впливу стресових факторів. Немічність являє собою функціональний фактор ризику несприятливих результатів, зокрема високої частоти розвитку ССЗ та інших хвороб, а також смертності. Поширеність крихкості зростає з віком, але особи одного хронологічного віку можуть істотно відрізнятися за станом здоров'я та життєздатністю. «Біологічний» вік набагато важливіший у контексті клінічного статусу й тяжких наслідків (включно із СС-подіями) (Afilalo et al., 2014; Singh et al., 2014). Наявність супутніх патологій може посилити крихкість людини.

Сімейний анамнез. Взаємодію генетичних чинників та навколишнього середовища відображає сімейний анамнез передчасного ССЗ, що є простим індикатором СС-ризиків (Bachmann et al., 2012). Однак він лише незначно покращує прогнозування ймовірності АССЗ порівняно з оцінкою традиційних факторів ризику (Antiochos et al., 2016; Veronesi et al., 2014).

Генетичні фактори. Етіологія АССЗ має генетичний компонент, але у профілактичних підходах ці дані наразі не використовуються (Musunuru, Kathiresan, 2019). Необхідні додаткові дослідження в галузі полігенної оцінки ризику для його стратифікації (Lambert et al., 2021; Wand et al., 2021).

Соціально-економічні детермінанти. Низький соціально-економічний статус та стрес на роботі незалежно пов'язані з розвитком та прогнозуванням АССЗ для представників обох статей (Schultz et al., 2018). Найсильнішу кореляцію виявлено між низьким доходом та смертністю від ССЗ (Khaing et al., 2018). Стрес, асоційований із роботою, визначається навантаженням та дисбалансом між зусиллями й винагородою.

Рекомендації

Регулярна оцінка інших потенційних модифікаторів ризику, як-то генетичні чинники, циркулювальні чи сечові біомаркери, судинні тести / методи візуалізації (крім визначення кальцієвого індексу судин або ультрасонографії сонних артерій на предмет бляшок) не рекомендована (III, B).

Визначення СС-ризиків з огляду на специфічні клінічні умови

Обґрунтування

Індивідуальні СС-ризиків, які визначають за допомогою загальноприйнятих інструментів оцінки, підлягають уточненню шляхом аналізу потенційних модифікаторів ризику. На додачу, на ймовірність ССЗ можуть негативно впливати специфічні клінічні стани, що також бувають пов'язані з погіршенням клінічного прогнозу. До того ж багато з них мають спільні фактори ризику ССЗ та АССЗ, тому їх лікування дозволяє синергічно зменшити загальний тягар захворювання.

Рекомендації

У всіх пацієнтів із ХХН з/без ЦД рекомендований відповідний скринінг на наявність АССЗ та прогресування захворювання нирок, включно з моніторингом альбумінурії (I, C). В онкохворих слід проводити контроль дисфункції серця за допомогою методів візуалізації та циркулювальних біомаркерів до, періодично під час та після лікування раку (I, B). В осіб, які отримують терапію із приводу раку, необхідні скринінг факторів та оптимізація профілю СС-ризиків (I, C). Всім пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень рекомендовано проходити обстеження на наявність чинників ризику та безпосередньо АССЗ (I, C).

Хворим на ССЗ, ожиріння та АГ показане регулярне обстеження щодо якості сну (*I, C*). Якщо є значні проблеми зі сном та відсутність змін упродовж чотирьох тижнів при застосуванні заходів із гігієни сну, рекомендовано звернутися до фахівця (*I, C*).

Психічні розлади зі значними функціональними порушеннями доцільно розглядати як такі, що впливають на загальний ризик ССЗ (*I, C*).

КОНТРОЛЬ ФАКТОРІВ РИЗИКУ І ЗАХОДИ НА ІНДИВІДУАЛЬНОМУ РІВНІ

Оптимізація способу життя

Обґрунтування

Фізична активність асоційована зі зниженням ризику багатьох несприятливих наслідків для здоров'я і факторів ризику в будь-якому віці та для представників обох статей. Існує зворотна залежність між фізичними навантаженнями помірної/значної інтенсивності та смертністю від усіх причин, захворюваністю і летальними випадками від ССЗ, а також захворюваністю на ЦД 2-го типу (Kraus et al., 2019; Kyu et al., 2016).

Харчові звички корелюють із СС-ризиком, переважно на основі таких факторів ризику, як рівень ліпідів, АТ, маса тіла та ЦД (European Heart Network, 2020). Дотримання здорового харчування для мінімізації ймовірності ССЗ є важливим. Надмірне споживання алкоголю пов'язане з вищим ризиком усіх підтипів інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН) та деяких менш поширених ССЗ (Wood et al., 2018). Підтверджено, що помірне його вживання асоційоване з меншою ймовірністю розвитку ССЗ.

Рекомендації

Дорослим будь-якого віку рекомендовано займатися аеробною активністю середньої інтенсивності щонайменше 150-300 хв на тиждень, сильної – 75-150 хв на тиждень або еквівалентно комбінувати, щоб зменшити захворюваність і смертність від ССЗ та будь-яких причин (*I, A*). На додаток до аеробної активності, слід виконувати вправи з обтяженим опором ≥ 2 днів на тиждень для зниження частоти летальних випадків від усіх причин (*I, B*). Якщо пацієнт не здатний виконувати зазначені навантаження, то має залишатися активним, наскільки дозволяють стан здоров'я та його можливості (*I, B*). Також варто скоротити малорухомий спосіб життя для зниження рівня захворюваності й летальності через ССЗ та інші причини (*I, B*).

Здорове харчування рекомендоване всім людям як наріжний камінь профілактики ССЗ (*I, A*). Для зниження СС-ризiku доцільною є середземноморська або подібна дієта (*I, A*). Слід замінити насичені жири ненасиченими, щоб зменшити ймовірність ССЗ (*I, A*). Також варто скоротити споживання солі для зниження АТ і СС-ризiku (*I, A*). Рекомендовано віддавати перевагу рослинній їжі, багатій на клітковину, яка включає цільнозернові, фрукти, овочі, бобові та горіхи, а також риби (бажано жирної) хоча б раз на тиждень і обмежити споживання обробленого м'яса (*I, B*). Крім того, необхідно обмежити вживання алкоголю максимум до 100 г на тиждень і цукру, особливо цукровмісних напоїв (*I, B*).

Особам із надмірною вагою та ожирінням рекомендовано зменшити масу тіла для зниження АТ, дисліпідемії та ймовірності розвитку ЦД 2-го типу, іншими словами, покращити профіль ризику ССЗ (*I, A*). Важливо загалом дотримуватися здорового харчування для зниження СС-ризiku (*I, A*).

Психічне здоров'я та психосоціальні втручання

Обґрунтування

Необхідно зазначити, що оптимізація способу життя суттєво знижує СС-ризик та покращує психічне здоров'я пацієнтів. Зокрема, відмова від куріння, лікувальна фізкультура і здорове харчування зменшують прояви депресії (Taylor et al., 2014; Opie et al., 2017). Заходи для припинення куріння, поліпшення фізичної активності та харчування, що базуються на доказах, вважаються корисними для осіб із психічними розладами (Palmer et al., 2018; Osborn et al., 2019).

Психічні розлади асоційовані з підвищеним СС-ризиком та погіршенням прогнозу в пацієнтів з АССЗ через СС-події або інші причини смерті, включно з суїцидами. Лікування психічних порушень ефективно зменшує симптоми стресу та покращує якість життя хворих.

Рекомендації

Пацієнти із психічними порушеннями потребують посиленої уваги та підтримки для покращення прихильності до змін способу життя та медикаментозного лікування (*I, C*). Особам із АССЗ, які страждають на психічні розлади, рекомендовано надання науково обґрунтованої психіатричної допомоги та міждисциплінарний підхід (*I, B*). Хворим на СН і тяжку депресію не слід призначати селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну та трициклічні антидепресанти (*III, B*).

Необхідно повністю відмовитися від куріння, оскільки вживання тютюну є потужною і незалежною причиною розвитку АССЗ. Відмова від куріння рекомендована незалежно від підвищення ваги.

Контроль рівня ліпідів у різних групах хворих

Обґрунтування

Підтверджено, що ключовою подією, що ініціює атерогенез, є утримання ЛПНЩ та інших багатих на холестерин (ХС) ліпопротеїнів у стінках артерій. Причинну роль ХС ЛПНЩ та інших апо-В-вмісних ліпопротеїнів у розвитку АССЗ безперечно продемонстровано у межах генетичних, обсерваційних та інтервенційних досліджень (Ference et al., 2017). Було показано, що відносне зниження СС-ризiku пропорційне абсолютному зменшенню вмісту ХС ЛПНЩ, незалежно використовуваного з цією метою лікування (СТТ Collaboration, 2010). Навіть незначне абсолютне зменшення концентрації ХС ЛПНЩ може сприяти суттєвому абсолютному зниженню ризику в пацієнтів із високою або дуже високою ймовірністю ССЗ.

У нещодавньому рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали цільові показники ХС ЛПНЩ у пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) з цільовим рівнем ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл). У хворих при застосуванні статинів і, за потреби, езетимібу мав місце нижчий СС-ризик, ніж у таких із показником 2,3–2,8 ммоль/л (90–110 мг/дл) (Amarengo et al., 2020).

Перед початком лікування в осіб із ССЗ необхідно виключити наявність дисліпідемії, вторинної щодо інших станів. Вторинні дисліпідемії також можуть бути викликані зловживанням алкоголем, ЦД, синдромом Кушинга, захворюваннями печінки та нирок, а також ліками (наприклад, кортикостероїдами). Крім того, оптимізація способу життя має вирішальне значення для всіх пацієнтів із рівнем ліпідів, вищим за оптимальний.

Доступні на сьогодні ліпідознижувальні препарати включають статини, фібрати, секвестранти жовчних кислот, селективні інгібітори абсорбції ХС (наприклад, езетиміб) і, останнім часом, інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9). Бемпедоева кислота – пероральний інгібітор синтезу ХС, нещодавно була схвалена у кількох країнах. Її переважно призначають у комбінації з езетимібом у пацієнтів з непереносимістю статинів.

Очікуване зниження рівня ХС ЛПНЩ у відповідь на терапію у різних людей може значно варіювати (рис. 2) (Mach et al., 2020). Тому рекомендований моніторинг впливу на вміст ХС ЛПНЩ з його оцінкою через 4–6 тижнів після початку чи зміни будь-якої стратегії лікування.

Статини знижують концентрацію ХС ЛПНЩ, що сприяє зменшенню захворюваності та смертності від АССЗ, а також потреби у втручаннях на коронарних артеріях. Статини також знижують рівень тригліцеридів (ТГ) і можуть зменшити ймовірність розвитку панкреатиту. Тому вони є препаратами першого вибору в пацієнтів із підвищеним ризиком АССЗ (Mach et al., 2020).

Згідно з даними метааналізів, поєднання статинів з езетимібом є корисним щодо зниження ХС ЛПНЩ (СТТ Collaboration, 2010; Mach et al., 2020). Сприятливий ефект езетимібу також підтверджується результатами генетичних досліджень (Stitzel et al., 2014). Тож езетиміб слід розглядати як препарат другої лінії чи лікувальну тактику замість статинів, коли терапевтичної мети не досягнуто, або ж якщо статини не можуть бути призначені.

Крім того, інгібітори PCSK9 знижують рівень ХС ЛПНЩ до 60% як у вигляді монотерапії, так і на додаток до статинів у максимально допустимій дозі та/або інших гіполіпідемічних засобів, як-от езетиміб.

Останні дані свідчать про посилення ролі ХС ЛПНЩ як фактора ризику АССЗ у літніх пацієнтів (Mortensen, Nordestgaard, 2020). У дослідженнях показано, що статини та інші гіполіпідемічні препарати значно зменшують СС-події незалежно від віку (СТТ Collaboration, 2019; Gencer et al., 2020). В осіб до 70 років статини рекомендовані для первинної профілактики ССЗ залежно від ступеня ризику. Після цього віку початок лікування даними препаратами для первинної профілактики можна розглядати за наявності дуже високого ризику з огляду на модифікатори ризику, передбачувану користь протягом життя, супутні захворювання та уподобання пацієнтів.

Також зазначені вище чинники та оцінку ризику слід враховувати при застосуванні поетапного підходу до контролю ліпідів у хворих на ЦД. Адже зменшення концентрації ХС ЛПНЩ у цій когорті пацієнтів послідовно асоційоване зі зниженням ризику ССЗ.

Пацієнти із ХХН мають високий або дуже високий ризик розвитку АССЗ та характерну дисліпідемію. Терапія статинами або їх комбінація з езетимібом (що дозволяє значно знизити рівень ХС ЛПНЩ без збільшення дози статинів) сприятливо впливає на клінічні наслідки АССЗ при ХХН (Wanner et al., 2014). При переході ХХН у термінальну стадію застосування гіполіпідемічних препаратів можна продовжити, але у хворих із вже наявною термінальною стадією ХХН розпочинати таке лікування не рекомендовано.

Рекомендації

Поетапний підхід до інтенсифікації лікування рекомендований для практично здорових осіб із високим або дуже високим СС-ризиком, а також пацієнтів зі встановленим АССЗ та/або ЦД з урахуванням імовірності ССЗ, переваг терапії, модифікаторів ризику, супутніх захворювань та уподобань хворих (I, C).

У контексті зниження ХС ЛПНЩ за допомогою фармакотерапії в осіб віком <70 років слід призначати статини високої інтенсивності у максимально допустимій дозі для досягнення цільових показників ЛПНЩ, встановлених для конкретної групи ризику (I, A). Пацієнтам із підтвердженим АССЗ рекомендовано гіполіпідемічну терапію для кінцевого цільового вмісту ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) та його зниження на $\geq 50\%$ порівняно з вихідним рівнем (I, A). Якщо на тлі використання максимально допустимої дози статину не вдається досягти цільових значень, доцільно поєднати його з езетимібом (I, B). Для вторинної профілактики пацієнтам, які не досягають цільових рівнів на терапії статинами у найбільшій переносимій дозі та езетимібом, рекомендоване комбіноване лікування, що включає інгібітор PCSK9 (I, A).

Інтенсивність гіполіпідемічного лікування	
Терапія	Середнє зниження ХС ЛПНЩ
Статин помірної інтенсивності	30%
Статин високої інтенсивності	50%
Статин високої інтенсивності + езетиміб	65%
Інгібітор PCSK9	60%
Інгібітор PCSK9 + статин високої інтенсивності	75%
Інгібітор PCSK9 + статин високої інтенсивності + езетиміб	85%

Рис. 2. Очікуване зниження рівня ХС ЛПНЩ на тлі комбінованої терапії

Особам із сімейною гіперхолестеринемією групи дуже високого ризику (з АССЗ або іншим основним фактором ризику) за неможливості досягти цільових показників у разі застосування статину в максимально допустимій дозі та езетимібу доцільною є комбінована терапія, що передбачає призначення інгібітора PCSK9 (*I, C*). Статини не рекомендовані пацієнткам у пременопаузі, які планують вагітність або не використовують належну контрацепцію (*III, C*).

Стратегія статинотерапії для літніх хворих (>70 років) на АССЗ є такою самою, як для молодших пацієнтів (*I, A*).

Лікування статинами є варіантом першого вибору для зменшення імовірності ССЗ в осіб групи високого ризику із гіпертригліцеридемією: ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл) (*I, A*). За наявності значного порушення функції нирок та/або потенційної медикаментозної взаємодії приймання статинів необхідно розпочинати з низьких доз (*I, C*).

У хворих на ЦД 2-го типу із дуже високим ризиком (наприклад, зі встановленим АССЗ та/або тяжким ураженням органів-мішеней) інтенсивна гіполіпідемічна терапія в кінцевому підсумку має бути спрямована на ≥50% зниження ХС ЛПНЩ та досягнення цільового рівня <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) (*I, A*). У пацієнтів віком >40 років із ЦД 2-го типу та високим ризиком рекомендоване гіполіпідемічне лікування, щоб досягти зменшення ХС ЛПНЩ на ≥50% та цільового вмісту <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) (*I, A*).

У контексті контролю рівня ліпідів у пацієнтів із помірною та тяжкою ХХН (3-5-го ступеня згідно з критеріями Ініціативи щодо якості результатів хвороби нирок) застосування статинів або комбінації статину/езетимібу рекомендоване за відсутності потреби в діалізі (*I, A*). В осіб із ХХН, яким необхідне проведення діалізу, що не мають АССЗ, розпочинати терапію статинами не рекомендовано (*III, A*).

Лікування АГ

Обґрунтування

АГ – одна з найважливіших попереджуваних причин передчасної захворюваності та смертності. АГ уражає понад 1 млрд людей у всьому світі, з поширеністю 30-45% серед дорослих та більш ніж 60% в осіб >60 років, а також становить 10 млн смертей у світі щорічно (Forouzanfar et al., 2017). Незважаючи на велику доказову базу ефективності зниження АТ для зменшення ймовірності та смерті від ССЗ, діагностика й лікування АТ залишаються неоптимальними (Chow et al., 2013).

В ідеалі всі дорослі мають проходити обстеження щодо наявності АГ, принаймні особи із надмірною вагою або сімейним анамнезом АГ (Siu, 2015). При підозрі на АГ діагноз слід підтвердити шляхом повторних офісних вимірювань АТ протягом кількох відвідувань лікаря або 24-годинного амбулаторного чи домашнього моніторингу. Визначення АГ відповідно до офісного, амбулаторного та домашнього моніторингу АТ наведені в таблиці 2.

Клінічна оцінка включає такі кроки, як (Williams et al., 2018):

Визначення факторів ризику АССЗ або наявності захворювань серця, судин чи нирок.

Виявлення доказів на підтвердження ураження органів, опосередкованого АГ (НМОД), наприклад гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), патології нирок або ретинопатії.

Розгляд потенційних вторинних причин АГ, як-то реноваскулярне захворювання, гіперальдостеронізм або феохромоцитома. Також слід уважно оцінити можливість зловживання психоактивними речовинами та ліками, які здатні підвищити АТ (циклоспорин, симпатоміметики).

Лікування АГ передбачає зміну способу життя для всіх пацієнтів та застосування медикаментозної терапії у більшості хворих. Рекомендований алгоритм лікування на основі найкращих наявних доказів, прагматичних та патофізіологічних міркувань наведений на рисунку 3 (Williams et al., 2018).

Рекомендації

Відповідно до офісних показників, АТ класифікують як оптимальний, нормальний, підвищений нормальний АТ або АГ 1-3-го ст. (*I, C*). Діагноз АГ базується на (*I, C*):

- повторних вимірюваннях офісного АТ під час ≥ 1 візиту до лікаря, за винятком випадків тяжкої АГ (наприклад, 3-го ст. та особливо у пацієнтів із високим ризиком) *або*
- вимірюванні АТ методом амбулаторного й домашнього моніторингу.

Для оцінки наявності НМОД в усіх пацієнтів слід вимірювати креатинін сироватки крові, розрахункову швидкість клубочкової фільтрації, електролітів та співвідношення альбумін/креатинін (*I, B*). Електрокардіограма у 12 відведеннях є доцільною для усіх хворих, а ехокардіографія – у разі відхилень на електрокардіограмі або наявності ознак/симптомів дисфункції ЛШ (*I, C*). Фундоскопія або візуалізація сітківки рекомендовані особам з АГ 2-3-го ст. та всім хворим на АГ та ЦД (*I, C*).

При АГ 1-го ст. лікування необхідно починати на підставі абсолютного СС-ризiku, передбачуваної користі протягом життя та наявності НМОД. Пацієнтам з АГ 2-го ст. або вище рекомендовано фармакотерапію (*I, A*).

Щодо офісних цільових рівнів АТ, первинною метою лікування є зниження АТ $< 140/90$ мм рт. ст., а наступні показники необхідно адаптувати залежно від віку та супутніх захворювань (*I, A*).

Табл. 2. Визначення АГ відповідно до офісного, амбулаторного та домашнього моніторингу АТ

Категорія	САТ, мм рт. ст.	та/або	ДАТ, мм рт. ст.
Офісне вимірювання АТ	≥ 140	та/або	≥ 90
Амбулаторне вимірювання АТ			
Денний показник (або при пробудженні)	≥ 135	та/або	≥ 85
Нічний показник (або при засинанні)	≥ 120	та/або	≥ 70
24-годинний показник	≥ 130	та/або	≥ 80
Вимірювання АТ у домашніх умовах	≥ 135	та/або	≥ 85

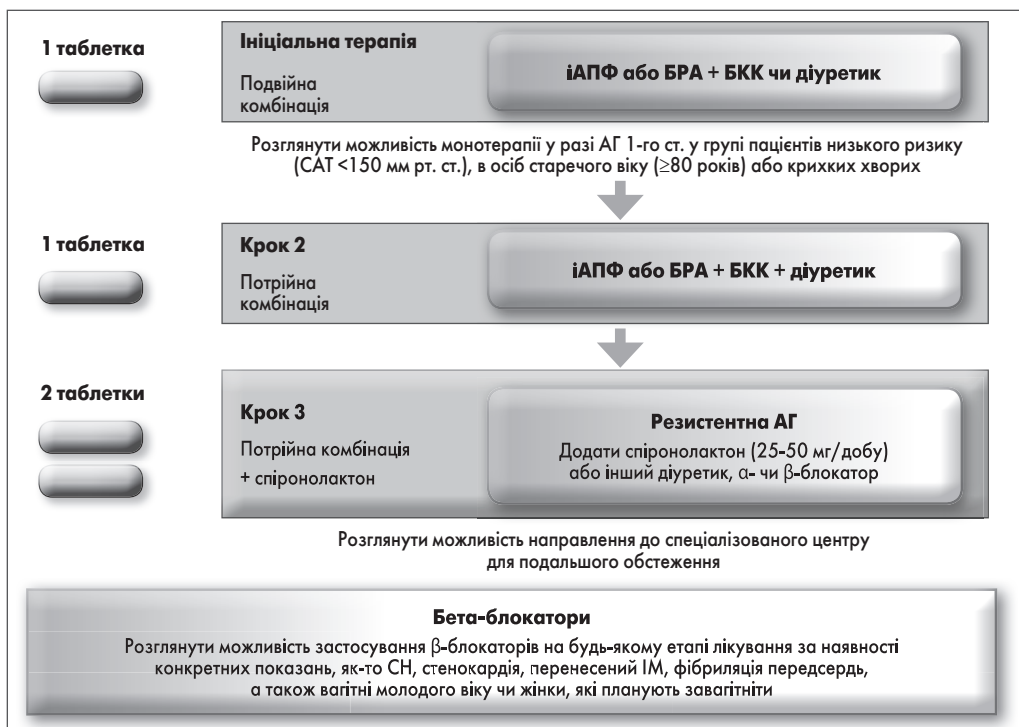


Рис. 3. Основна стратегія лікування АГ

Примітка: Цей алгоритм підходить для більшості пацієнтів зі НМОД, ЦД, цереброваскулярними патологіями та захворюваннями периферичних артерій.

У пацієнтів, які отримували терапію у віці 18-69 років, у більшості частки варто знизити систолічний АТ (САТ) до цільового діапазону 120-130 мм рт. ст. (I, A). У пролікованих хворих віком ≥ 70 років рекомендований САТ зазвичай становить < 140 мм рт. ст. (< 130 мм рт. ст. якщо можливо на індивідуальному рівні) (I, A). У всіх осіб, що пройшли лікування, необхідно знизити діастолічний АТ (ДАТ) до < 80 мм рт. ст. (I, A). Людям із підвищеним нормальним або високим АТ рекомендовано корекцію способу життя (I, A).

Антигіпертензивне лікування у більшості хворих рекомендовано розпочинати з поєднання двох препаратів, бажано в одній таблетці (single-pill) (I, B). Виняток становлять слабкі пацієнти похилого віку та хворі на АГ 1-го ст. із низьким ризиком (особливо якщо САТ < 150 мм рт. ст.) (I, B). Найбільш оптимальні комбінації включають блокатор реніна-ангіотензинової системи (РАС) – іАПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) та блокатор кальцієвих каналів (БКК) чи діуретик; також можуть бути використані інші комбінації ліків із п'яти основних класів, як-от іАПФ, БРА, β -блокатор, БКК, тіазидні/тіазидоподібні діуретики (I, A).

Якщо АТ не вдається контролювати на комбінації двох препаратів, доцільне застосування трикомпонентної терапії, зазвичай блокатора РАС із БКК та діуретика, бажано в одній таблетці (I, A). У разі якщо за такого лікування АТ також не піддається контролю, слід додати спіронолактон, а за його непереносимості – інші діуретики (приміром, амілорид), зокрема у вищих дозах, α -/ β -блокатори або клонідин (I, B). Поєднання двох блокаторів РАС не рекомендоване (III, A).

Терапія ЦД

Обґрунтування

Запобігання АССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу здійснюється за тими самими принципами, що й в осіб без даної хвороби, за винятком необхідності контролю рівня глюкози. Досягнення цільових показників АТ і ХС ЛПНЩ є особливо важливим. Оптимізація способу життя є першочерговим пріоритетом у межах профілактики АССЗ та лікування ЦД.

Встановлено важливість інтенсивного зниження глюкози щодо зменшення ймовірності розвитку ССЗ в осіб, у котрих нещодавно виявили ЦД. Окрім того, підтверджено необхідність жорсткого контролю глюкози для зниження ризиків як мікро-, так і макросудинних ускладнень у чоловіків та жінок із ЦД 1-го типу (Marx et al., 2021).

Рекомендації

Особам із ЦД для запобігання розвитку ССЗ рекомендовано модифікацію способу життя, зокрема відмовитися від куріння, споживати продукти з низьким вмістом насичених жирів та високим – клітковини, займатися аеробними фізичними вправами й силовими тренуваннями (I, A). Також пацієнтам слід зменшити споживання енергії для втрати, запобігання або уповільнення набору ваги (I, A).

Цільовий рівень глікованого гемоглобіну для зниження СС-ризиків та мікросудинних ускладнень ЦД у більшості дорослих із ЦД 1-го або 2-го типу становить $< 7\%$ (53 ммоль/моль) (I, A).

Метформін рекомендований як терапія першої лінії після оцінки функції нирок у більшості пацієнтів без перенесених АССЗ, ХХН або СН (I, B). В осіб із ЦД 2-го типу та АССЗ доцільне застосування агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1RA) або інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (SGLT2) для зменшення кардіоваскулярних та/або кардіоренальних наслідків (I, A). Із цією ж метою слід призначати інгібітор SGLT2 хворим на ЦД 2-го типу та ХХН (I, A). Пацієнтам із ЦД 2-го типу та СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) рекомендовано інгібітор SGLT2 для зменшення кількості госпіталізацій із приводу СН та летальних випадків від ССЗ (I, A).

Антитромботична терапія

Обґрунтування

Метааналіз даних пацієнтів, що характеризуються низьким СС-ризиком, продемонстрував зниження частоти АССЗ на 12% на тлі застосування лікування ацетилсаліциловою кислотою (АСК), але збільшення великої кровотечі (Baigent et al., 2009).

Свою чергою оновлений метааналіз не показав зменшення смертності від ССЗ або будь-яких причин на тлі АСК, але було виявлено меншу ймовірність нефатального ІМ та ішемічного інсульту. При цьому ризик великої, внутрішньочерепної та шлунково-кишкової кровотечі зріс, але не фатальної (Abdelaziz et al., 2019). Тож загалом, хоча АСК не слід рутинно призначати пацієнтам без встановленого АССЗ, у деяких хворих із високим або дуже високим СС-ризиком потенційна користь переважає ризики (Halvorsen et al., 2014; Yusuf et al., 2021).

При підтвердженому АССЗ АСК асоційована зі значним зменшенням серйозних судинних ускладнень, включно з інсультом та коронарними подіями, та зниженням загальної смертності на 10% (Baigent et al., 2009). Ця користь переважає ризики кровотеч. У хворих, що перенесли ІМ, інсульт або захворювання артерій нижніх кінцівок (ЗАНК), клопидогрель показав незначні переваги щодо ішемічних подій порівняно з АСК із подібним профілем безпеки.

Рекомендації

АСК у дозі 75-100 мг/добу рекомендована для вторинної профілактики ССЗ (*I, A*). Клопидогрель по 75 мг/добу є альтернативою АСК у разі її непереносимості (*I, B*). Клопидогрель у дозі 75 мг/добу може мати переваги перед АСК в осіб із встановленим АССЗ (*IIb, A*). Застосування інгібітора протонної помпи разом з антитромбоцитарною терапією доцільне у пацієнтів, які мають значну ймовірність виникнення шлунково-кишкової кровотечі (*I, B*). У хворих на ЦД із високим або дуже високим ризиком ССЗ може бути розглянуто АСК у низьких дозах для первинної профілактики за відсутності чітких протипоказань (*IIb, A*). Призначення антиагрегантів не рекомендоване особам із низьким/помірним СС-ризиком через підвищений ризик великої кровотечі (*III, A*).

КОНТРОЛЬ РИЗИКУ ССЗ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ УМОВ

Ішемічна хвороба серця

Обґрунтування

Аспекти профілактики ССЗ залежать від конкретних клінічних умов. Значна кількість пацієнтів вже мають супутні захворювання, що наражає їх на додатковий ризик. Серед коморбідностей, які можуть супроводжувати ІХС, слід відзначити СН, АГ, порушення ліпідного обміну та роботи щитовидної залози, ЦД, ожиріння, ХХН, апное уві сні тощо (McDonagh et al., 2021).

Рекомендації

Пацієнтам із перенесеним ІМ або реваскуляризацією рекомендовано приймати АСК у дозі 75-100 мг/добу (*I, A*). Також лікування АСК по 75-100 мг/добу можна розглядати в осіб без перенесеного ІМ або реваскуляризації в анамнезі, але з остаточно підтвердженою ІХС за допомогою візуалізації (*IIb, C*). При гострому коронарному синдромі слід застосовувати подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТТ) з інгібітором P2Y₁₂-рецепторів на додаток до АСК протягом 12 місяців, якщо немає протипоказань, таких як надмірний ризик кровотечі (*I, A*).

Хворим на хронічний коронарний синдром, окрім АСК, необхідно використовувати клопидогрель у дозі 75 мг/добу протягом шести місяців після коронарного стентування, незалежно від типу стенту, якщо не вказаний коротший термін (1-3 місяці) через ризик або виникнення загрозливої для життя кровотечі (*I, A*).

Інгібітори АПФ (або БРА) рекомендовані у випадках, коли у пацієнтів наявні інші клінічні стани, наприклад СН, АГ або ЦД (*I, A*). Бета-блокатори доцільно приймати особам із дисфункцією ЛШ або систолічною СН (*I, A*). Хворим на підтверджене АССЗ варто призначити пероральне гіполіпідемічне лікування для досягнення цільового значення ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) та його зниження $\geq 50\%$ порівняно з вихідним рівнем (*I, A*).

Серцева недостатність

Обґрунтування

Лікування СН спрямоване на зменшення смертності, кількості госпіталізацій та поліпшення якості життя хворих (McDonagh et al., 2021). Для досягнення цієї мети необхідні мультидисциплінарний підхід та структуроване подальше спостереження за пацієнтами.

При цьому важливі навчання і корекція способу життя хворих, оптимізація фармакотерапії, використання засобів телемедицини, психосоціальна підтримка та покращення доступу до медичної допомоги (McAlister et al., 2004; Feltner et al., 2014). Рекомендовано проводити скринінг усіх осіб із СН на наявність супутніх захворювань та якщо такі виявлено – призначити відповідне лікування.

Рекомендації

Для зниження ризику госпіталізації та смерті осіб із симптоматичною СН II-IV функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) зі зниженою ФВ (ФВ ЛШ <40%) має бути включено до комплексної програми кардіологічної реабілітації (I, A). Стабільним хворим на СНзНФВ з метою зменшення ймовірності госпіталізації з приводу СН рекомендовано кардіологічну реабілітацію на основі фізичних навантажень (I, A). Окрім того, необхідно проводити скринінг пацієнтів із СН щодо ССЗ та інших соматичних супутніх захворювань і у разі їх наявності лікувати, якщо доступні ефективні й безпечні втручання не лише для полегшення симптомів, але й для покращення прогнозу (I, A).

Застосування іАПФ на додаток до β-блокаторів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) є доцільним в осіб із симптоматичною СНзНФВ для зниження ризику госпіталізації та смерті (I, A). Бета-блокатор як доповнення до іАПФ або інгібітора рецепторів ангіотензину/неприлізину (ARNI) та АМР пацієнтам зі стабільною симптоматичною СНзНФВ слід призначати для зменшення ймовірності госпіталізації та летальних випадків через СН (I, A).

АМР рекомендовані хворим на СНзНФВ, які вже проходили лікування іАПФ (або ARNI) та β-блокатором, для зниження ризику госпіталізації та смерті (I, A). Слід розглянути заміну іАПФ сакубітрілом/валсартаном для зменшення ймовірності госпіталізації та смерті у пацієнтів зі СНзНФВ (I, B).

Застосування БРА може бути доцільним для зниження ризику госпіталізації через СН або летальності від ССЗ в осіб, що страждають на симптоматичну СНзНФВ, у яких наявна непереносимість іАПФ та/або ARNI (пацієнти також повинні отримувати β-блокатори та АМР) (I, B). Дапагліфлозин чи емпагліфлозин рекомендовані хворим на СНзНФВ на додаток до оптимального лікування іАПФ (або ARNI), β-блокаторів і АМР із метою зменшення ймовірності госпіталізації та смерті (I, A). Діуретики варто застосовувати пацієнтам із СНзНФВ, котрі мають ознаки та/або симптоми застійних явищ для зниження ризику госпіталізації (I, C).

Цереброваскулярні захворювання

Обґрунтування

Терапевтичні втручання при цереброваскулярних захворюваннях залежать від типу інсульту – ішемічного або геморагічного (Kernan et al., 2014; Steiner et al., 2014). Ішемічні події переважно викликані атеротромбозом, серцевою емболією або захворюванням дрібних судин (Ornello et al., 2018).

Внутрішньомозкові крововиливи здебільшого спричинені гіпертонічною та/або церебральною амілоїдною ангіопатією (Rodrigues et al., 2018). Також вони можуть бути спровоковані стрибками показників АТ, використанням антикоагулянтів або захворюваннями, що погіршують коагуляцію (Steiner et al., 2014). У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА антитромботичні засоби запобігають подальшим судинним подіям.

Кардіоемболічний ішемічний інсульт, що виникає переважно при фібриляції передсердь (ФП), потребує призначення антикоагулянтів (Klijn et al., 2019; Giugliano, 2013). За некардіоемболічного механізму епізоду рекомендовані інгібітори циклооксигенази тромбоцитів.

АСК є найбільш вивченим антитромботичним препаратом при некардіоемболічному ішемічному інсульті. У дозі 75-150 мг/добу препарат зменшує ймовірність повторного ішемічного інсульту та серйозних судинних подій (Baigent et al., 2009). Клопідогрель демонструє незначну перевагу над АСК (CAPRIE Steering Committee, 1996).

Особам з інсультом або ТІА, у котрих АТ становить 140/90 мм рт. ст. або вище, слід знизити АТ для зменшення ймовірності повторного епізоду (Wang et al., 2016). Оптимальні цілові значення АТ у цій когорті хворих чітко не визначені, як і загальноприйнята схема приймання препаратів. Однак більшість наявних доказів свідчать на користь застосування іАПФ, БРА та діуретиків.

Рекомендації

Пацієнтам із цереброваскулярними порушеннями рекомендовано модифікацію способу життя на додаток до відповідного фармакологічного лікування (I, A). В осіб з ішемічним інсультом або ТІА слід проводити профілактику антитромботичними засобами залежно від механізму розвитку хвороби (I, A).

У хворих, що перенесли некардіоемболічний ішемічний інсульт або ТІА, доцільне застосування антиагрегантів, кардіоемболічний або ТІА – антикоагулянтів (I, A). Пацієнтам із некардіоемболічним ішемічним інсультом чи ТІА рекомендовано профілактику лише АСК, дипіридамолом з АСК або тільки клопидогрелом (I, A). В осіб із малим ішемічним інсультом або ТІА слід розглянути можливість застосування ПАТТ з АСК та клопидогрелом або з АСК та тікагрелором протягом трьох тижнів після гострої події (IIa, A).

Захворювання артерій нижніх кінцівок

Обґрунтування

Доцільно зауважити, що як симптоматичне, так і безсимптомне ЗАНК пов'язане з подвоєнням 10-річної частоти коронарних подій, летальних випадків від ССЗ та загальної смертності (Fowkes et al., 2008). Усі пацієнти із ЗАНК потребують модифікації способу життя і призначення фармакологічної терапії. Статини забезпечують помірне поліпшення ходьби та знижують ризик розвитку несприятливих подій із боку кінцівок (Kumbhani et al., 2014). Поєднання статину з езетимібом або інгібітором PCSK9 також має сприятливі ефекти (Wonasa et al., 2018).

У контексті контролю АТ слід зазначити, що САТ <110-120 мм рт. ст. може збільшити серцево-судинні події у пацієнтів із ЗАНК. Інгібітори АПФ та БРА знижують їх частоту і мають переваги перед іншими препаратами (як монотерапія або частина комбінованого лікування) (Shahin et al., 2013).

Рекомендації

Всім пацієнтам із ЗАНК рекомендовано відмовитися від куріння (I, B). Здорове харчування та фізична активність є доцільними для всіх осіб із ЗАНК (I, C). Для пацієнтів із переміжною кульгавістю необхідні тренування під наглядом (I, A), якщо ж такі заняття неможливі або недоступні – без нагляду (I, C).

Пацієнтам із симптоматичним ЗАНК рекомендоване призначення антиагрегантів (I, C). У разі супутніх ЗАНК та АГ варто контролювати АТ на рівні <140/90 мм рт. ст. (I, A). У хворих на ЗАНК та ЦД потрібний суворий контроль глікемії (I, A).

Інгібітори АПФ або БРА слід розглядати як терапію першої лінії у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій та АГ (IIa, B). В осіб із ЦД та хронічним симптоматичним ЗАНК без високого ризику кровотечі можна розглянути комбінацію ривароксабану (2,5 мг двічі на добу) та АСК (100 мг/добу) (IIb, B).

Хронічна хвороба нирок

Обґрунтування

Тяжка ХХН асоційована із дуже високою імовірністю ССЗ і вважається еквівалентною ризику ІХС. Зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації виникають нетрадиційні фактори ризику та зростає ризик розвитку неатеросклеротичних ССЗ (Wanner et al., 2016).

Лікування статинами або комбінацією статину/езетимібу слід призначати хворим на ХХН із достатньо високим СС-ризиком, але не пацієнтам, що отримують замісну ниркову терапію.

Ця рекомендація ґрунтується на результатах дослідження SHARP, які продемонстрували зменшення кількості серйозних атеросклеротичних подій на тлі лікування (Baigent et al., 2011).

При лікуванні ІХС на тлі ХХН пацієнти мають бути поінформовані про зміну клінічної картини при ХХН, а також супутні захворювання та ризики побічних ефектів, пов'язані з терапією.

Рекомендації

Пацієнтам із ЦД, АГ та альбумінурією слід призначити лікування іАПФ або БРА (I, B). Ці препарати необхідно титрувати до максимально допустимої та переносимої дози. Комбіноване лікування іАПФ та БРА не рекомендоване (III, C).

Фібриляція передсердь

Обґрунтування

Комплексний підхід до лікування ФП спрощує надання всеосяжної допомоги пацієнтам. Відповідно до цієї стратегії (ABC), «А» передбачає антикоагуляцію/запобігання інсульту, «В» – кращий моніторинг симптомів та «С» – контроль ССЗ та супутніх захворювань (Hindricks et al., 2021). Підхід ABC дозволяє знизити ризик летальних випадків від будь-яких причин та комбінованої кінцевої точки, що включає інсульт, велику кровотечу, СС-смерть і першу госпіталізацію, частоту СС-подій, а також витрати, пов'язані зі здоров'ям (Pastori et al., 2019; Yoon et al., 2019).

Рекомендації

Виявлення факторів ризику, супутніх патологій та їх контроль слід розглядати як невід'ємну частину лікування (I, B). Для зменшення тягаря ФП та тяжкості симптомів рекомендовано оптимізацію способу життя і таргетну терапію коморбідних станів (I, B). Пацієнтам із ФП та АГ варто звернути увагу на належний контроль АТ, щоб зменшити рецидиви ФП, ризик інсульту та кровотечі (I, B).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом

Торік вийшли у світ рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) щодо ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС). Настанова охоплює раннє та довгострокове (реабілітаційне) лікування ГКС, що включає інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) та нестабільну стенокардію. Мета розробки рекомендацій — допомогти лікарям при прийнятті клінічних рішень з огляду на індивідуальні особливості, потреби й уподобання хворих, а також поліпшити виживання та якість їхнього життя.

РАННЄ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ЗІ STEMI

Клінічна оцінка

В осіб після перенесеного STEMI, незалежно від віку, етнічної належності та статі, необхідно негайно оцінити можливість проведення реперфузійної терапії, первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) або фібринолізу (NICE, 2013). В осіб зі STEMI потрібно якомога швидше провести реперфузійну терапію (чи первинне ЧКВ / фібриноліз) за наявності такої можливості (NICE, 2013).

Початкова медикаментозна терапія

Пацієнтам зі STEMI рекомендоване застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у навантажувальній дозі 300 мг якомога швидше, якщо немає підтвердженої алергічної реакції на препарат (NICE, 2010). Хворим на STEMI, у котрих заплановане проведення первинного ЧКВ, рутинне використання інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або фібринолітичних засобів недоцільне (NICE, 2013).

Проведення коронарографії із подальшим первинним ЧКВ

У пацієнтів зі STEMI рекомендоване виконання коронарографії (КАГ) із подальшим первинним ЧКВ у разі наявності показань, якщо (NICE, 2013):

- хворий госпіталізований протягом 12 год із часу появи симптомів *та*
- первинне ЧКВ проводять упродовж 120 хв із моменту, коли було можливе виконання фібринолізу.

В осіб із перенесеним STEMI та кардіогенним шоком, яких госпіталізовано протягом 12 год із моменту появи симптомів STEMI, слід розглянути проведення КАГ із подальшим первинним ЧКВ, якщо є показання (NICE, 2013). У хворих на STEMI, що поступили до лікарні через більш ніж 12 год після появи симптомів, за наявності доказів, які підтверджують збереження ішемії міокарда, можливе виконання КАГ із подальшим первинним ЧКВ, якщо є показання (NICE, 2013). Окрім того, слід розглянути доцільність проведення КАГ із метою коронарної реваскуляризації, якщо таку показано, у пацієнтів зі STEMI, госпіталізованих більш ніж через 12 год після виникнення симптомів, у котрих мав місце кардіогенний шок або були наявні ознаки його розвитку (NICE, 2013).

Потрібно розглянути можливість проведення КАГ через радіальний (а не стегновий) доступ (із подальшим первинним ЧКВ, якщо є показання) (*NICE, 2013*).

Подвійна антитромбоцитарна терапія в осіб зі STEMI після первинного ЧКВ

Згідно з настановою *NICE (2020)*, пацієнтам зі STEMI, що перенесли первинне ЧКВ, рекомендовано призначити прасугрел (у підтримувальній дозі) як частину подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) з АСК, якщо вони не приймають пероральний антикоагулянт. Якщо в осіб віком ≥ 75 років ризик кровотечі, пов'язаний із лікуванням прасугрелем, перевищує його ефективність, слід розглянути застосування тікагрелору або клопідогрелю як альтернативних препаратів. Клопідогрель рекомендований у складі ПАТТ з АСК, якщо хворі STEMI вже приймають пероральний антикоагулянт.

Антитромбінова терапія у пацієнтів при проведенні первинного ЧКВ

В осіб зі STEMI при виконанні первинного ЧКВ через радіальний доступ рекомендований нефракціонований гепарин (НФГ) з ургентним використанням інгібітора глікопротеїну ІІb/ІІІа у поєднанні з ПАТТ (*NICE, 2020*). Питання щодо застосування бівалірудину з інгібітором глікопротеїну ІІb/ІІІа у комбінації з ПАТТ слід розглянути у пацієнтів зі STEMI при проведенні первинного ЧКВ, коли необхідний стегновий доступ. Згідно з настановою *NICE (2020)*, використання бівалірудину із прасугрелем та АСК не рекомендоване.

Первинне ЧКВ із повною реваскуляризацією або лише судини-винуватця у пацієнтів зі STEMI

В осіб зі STEMI та ішемічною хворобою серця із багатосудинним ураженням коронарних артерій без кардіогенного шоку варто розглянути проведення повної реваскуляризації за допомогою ЧКВ; бажано зробити це під час першої госпіталізації (*NICE, 2020*). У пацієнтів зі STEMI, ішемічною хворобою серця із багатосудинним ураженням коронарного русла та кардіогенним шоком доцільною може виявитися реваскуляризація лише судини-винуватця під час первинного ЧКВ (*NICE, 2020*).

Видалення тромбу та використання елютинг-стентів при первинному ЧКВ

Необхідно розглянути екстракцію тромбу при виконанні первинного ЧКВ в осіб зі STEMI (*NICE, 2013*). При проведенні процедури не рекомендовано використовувати механічне видалення тромбу (*NICE, 2013*).

За наявності показань для проведення стентування хворим на STEMI, у котрих виконують реваскуляризацію шляхом первинного ЧКВ, рекомендоване застосування стенту з лікарським покриттям (*NICE, 2020*).

Фібриноліз

У пацієнтів зі STEMI, госпіталізованих протягом 12 год із моменту появи симптомів, слід розглянути проведення фібринолізу, якщо первинне ЧКВ неможливе впродовж 120 хв із часу, коли міг бути виконаний фібриноліз (*NICE, 2013*). Під час процедури фібринолізу доцільним є одночасне застосування антитромбінової терапії (*NICE, 2013*).

Хворим на STEMI через 60-90 хв після фібринолізу необхідно провести електрокардіографію (ЕКГ). Для осіб, які мають резидуальну ішемію з підйомом сегмента ST, що свідчить про невадлу коронарну реперфузію, рекомендовано (*NICE, 2013*):

- провести негайну КАГ із подальшим проведенням ЧКВ за наявності показань;
- не повторювати фібринолітичну терапію.

Якщо у пацієнтів зі STEMI після фібринолізу спостерігається рецидив ішемії міокарда, потрібно негайно звернутися по допомогу до фахівця-кардіолога та, у разі необхідності, провести КАГ із подальшим ЧКВ за наявності показань (NICE, 2013). У хворих на STEMI, які є клінічно стабільними після успішного фібринолізу, варто розглянути можливість виконання КАГ під час тієї самої госпіталізації (NICE, 2013).

Лікування осіб зі STEMI, які не отримують ЧКВ

У пацієнтів зі STEMI, що отримують ЧКВ та не мають високого ризику кровотечі, рекомендоване застосування тікагрелору як частини ПАТТ із АСК (NICE, 2020). Використання клопидогрелю у складі ПАТТ із АСК або лише АСК слід розглянути в осіб зі STEMI, які не отримують ЧКВ, за наявності в них високої імовірності кровотечі (NICE, 2020). Хворим на STEMI за відсутності показань для проведення реперфузійної терапії доцільно призначити медикаментозне лікування (NICE, 2013).

РАННЯ ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ NSTEMI ТА НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

Початкова фармакотерапія

Усім хворим на нестабільну стенокардію або NSTEMI доцільно якомога швидше призначити АСК на необмежений час, якщо немає протипоказань, пов'язаних із ризиком кровотечі або гіперчутливістю до АСК (NICE, 2010). У даній когорті пацієнтів рекомендовано якомога швидше прийняти АСК в одноразовій навантажувальній дозі 300 мг, якщо немає підтвердженої алергічної реакції на препарат (NICE, 2010).

Фондапаринукс слід використовувати особам із нестабільною стенокардією або NSTEMI без високого ризику кровотечі, якщо вони не отримують ургентної КАГ (NICE, 2020). НФГ із корегуванням дози під контролем функції згортання крові необхідно розглянути як альтернативу фондапаринуксу в пацієнтів із нестабільною стенокардією або NSTEMI та значним порушенням функції нирок (рівень сироваткового креатиніну становить >265 мкмоль/л) (NICE, 2010).

Клінічне рішення при виборі антитромбінової терапії та дозування має бути ретельно зваженим у хворих на нестабільну стенокардію чи NSTEMI з високим ризиком кровотеч, пов'язаних із будь-якою з цих ознак (NICE, 2010):

- похилий вік;
- відомі кровотечі;
- порушення функції нирок;
- низька вага.

ПАТТ не рекомендовано особам із болем за грудиною до встановлення діагнозу нестабільної стенокардії або NSTEMI (NICE, 2020).

Оцінка ризику

Щойно буде встановлений діагноз нестабільної стенокардії чи NSTEMI та призначено АСК й антитромбінову терапію, необхідно оцінити індивідуальний ризик майбутніх серцево-судинних (СС) ускладнень. Для цього використовують спеціальну систему оцінки, яка дозволяє прогнозувати 6-місячний ризик смертності, наприклад Глобальний реєстр гострих коронарних подій (GRACE) (NICE, 2010).

Оцінка ризику передбачає (NICE, 2010):

- вивчення повного клінічного анамнезу, включно з віком, перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) та попереднім ЧКВ або аортокоронарним шунтуванням (АКШ);
- медичний огляд: вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень тощо;

- ЕКГ у 12 відведеннях у спокої, особливо для виявлення динамічних або нестабільних патернів, що вказують на ішемію міокарда;
- аналізи крові (рівень тропоніну I або T, креатиніну, глюкози та гемоглобіну).

Отримані дані необхідно занести до медичної картки хворого (*NICE, 2010*). Ці результати слід використовувати при прийнятті клінічних рішень і врівноважувати користь від лікування та ризику, пов'язані з несприятливими явищами, на основі проведеної оцінки (*NICE, 2010*). Показники прогнозованого 6-місячного ризику смертності стануть у пригоді для класифікації ризику майбутніх СС-подій (табл. 1) (*NICE, 2010*). Категорії ризику наведені відповідно до бази даних Національного аудиторського проєкту ішемії міокарда (MINAP).

Виконання КАГ із подальшим ЧКВ

Особам із нестабільною стенокардією або NSTEMI, клінічний стан яких нестабільний, рекомендовано провести ургентну КАГ (*NICE, 2020*). Варто розглянути можливість КАГ (із подальшим ЧКВ за наявності показань) протягом 72 год після першої госпіталізації у пацієнтів із нестабільною стенокардією чи NSTEMI та проміжним або високим ризиком розвитку СС-подій (прогнозованим 6-місячним ризиком смертності $>3\%$), у котрих немає протипоказань для виконання КАГ, як-от активна кровотеча або супутня патологія.

Переваги та ризики раннього інвазивного лікування порівняно з консервативним зазначені у таблиці 2 (*NICE, 2020*).

Можливість проведення КАГ (із подальшим ЧКВ за наявності показань) доцільно розглянути у хворих на нестабільну стенокардію або NSTEMI, яких спершу оцінюють як тих, що мають низький ризик СС-ускладнень (прогнозований 6-місячний ризик смертності $\leq 3\%$), якщо згодом виникла ішемія (*NICE, 2020*). Слід враховувати той факт, що у деяких молодих осіб із низьким ризиком смерті через шість місяців імовірність розвитку СС-подій досі лишатиметься високою, та вони можуть отримати користь від ранньої КАГ (*NICE, 2020*).

Пацієнтам із нестабільною стенокардією або NSTEMI, які перенесли ЧКВ, рекомендоване системне застосування НФГ незалежно від того, чи отримували вони фондапаринукс.

Особам із нестабільною стенокардією або NSTEMI, яким проводять КАГ, рекомендовано (*NICE, 2020*):

1. Використання прасугрелу або тікагрелору як частини ПАТТ з АСК за відсутності окремих показань для продовження пероральної антикоагулянтної терапії; прасугрел можна застосовувати у підтримувальній дозі лише після визначення анатомії коронарних артерій та призначення ЧКВ. В осіб віком ≥ 75 років слід зважити, чи не перевищує ризик кровотечі, пов'язаний із лікуванням прасугрелом, його ефективність.
2. Призначення клопідогрелу у складі ПАТТ з АСК за наявності окремих показань для продовження пероральної антикоагулянтної терапії.

Якщо особам із нестабільною стенокардією або NSTEMI, яким проводять реваскуляризацію за допомогою ЧКВ, показане стентування, доцільно розглянути застосування елютинг-стенту (*NICE, 2020*).

Терапія за відсутності показань для проведення ЧКВ

Необхідно розглянути можливість консервативного лікування без ранньої КАГ у пацієнтів із нестабільною стенокардією або NSTEMI, які мають низький ризик розвитку СС-подій (прогнозований 6-місячний ризик смертності $\leq 3\%$) (*NICE, 2020*). Використання тікагрелору як частини ПАТТ з АСК може виявитися доцільним у даній когорті хворих без високого ризику кровотечі, якщо показання для проведення ЧКВ відсутні (*NICE, 2020*).

В осіб із нестабільною стенокардією чи NSTEMI та високим ризиком кровотечі, в яких немає показань для виконання ЧКВ, рекомендоване лікування клопидогрелом у межах ПАТТ з АСК або АСК окремо (NICE, 2020).

Рекомендації щодо вибору стратегій лікування

Пацієнти із нестабільною стенокардією або NSTEMI мають бути обізнані щодо переваг та ризиків пропонованого лікування, щоб зробити обґрунтований вибір. Інформація повинна відповідати індивідуальному ризику щодо майбутніх СС-подій та супутніх захворювань (NICE, 2020).

Під час консультування хворих цієї категорії щодо визначення стратегії реваскуляризації (ЧКВ або АКШ) слід враховувати дані КАГ, коморбідні стани, а також користь та ризики, пов'язані з кожним втручанням (NICE, 2010). Якщо роль реваскуляризації або стратегія процедури незрозуміла, має бути прийняте спільне клінічне рішення із залученням пацієнта, інтервенційного кардіолога, кардіохірурга та інших фахівців (NICE, 2010).

КОНТРОЛЬ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГКС

Лікування гіперглікемії у стаціонарних хворих протягом 48 год після ГКС

В осіб, госпіталізованих із приводу ГКС, контроль гіперглікемії слід здійснювати шляхом підтримання рівня глюкози у крові $<11,0$ ммоль/л, уникаючи гіпоглікемії. Насамперед необхідно розглянути можливість застосування інфузії інсуліну з корегуванням дози та регулярним контролем концентрації глюкози у крові (NICE, 2011). У хворих, які потрапили до лікарні з приводу ГКС, рутинна інтенсивна інсулінотерапія (внутрішньовенна інфузія інсуліну та глюкози з/без калію) не рекомендована для контролю гіперглікемії (рівень глюкози $>11,0$ ммоль/л), якщо немає клінічних показань (NICE, 2011).

Виявлення осіб із гіперглікемією після ГКС за наявності високого ризику цукрового діабету

В усіх пацієнтів із гіперглікемією після перенесеного ГКС потрібно визначити рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) перед випискою та глюкози крові натще не раніше ніж через чотири дні після розвитку ГКС. Ці тести не повинні затримувати виписку з лікарні (NICE, 2011). Не рекомендовано проводити регулярне пероральне тестування на толерантність до глюкози в осіб із гіперглікемією після ГКС та без встановленого цукрового діабету, якщо показники HbA_{1c} і глюкози крові натще у межах норми (NICE, 2011).

Рекомендації та постійний контроль осіб із гіперглікемією після ГКС та без ЦД

Пацієнтам із гіперглікемією, які перенесли ГКС та не мають встановленого ЦД, слід надати такі рекомендації щодо модифікації способу життя (NICE, 2011): дотримуватися здорового харчування, підтримувати належну фізичну активність, контролювати вагу, відмовитися від куріння, не зловживати алкоголем. Особам, які мали гіперглікемію після ГКС без встановленого ЦД, варто повідомити, що вони мають підвищений ризик розвитку ЦД 2-го типу.

Табл. 1. Класифікація ризику майбутніх СС-подій	
Прогнозований 6-місячний ризик смертності	Ризик майбутніх СС-подій
$\leq 1,5\%$	Найнижчий
Від $>1,5$ до 3%	Низький
Від >3 до 6%	Проміжний
Від >6 до 9%	Високий
$>9\%$	Найвищий

Також їм слід проконсультуватися з лікарем за наявності таких симптомів, як часте сечовипускання, надмірна спрага, втрата ваги, слабкість. Такі пацієнти повинні проходити тестування із приводу ЦД, а також моніторинг рівня $\text{HbA}_{1\text{C}}$ та глюкози крові натще принаймні щороку (NICE, 2011).

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ У МЕЖАХ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

Пацієнтам після лікування із приводу ІМ рекомендовані такі терапевтичні заходи у межах вторинної профілактики, як (NICE, 2020):

- застосування інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ);
- ПАТТ (АСК + інший антиагрегант), якщо немає окремих показань для проведення антикоагулянтної терапії;
- призначення β -адреноміметиків;
- статинотерапія.

Хворий, який переніс ІМ, повинен мати чіткий план лікування та бути детально поінформований щодо подальшого титрування ліків, моніторингу артеріального тиску та функції нирок (NICE, 2013). Також у таких пацієнтів слід оцінювати ризик кровотечі при повторних оглядах (NICE, 2013).

Інгібітори АПФ

Особам після гострого ІМ, щойно вони стали гемодинамічно стабільними, рекомендовано продовжувати приймати іАПФ без обмеження в часі (NICE, 2013). Поки хворий перебуває в лікарні, дозу іАПФ потрібно збільшувати з короткими інтервалами (наприклад, кожні 12-24 год) до максимально переносимої або досягнення цільової. Якщо до виписки з лікарні неможливо завершити титрування, це слід зробити протягом 4-6 тижнів після неї (NICE, 2013). Хворим, які перенесли ІМ, комбіноване використання іАПФ та блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА) не рекомендоване, якщо немає інших причин призначити таке лікування (NICE, 2013). За непереносимості іАПФ у таких пацієнтів варто розглянути застосування БРА (NICE, 2013).

Перш ніж розпочинати терапію іАПФ або БРА, у хворих необхідно перевірити функцію нирок, рівень електролітів у сироватці крові й артеріальний тиск, зокрема повторно протягом 1-2 тижнів після початку лікування. Потрібен моніторинг стану пацієнтів у міру титрування дози вгору до досягнення максимально переносимої або цільової, а потім принаймні щороку. Ретельніший нагляд може знадобитися за особами з підвищеним ризиком погіршення функції нирок. Пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (СН) слід контролювати згідно з відповідними рекомендаціями NICE (NICE, 2007).

Хворим, які перенесли ІМ більш ніж 12 місяців тому, рекомендоване лікування іАПФ. Дозу слід титрувати до максимально переносимої або цільової (протягом 4-6 тижнів) і продовжувати необмежений час (NICE, 2013). За непереносимості у таких пацієнтів варто розглянути застосування БРА замість іАПФ (NICE, 2013).

Антитромбоцитарна терапія

Усім пацієнтам після перенесеного ІМ рекомендовано використовувати АСК та продовжувати необмежений час, за виключенням випадків непереносимості препарату або відсутності показань для проведення антикоагулянтної терапії (NICE, 2013). В осіб, які перенесли ІМ більш як 12 місяців тому, доцільно розглянути приймання АСК і продовжувати без обмеження в часі (NICE, 2013). Також необхідно і далі застосовувати ПАТТ протягом 12 місяців після ІМ, якщо немає протипоказань (NICE, 2020). У хворих із перенесеним ІМ, що мають гіперчутливість до АСК, монотерапія клопидогрелом може бути альтернативним варіантом лікування (NICE, 2007).

У пацієнтів із диспепсією в анамнезі слід розглянути терапію згідно з рекомендаціями NICE щодо гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та диспепсії у дорослих (NICE, 2013). Після відповідного лікування у хворих із виразковими кровотечами в анамнезі, спричиненими АСК, у разі нормалізації стану та негативного результату на *Helicobacter pylori* доцільною може виявитися терапія за вищевказаними рекомендаціями (NICE, 2013).

Слід рекомендувати клопідогрель замість АСК згідно з відповідними рекомендаціями NICE особам з іншими супутніми судинними захворюваннями, а також які перенесли ІМ і припинили ПАТТ або перенесли ІМ більш ніж 12 місяців тому (NICE, 2013).

Антитромбоцитарна терапія за наявності окремих показань для застосування антикоагулянтів

Для пацієнтів, яким окремо показане призначення антикоагулянтної терапії, при виборі тривалості й типу антитромбоцитарного лікування (моно- чи подвійне) впродовж 12 місяців після ГКС необхідно враховувати ймовірність кровотечі, тромбоемболічний, СС-ризик, впадобання пацієнта. Слід мати на увазі, що оптимальну тривалість застосування АСК не встановлено, до того ж довгострокове продовження приймання АСК, клопідогрелю та пероральних антикоагулянтів (потрійна терапія) значно збільшує ймовірність кровотечі (NICE, 2020).

Табл. 2. Переваги та ризики раннього інвазивного лікування (КАГ із ЧКВ за потреби) порівняно з консервативним у пацієнтів із нестабільною стенокардією або NSTEMI

Переваги, ризики, інші фактори	КАГ та можливе ЧКВ протягом 72 год	Консервативне лікування з подальшою КАГ, якщо клінічні події зберігаються або виникають нові
Переваги	Зменшення смертності з будь-яких причин через 6-12 місяців та 2 роки, а також від СС-ускладнень на 1-му і 2-му роках Зниження частоти ІМ через 30 днів, 6-12 місяців та 2 роки Зниження частоти інсульту через 1 рік, особливо у хворих із високим ризиком майбутніх несприятливих подій Зниження частоти повторних госпіталізацій та стенокардії, що важко піддається лікуванню у середньостроковій перспективі, особливо у пацієнтів із високим ризиком майбутніх несприятливих явищ Психологічні переваги: хворі не переживають із приводу відтермінування КАГ	Уникати безпосередніх ризиків інвазивного лікування, що включають: • смерть протягом 4 місяців, що пов'язана із процедурою з приводу інших причин, окрім ІМ • ІМ, асоційований із втручанням • великі кровотечі у лікарні та впродовж 2 років після процедури Це особливо актуально для осіб із низьким ризиком майбутніх несприятливих подій Психологічні переваги: хворі не переживають із приводу проведення інвазивного втручання
Ризики	Підвищений ризик смерті протягом перших 4 місяців, особливо в осіб із низьким ризиком майбутніх несприятливих явищ Ризик ІМ, пов'язаного із процедурою Підвищений ризик великих кровотеч під час першої госпіталізації, через 30 днів та 2 роки Екстрене лікування залишає мало часу для спільного прийняття рішень	Підвищений ризик ІМ через 6 місяців Підвищений ризик інсульту через 1 рік, особливо у пацієнтів зі значною ймовірністю майбутніх несприятливих подій Психологічні фактори: хворі можуть хвилюватися через затримання КАГ
Інші фактори	Нещодавні досягнення в області ЧКВ можуть збільшити ранню користь, особливо зменшити кровотечу КАГ протягом 72 год забезпечує швидке настання ефекту, а також час для встановлення правильного діагнозу, виявлення інших клінічних станів та лікування симптомів	—

Особам, які вже отримують антикоагулянтну терапію та перенесли процедуру ЧКВ, необхідно продовжувати приймати антикоагулянти та клопідогрель до 12 місяців. Якщо пацієнт застосовує пероральний антикоагулянт прямої дії, дозу слід відрегулювати відповідно до ризику розвитку кровотечі, тромбоемболії та СС-подій (*NICE, 2020*). Хворим після перенесеного ЧКВ із новим показанням щодо проведення антикоагулянтної терапії рекомендовано використовувати клопідогрель (замість прасугрелу або тікагрелору) строком на 12 місяців та пероральний антикоагулянт відповідно до тромбоемболічного, СС-ризiku та індивідуальних вподобань (*NICE, 2020*).

У пацієнтів, які вже отримують антикоагулянтну терапію або мають нові показання, але не перенесли ЧКВ (або АКШ), не варто припиняти лікування, а за відсутності високого ризику кровотечі розглянути можливість продовження застосування АСК (або клопідогрелю за наявності протипоказань щодо АСК) терміном до 12 місяців (*NICE, 2020*).

Не рекомендовано приймати прасугрел або тікагрелор у поєднанні з антикоагулянтом, який використовують за наявності окремого показання для антикоагуляції (*NICE, 2020*). В осіб, яким показане проведення антикоагулянтної терапії через 12 місяців після ІМ, з огляду на необхідність продовжувати використання антиагрегантів, слід враховувати такі фактори, як показання для антикоагуляції, ризик кровотеч, тромбоемболії, СС-ускладнень, вподобання хворого людини (*NICE, 2013*).

Бета-блокатори

Якщо пацієнти після ІМ є гемодинамічно стабільними, рекомендовано якомога швидше призначити їм β-блокатори (*NICE, 2013*). Схема титрування препаратів до максимально переносимої або цільової дози має бути зазначена у документах при виписці хворого з лікарні (*NICE, 2013*). Необхідно розглянути можливість продовження приймання β-блокаторів протягом 12 місяців після ІМ в осіб без зниженої фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) (*NICE, 2020*).

Із хворими без зниженої ФВ ЛШ доцільно обговорити потенційні переваги та ризики припинення або продовження застосування β-блокаторів через 12 місяців після ІМ, зокрема (*NICE, 2020*):

- відсутність доказів щодо відносної користі та шкоди від продовження лікування через 12 місяців;
- наявність несприятливих ефектів.

Пацієнтам зі зниженою ФВ ЛШ рекомендовано продовжувати приймати β-блокатори необмежений час (*NICE, 2013*). Всім хворим, які перенесли ІМ більш ніж 12 місяців тому, зі зниженою ФВ ЛШ, доцільно призначити β-блокатори незалежно від того, чи мають вони якісь симптоми. В осіб із СН та зниженою ФВ ЛШ обов'язкове проведення моніторингу стану відповідно до рекомендацій NICE щодо терапії хронічної СН у дорослих (*NICE, 2013*).

Для хворих без зниженої ФВ ЛШ або СН, які перенесли ІМ понад 12 місяців тому, лікування β-блокаторами не рекомендоване, якщо тільки немає додаткових клінічних показань для їх застосування (*NICE, 2013*).

Блокатори кальцієвих каналів

Не рекомендовано використовувати блокатори кальцієвих каналів (БКК) на регулярній основі для зниження СС-ризiku після ІМ (*NICE, 2007*). Якщо β-блокатори протипоказані або їх потрібно відмінити, дилтіазем чи верапаміл можуть бути розглянуті для вторинної профілактики в осіб без застійних явищ у легенях або зниженої ФВ ЛШ (*NICE, 2007*).

Пацієнтам після ІМ у стабільному стані БКК можна застосовувати для лікування гіпертонії та/або стенокардії. Для осіб із СН зі зниженою ФВ ЛШ необхідно призначити амлодипін та уникати використання верапамілу, дилтіазему й дигідропіридинових препаратів короткої дії відповідно до рекомендацій NICE щодо терапії хронічної СН у дорослих (NICE, 2020).

Активатори калієвих каналів

Не рекомендовано призначати нікорандил для зниження ризику розвитку СС-ускладнень після ІМ (NICE, 2007).

Антагоністи альдостерону при СН та зниженій ФВ ЛШ

У пацієнтів, які перенесли гострий ІМ, мають симптоми та/або ознаки СН і знижену ФВ ЛШ, слід розпочати лікування антагоністом альдостеронових рецепторів, затвердженим для лікування після ІМ, протягом 3-14 днів після епізоду, а також бажано після терапії іАПФ (NICE, 2007). Особам, які нещодавно перенесли гострий ІМ та мають СН і знижену ФВ ЛШ, але вже отримують антагоніст альдостеронових рецепторів із приводу супутніх захворювань (наприклад, хронічної СН), слід продовжувати терапію або ж розглянути альтернативний препарат, затверджений для лікування хворих після ІМ (NICE, 2007).

Для осіб із підтвердженим раніше ІМ та СН зі зниженою ФВ ЛШ лікування антагоністом альдостеронових рецепторів має відповідати рекомендаціям NICE щодо терапії хронічної СН у дорослих (NICE, 2007). Окрім того, необхідний моніторинг функції нирок та рівня калію у сироватці крові до й під час терапії. Якщо наявна виразна гіперкаліємія, варто зменшити дозу вдвічі або припинити приймання препарату (NICE, 2007).

Статини та інші гіполіпідемічні засоби

Застосування статинотерапії рекомендоване дорослим пацієнтам із клінічними ознаками кардіоваскулярних захворювань згідно з відповідними рекомендаціями NICE (NICE, 2007).

Коронарна реваскуляризація після ІМ

Усім хворим після ІМ, яким не проводили коронарної реваскуляризації, рекомендоване кардіологічне обстеження, аби прийняти рішення стосовно необхідності даної процедури. При цьому слід враховувати наявність супутніх патологій у пацієнта (NICE, 2020).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.nice.org.uk

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином¹
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином¹

КРИКІС (інші назви): таблетки, жорсткі капсулово-оральні препарати. **Білий** (1 таблетка у blister, 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950, 2000, 2050, 2100, 2150, 2200, 2250, 2300, 2350, 2400, 2450, 2500, 2550, 2600, 2650, 2700, 2750, 2800, 2850, 2900, 2950, 3000, 3050, 3100, 3150, 3200, 3250, 3300, 3350, 3400, 3450, 3500, 3550, 3600, 3650, 3700, 3750, 3800, 3850, 3900, 3950, 4000, 4050, 4100, 4150, 4200, 4250, 4300, 4350, 4400, 4450, 4500, 4550, 4600, 4650, 4700, 4750, 4800, 4850, 4900, 4950, 5000, 5050, 5100, 5150, 5200, 5250, 5300, 5350, 5400, 5450, 5500, 5550, 5600, 5650, 5700, 5750, 5800, 5850, 5900, 5950, 6000, 6050, 6100, 6150, 6200, 6250, 6300, 6350, 6400, 6450, 6500, 6550, 6600, 6650, 6700, 6750, 6800, 6850, 6900, 6950, 7000, 7050, 7100, 7150, 7200, 7250, 7300, 7350, 7400, 7450, 7500, 7550, 7600, 7650, 7700, 7750, 7800, 7850, 7900, 7950, 8000, 8050, 8100, 8150, 8200, 8250, 8300, 8350, 8400, 8450, 8500, 8550, 8600, 8650, 8700, 8750, 8800, 8850, 8900, 8950, 9000, 9050, 9100, 9150, 9200, 9250, 9300, 9350, 9400, 9450, 9500, 9550, 9600, 9650, 9700, 9750, 9800, 9850, 9900, 9950, 10000, 10050, 10100, 10150, 10200, 10250, 10300, 10350, 10400, 10450, 10500, 10550, 10600, 10650, 10700, 10750, 10800, 10850, 10900, 10950, 11000, 11050, 11100, 11150, 11200, 11250, 11300, 11350, 11400, 11450, 11500, 11550, 11600, 11650, 11700, 11750, 11800, 11850, 11900, 11950, 12000, 12050, 12100, 12150, 12200, 12250, 12300, 12350, 12400, 12450, 12500, 12550, 12600, 12650, 12700, 12750, 12800, 12850, 12900, 12950, 13000, 13050, 13100, 13150, 13200, 13250, 13300, 13350, 13400, 13450, 13500, 13550, 13600, 13650, 13700, 13750, 13800, 13850, 13900, 13950, 14000, 14050, 14100, 14150, 14200, 14250, 14300, 14350, 14400, 14450, 14500, 14550, 14600, 14650, 14700, 14750, 14800, 14850, 14900, 14950, 15000, 15050, 15100, 15150, 15200, 15250, 15300, 15350, 15400, 15450, 15500, 15550, 15600, 15650, 15700, 15750, 15800, 15850, 15900, 15950, 16000, 16050, 16100, 16150, 16200, 16250, 16300, 16350, 16400, 16450, 16500, 16550, 16600, 16650, 16700, 16750, 16800, 16850, 16900, 16950, 17000, 17050, 17100, 17150, 17200, 17250, 17300, 17350, 17400, 17450, 17500, 17550, 17600, 17650, 17700, 17750, 17800, 17850, 17900, 17950, 18000, 18050, 18100, 18150, 18200, 18250, 18300, 18350, 18400, 18450, 18500, 18550, 18600, 18650, 18700, 18750, 18800, 18850, 18900, 18950, 19000, 19050, 19100, 19150, 19200, 19250, 19300, 19350, 19400, 19450, 19500, 19550, 19600, 19650, 19700, 19750, 19800, 19850, 19900, 19950, 20000, 20050, 20100, 20150, 20200, 20250, 20300, 20350, 20400, 20450, 20500, 20550, 20600, 20650, 20700, 20750, 20800, 20850, 20900, 20950, 21000, 21050, 21100, 21150, 21200, 21250, 21300, 21350, 21400, 21450, 21500, 21550, 21600, 21650, 21700, 21750, 21800, 21850, 21900, 21950, 22000, 22050, 22100, 22150, 22200, 22250, 22300, 22350, 22400, 22450, 22500, 22550, 22600, 22650, 22700, 22750, 22800, 22850, 22900, 22950, 23000, 23050, 23100, 23150, 23200, 23250, 23300, 23350, 23400, 23450, 23500, 23550, 23600, 23650, 23700, 23750, 23800, 23850, 23900, 23950, 24000, 24050, 24100, 24150, 24200, 24250, 24300, 24350, 24400, 24450, 24500, 24550, 24600, 24650, 24700, 24750, 24800, 24850, 24900, 24950, 25000, 25050, 25100, 25150, 25200, 25250, 25300, 25350, 25400, 25450, 25500, 25550, 25600, 25650, 25700, 25750, 25800, 25850, 25900, 25950, 26000, 26050, 26100, 26150, 26200, 26250, 26300, 26350, 26400, 26450, 26500, 26550, 26600, 26650, 26700, 26750, 26800, 26850, 26900, 26950, 27000, 27050, 27100, 27150, 27200, 27250, 27300, 27350, 27400, 27450, 27500, 27550, 27600, 27650, 27700, 27750, 27800, 27850, 27900, 27950, 28000, 28050, 28100, 28150, 28200, 28250, 28300, 28350, 28400, 28450, 28500, 28550, 28600, 28650, 28700, 28750, 28800, 28850, 28900, 28950, 29000, 29050, 29100, 29150, 29200, 29250, 29300, 29350, 29400, 29450, 29500, 29550, 29600, 29650, 29700, 29750, 29800, 29850, 29900, 29950, 30000, 30050,



Фібриляція передсердь: діагностика та лікування

Фібриляція передсердь (ФП) є однією з найпоширеніших аритмій, що суттєво знижує якість життя хворих та пов'язана з високою частотою летальних випадків. Цьогоріч Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE) розробив рекомендації з діагностики й лікування ФП у дорослих пацієнтів. Документ покликаний допомогти у забезпеченні найкращого догляду й терапії осіб із ФП, включно з оцінкою та контролем ризику розвитку інсульту і кровотечі, залежно від індивідуальних особливостей, потреб та уподобань хворих. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даних рекомендацій.

ДІАГНОСТИКА

У разі підозри на наявність ФП необхідно виконати пальпацію пульсу вручну, щоб оцінити наявність нерегулярного серцевого ритму, якщо є такі симптоми (NICE, 2006):

- задишка;
- серцебиття;
- непритомність або запаморочення;
- дискомфорт у грудях;
- інсульт або транзиторна ішемічна атака.

Якщо в осіб із підозрою на ФП з/без симптомів виявлено нерегулярний пульс, слід виконати електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях для підтвердження діагнозу (NICE, 2021). У разі підозри на наявність пароксизмальної ФП, не виявленої за допомогою ЕКГ у 12 відведеннях, за безсимптомних епізодів або інтервалу між симптомами менш ніж 24 год, доцільним є цілодобовий амбулаторний ЕКГ-моніторинг. Якщо інтервал між симптомами становить більш як 24 год, необхідно використовувати амбулаторний ЕКГ-монітор, реєстратор подій або іншу технологію ЕКГ протягом періоду, що потрібний для виявлення ФП (NICE, 2021).

ОЦІНКА РИЗИКУ ІНСУЛЬТУ ТА КРОВОТЕЧІ

Ризик інсульту

Для визначення ймовірності інсульту слід застосовувати шкалу оцінки ризику інсульту та системної тромбоемболії в пацієнтів із ФП (CHA2DS2-VASc) за наявності будь-якої з наведених причин: симптоматична чи безсимптомна пароксизмальна, персистентна або стійка ФП; тріпотіння передсердь; стійкий ризик рецидиву аритмії після кардіоверсії для відновлення синусового ритму або катетерної абляції (NICE, 2021).

Ризик кровотечі

Потрібно визначити ймовірність виникнення кровотечі при розгляді можливості початкового призначення антикоагулянтів у пацієнтів із ФП та обстеженні хворих, які вже їх приймають. Для оцінки ризику кровотечі доцільно використовувати шкалу ORBIT, оскільки вона має вищу точність прогнозування абсолютного ризику кровотечі, ніж інші інструменти.

Точне визначення ймовірності кровотечі необхідне для спільного прийняття терапевтичних рішень, збільшення довіри пацієнтів і готовності приймати призначені ліки за низького ризику, а також для спонукання обговорення потреби у зниженні ризику, коли він високий.

Хоча ORBIT є найкращим методом, можливо, доведеться використовувати інші інструменти для оцінки ймовірності кровотечі, поки він не буде впроваджений у клінічну практику та електронні системи охорони здоров'я (NICE, 2021).

У хворих на ФП слід провести моніторинг та запропонувати їм підтримку для зміни факторів ризику кровотечі, як-то (NICE, 2021):

1. Неконтрольована артеріальна гіпертензія.
2. Поганий контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К (АВК).
3. Супутнє лікування, включно з антиагрегантами, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та нестероїдними протизапальними препаратами.
4. Зловживання алкоголем.
5. Зворотні причини анемії.

Із пацієнтами необхідно обговорити результати оцінки ризику інсульту та кровотечі, беручи до уваги їхні індивідуальні характеристики, наприклад коморбідні захворювання та уподобання (NICE, 2021).

ОЦІНКА ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ

В осіб із ФП, для яких дані вихідної ехокардіографії (ЕхоКГ) важливі для довгострокового лікування, необхідно виконати трансторакальну ЕхоКГ. Окрім того, ця процедура потрібна для пацієнтів, у котрих розглядається доцільність застосування стратегії контролю ритму, що включає кардіоверсію (електричну або фармакологічну). На додаток, трансторакальну ЕхоКГ слід проводити у хворих на ФП із високим ризиком або підозрою на наявність основного структурного або функціонального захворювання серця, як-то серцева недостатність (СН) або серцевий шум, що впливає на їхнє подальше лікування (наприклад, вибір антиаритмічного препарату). Також трансторакальна ЕхоКГ потрібна з метою уточнення стратифікації ризику для призначення антитромботичної терапії (NICE, 2014).

Не слід виконувати трансторакальну ЕхоКГ у плановому порядку виключно з метою подальшої стратифікації ризику інсульту в осіб із ФП, для яких необхідність початку антикоагулянтної терапії вже узгоджено за відповідними клінічними критеріями (NICE, 2014).

Трансезофагеальну ЕхоКГ необхідно проводити у хворих на ФП, якщо (NICE, 2006):

- на трансторакальній ЕхоКГ виявлені аномалії (наприклад, клапанна хвороба серця), що потребують додаткового обстеження;
- проведення трансторакальної ЕхоКГ є технічно складним та/або має сумнівну якість, а також за потреби у виключенні аномалій серця;
- розглядається доцільність кардіоверсії під контролем трансезофагеальної ЕхоКГ.

ПРОФІЛАКТИКА ІНСУЛЬТУ

Антикоагулянтна терапія

При обговоренні переваг та ризиків антикоагулянтної терапії доцільно брати до уваги профіль ризику та особисті уподобання хворого. Зокрема, пацієнтові слід повідомити, що у більшості випадків користь від застосування антикоагулянтів перевищує ризик кровотечі. Для осіб із підвищеним ризиком кровотечі переваги антикоагулянтної терапії не завжди є більшими за ймовірність кровотечі. Тому в таких хворих важливе проведення ретельного клініко-лабораторного моніторингу (NICE, 2021).

При виборі чи оптимізації антикоагулянтної терапії необхідно обговорити з пацієнтом переваги й ризики, пов'язані з використанням різних ліків, та прийняти спільне рішення щодо лікування.

Варто враховувати будь-які протипоказання для кожного препарату й дотримуватися положень Британського національного формуляру (BNF) та рекомендацій Агентства з контролю обігу ліків та медичних товарів Великої Британії (MHRA) щодо пероральних антикоагулянтів прямої дії, зокрема дозування в осіб із ФП та нирковою недостатністю, засобів зворотної дії та фармакологічного моніторингу (*NICE, 2021*).

Пероральні антикоагулянти прямої дії рекомендовані пацієнтам із ФП, що мають показник $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$, враховуючи ризик кровотечі. Апіксабан, дабігатран, едоксабан та ривароксабан є потенційними стратегіями антикоагулянтної терапії відповідно до критеріїв *NICE* (2021). Слід розглянути можливість призначення пероральних антикоагулянтів прямої дії для чоловіків із ФП та балом 1 за $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ з огляду на ймовірність кровотечі. Апіксабан, дабігатран, едоксабан та ривароксабан є препаратами вибору (*NICE, 2021*).

Якщо пероральні антикоагулянти прямої дії протипоказані, погано переносяться або не підходять для хворих на ФП, рекомендовані АВК (*NICE, 2021*). Дорослим із ФП у стабільному стані, які вже приймають АВК, варто продовжувати їх приймати. Також слід обговорити із хворим можливість зміни лікування за потреби, беручи до уваги час перебування значень МНВ у терапевтичному діапазоні (TTR) (*NICE, 2021*).

Антикоагулянтна терапія для профілактики інсульту не рекомендована особам віком до 65 років із ФП та без інших факторів ризику, крім статі (дуже низький ризик інсульту при оцінці за $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 0 для чоловіків і 1 для жінок) (*NICE, 2021*). Не слід відмовляти пацієнтам у призначенні антикоагулянтів виключно через вік або індивідуальний ризик падінь (*NICE, 2021*).

Контроль антикоагулянтної терапії з використанням АВК

Необхідно розраховувати TTR пацієнта при кожному візиті до лікаря. При обчисленні TTR слід (*NICE, 2014*):

- використовувати перевірений спосіб вимірювання, як-то метод Розендаля;
- виключити вимірювання, здійснені протягом перших шести тижнів лікування;
- розрахувати TTR упродовж періоду підтримання дози на постійному рівні щонайменше шість місяців.

У хворих на ФП доцільно повторно оцінити ефективність та безпеку антикоагулянтної терапії у разі недостатньо контрольованих показників гемостазу за наявності будь-якої з наведених ознак: два значення МНВ <5 або одне >8 за останні шість місяців; два значення МНВ $<1,5$ за останні шість місяців; $\text{TTR} <65\%$ (*NICE, 2014*). При повторному оцінюванні ефективності та безпеки антикоагуляції слід звернути увагу на такі чинники, що можуть призводити до погіршення контролю антикоагулянтного ефекту, як когнітивні функції пацієнта, дотримання призначеної терапії, супутні захворювання, медикаментозні взаємодії, фактори способу життя, зокрема режим харчування та вживання алкоголю (*NICE, 2014*). Якщо контроль антикоагулянтної терапії неможливо покращити, варто оцінити переваги та ризики альтернативних стратегій профілактики інсульту та обговорити це із хворим (*NICE, 2014*).

Оцінка стану пацієнтів із ФП

У хворих, які не приймають антикоагулянти, слід переглянути ризик інсульту при досягненні 65 років або незалежно від віку за наявності щонайменше одного захворювання, як-то (*NICE, 2014*):

- цукровий діабет;
- СН;
- захворювання периферичних артерій;
- ішемічна хвороба серця;
- інсульт, транзиторна ішемічна атака або системна тромбоемболія.

У пацієнтів, які не отримують антикоагулянтну терапію через імовірність кровотечі чи інші фактори, слід щорічно переглядати ризик інсульту та кровотечі з документуванням даних (NICE, 2014).

В осіб, які приймають антикоагулянти, варто щонайменше раз на рік переглядати потребу в застосуванні такого лікування та ефект препаратів (беручи до уваги рекомендації MHRA щодо впливу пероральних антикоагулянтів прямої дії, ризик кровотечі та необхідність моніторингу функції нирок у пацієнтів із нирковою недостатністю) або частіше, якщо виникають клінічно значущі події, що впливають на систему гемостазу чи ризик кровотечі (NICE, 2014).

Оклюдія вушка лівого передсердя

Якщо антикоагулянтна терапія протипоказана або погано переноситься, слід розглянути можливість оклюзії вушка лівого передсердя, обговоривши з пацієнтом пов'язані з нею переваги та ризики. Не варто рекомендувати хворому цю процедуру як альтернативу антикоагуляції, якщо остання не протипоказана чи добре переноситься (NICE, 2014).

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ І РИТМУ

Контроль частоти серцевих скорочень

Контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) рекомендований як стратегія першого вибору при лікуванні ФП, за винятком осіб, в яких (NICE, 2014):

- ФП має зворотні причини розвитку;
- вважається, що СН насамперед викликана появою ФП;
- вперше зафіксовано ФП;
- виявлено тріпотіння передсердь із можливістю застосування абляції з метою відновлення синусового ритму;
- стратегія контролю ритму є доцільнішою на основі клінічної оцінки.

Особам із ФП в межах початкової монотерапії для контролю ЧСС слід призначити стандартний β -блокатор (не соталол) або блокатор кальцієвих каналів (БКК), що впливає на швидкість проведення імпульсів (дилтіазем чи верапаміл), за відсутності протипоказань. Слід вибирати препарат на основі клінічної симптоматики, ЧСС, коморбідних захворювань та уподобань хворого (NICE, 2021). При веденні пацієнтів із ФП та супутньою СН варто дотримуватися рекомендацій щодо застосування β -блокаторів та уникати призначення БКК відповідно до настанов NICE щодо хронічної СН (NICE, 2021).

Монотерапію дигоксином для початкового контролю ЧСС доцільно розглядати в осіб із не-пароксизмальною ФП, якщо пацієнт має незначні фізичні навантаження чи не виконує жодних, або ж застосування інших ліків для обмеження швидкості проведення імпульсів є неможливим через супутні захворювання чи уподобання хворого (NICE, 2021). Якщо на монотерапії не вдається контролювати симптоми або вважається, що тривалі клінічні прояви викликані поганим контролем шлуночкового ритму, слід розглянути використання комбінованого лікування будь-якими двома препаратами з таких, як β -блокатор, дилтіазем, дигоксин (NICE, 2021). Аміодарон для тривалого контролю ЧСС не рекомендований (NICE, 2021).

Контроль ритму

Необхідно розглянути можливість фармакологічного та/або електричного контролю ритму у хворих на ФП, симптоми яких зберігаються після контролю ЧСС, або у котрих стратегія контролю ЧСС не була успішною (NICE, 2014).

Антиаритмічна фармакотерапія. Слід оцінити необхідність медикаментозного лікування для тривалого контролю ритму, враховуючи уподобання хворого, супутні захворювання, пов'язані з терапією ризику та ймовірність рецидиву ФП (NICE, 2014).

Пацієнтам із підтвердженими ішемічними або структурними змінами серця антиаритмічні препарати класу 1с, такі як флекаїнід або пропafenон, не рекомендовані (NICE, 2014).

Якщо необхідне медикаментозне лікування для тривалого контролю ритму, слід розглянути застосування стандартного β -блокатора (не соталолу) як препарату першої лінії за відсутності протипоказань (NICE, 2014). У разі якщо β -блокатори протипоказані або неефективні, варто оцінити можливість використання альтернативних ліків для контролю ритму, беручи до уваги супутні захворювання (NICE, 2014).

Потрібно дотримуватися порад щодо призначення дронедазону як варіанта лікування другої лінії для тривалого контролю ритму після успішної кардіоверсії при нестійкій ФП (NICE, 2014). Амiodaron можна розглядати як препарат вибору для осіб із порушеннями функції лівого шлуночка або СН (NICE, 2014).

У хворих із рідкісними пароксизмами та незначними клінічними проявами, або якщо симптоми викликані відомими провокувальними факторами (такими як алкоголь, кофеїн), слід розглянути застосування стратегії немедикаментозного лікування чи «таблетка в кишені» (коли антиаритмічні препарати приймають лише за розвитку епізоду) (NICE, 2006). У разі наявності пароксизмальної ФП можливе використання стратегії «таблетка в кишені» у пацієнтів, які (NICE, 2006):

- не мають в анамнезі дисфункції лівого шлуночка, ураження клапана або ішемічної хвороби серця;
- мають в анамнезі рідкісні симптоматичні епізоди пароксизмальної ФП;
- мають систолічний артеріальний тиск >100 мм рт. ст. і ЧСС у спокої >70 уд./хв;
- розуміють, як і коли приймати ліки.

Кардіоверсія. Пацієнтам, яким було виконано кардіоверсію із приводу ФП, що триває більш ніж 48 год, рекомендовано електричну (а не фармакологічну) кардіоверсію (NICE, 2014). Слід розглянути можливість застосування терапії амiodароном за чотири тижні до електричної кардіоверсії та протягом 12 місяців після неї для підтримки синусового ритму, а також обговорити із хворим переваги й ризики використання амiodарону (NICE, 2014).

В осіб із ФП тривалістю більш як 48 год, яким показане проведення планової кардіоверсії:

1. Кардіоверсію під контролем трансезофагеальної ЕхоКГ та звичайну кардіоверсію необхідно вважати однаково ефективними.
2. Слід розглянути стратегію кардіоверсії під контролем трансезофагеальної ЕхоКГ за наявності досвідченого медичного персоналу та відповідних умов, а також якщо показаний мінімальний період передкардіоверсії антикоагулянтами через вибір пацієнта або ризик кровотечі (NICE, 2006).

Абляція лівого передсердя

Якщо у пацієнтів із симптоматичною пароксизмальною або стійкою ФП медикаментозне лікування є невдалим, неприйнятним або не переноситься, потрібно розглянути доцільність виконання радіочастотної точкової абляції або кріобалонної чи лазерної балонної абляції, якщо радіочастотну точкову абляцію визнано як непридатну (NICE, 2021). При прийнятті рішення щодо абляції лівого передсердя варто обговорити із хворим переваги/ризиків, враховуючи його уподобання, та пояснити, що процедура не завжди є ефективною, а усунення симптомів може бути нетривалим (NICE, 2021). В осіб із симптоматичною ФП необхідно розглянути проведення хірургічної абляції лівого передсердя одночасно з іншим кардіоторакальним втручанням (NICE, 2014).

Окрім того, може бути доцільним лікування антиаритмічними препаратами протягом трьох місяців після абляції лівого передсердя для запобігання рецидиву ФП. При цьому слід брати до уваги уподобання хворого, а також потенційні переваги й ризики (NICE, 2021). Варто повторно оцінити необхідність антиаритмічної терапії через три місяці після абляції лівого передсердя (NICE, 2021).

Стратегії стимуляції та абляції

Слід розглянути можливість проведення стимуляції та абляції атріовентрикулярних вузлів у пацієнтів зі стійкою ФП та симптомами або дисфункцією лівого шлуночка, яку вважають причиною зростання частоти скорочення шлуночків. При прийнятті рішення щодо стимуляції та абляції атріовентрикулярного вузла необхідно повторно оцінити симптоми та, відповідно, потребу в абляції після кардіостимуляції, а також оптимізації призначеної фармакотерапії (NICE, 2014). Можливість проведення катетерної абляції лівого передсердя перед стимуляцією та абляцією атріовентрикулярного вузла варто розглянути в осіб із пароксизмальною ФП або СН, спричиненою нестійкою (пароксизмальною чи персистентною) ФП (NICE, 2014).

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФП

Контроль ЧСС та ритму

У пацієнтів із небезпечною для життя гемодинамічною нестабільністю, спричиненою черговим епізодом ФП, необхідно виконати екстрену електричну кардіоверсію, не зволікаючи з антикоагулянтною терапією. Для осіб із ФП без гемодинамічної нестабільності, що загрожує життю, рекомендовано (NICE, 2014):

- контроль ЧСС або ритму, якщо початок аритмії відбувся менш ніж 48 год тому;
- контроль ЧСС, якщо від початку епізоду минуло більш ніж 48 год, або час не визначено.

Хворих на ФП із декомпенсованою гострою СН має оглянути кваліфікований спеціаліст для призначення β-блокаторів; при цьому слід уникати застосування БКК (NICE, 2021).

Залежно від клінічних обставин доцільно розглянути можливість здійснення фармакологічної або електричної кардіоверсії у пацієнтів із ФП, тактика лікування яких буде пов'язана з контролем ритму. Якщо відповідно до клінічних ознак та ресурсних можливостей було обрано стратегію фармакологічної кардіоверсії в осіб із вперше зафіксованою ФП, слід розглянути можливість використання флекаїніду чи аміодарону для хворих без ознак структурних або ішемічних змін серця або аміодарону – для пацієнтів з ознаками структурного захворювання серця (NICE, 2014).

Для осіб із ФП і тривалістю аритмії більш ніж 48 год, або якщо цей час невідомий, в яких розглядається можливість застосування тактики довгострокового контролю ритму, кардіоверсію слід відкласти, доки не буде досягнуто TTR на антикоагулянтній терапії протягом принаймні трьох тижнів. У вказаний період рекомендований відповідний контроль ЧСС (NICE, 2014). Препарати магнію або БКК для здійснення фармакологічної кардіоверсії призначати недоцільно (NICE, 2014).

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИКОАГУЛЯНТІВ

У пацієнтів із новим епізодом ФП, які не отримують антикоагулянтної терапії або яким призначено антикоагулянти в субтерапевтичних дозах (NICE, 2014):

- на початку терапії за відсутності протипоказань рекомендовано застосовувати гепарин;
- продовжувати приймання гепарину, поки не буде виконано повне обстеження хворого та розпочато відповідну антитромботичну терапію на основі стратифікації ризику.

Особам із підтвердженим діагнозом ФП (менш ніж 48 год від моменту початку) доцільно призначити пероральну антикоагулянтну терапію, якщо відновлення стабільного синусового ритму є недостатньо ефективним протягом тих самих 48 год після початку ФП. Також таке лікування є необхідним за наявності факторів, що вказують на високий ризик рецидиву ФП, як-то невдала кардіоверсія, структурні зміни серця, тривала ФП (більш як 12 місяців), попередні рецидиви тощо (NICE, 2014).

У хворих із новим епізодом ФП, в яких існує невизначеність щодо точного часу його початку, слід розглянути пероральну антикоагулянтну терапію, як, зокрема, в осіб із персистентною ФП (*NICE, 2014*).

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ОСІБ ІЗ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЮ ФП

Запобігання розвитку післяопераційної ФП

У пацієнтів, які перенесли кардіоторакальні втручання, потрібно знизити ризик післяопераційної ФП, розглянувши можливість використання аміодарону, стандартного β -блокатора (не соталолу) або БКК, що переважно обмежує швидкість проведення імпульсів (як-то дилтазем чи верапаміл). Дигоксин для даної категорії хворих не рекомендований (*NICE, 2014*).

У пацієнтів, які перенесли кардіоторакальні втручання і вже отримують β -блокатори, варто продовжувати призначене лікування за відсутності розвитку проявів, які слугують протипоказаннями (наприклад післяопераційної брадикардії або гіпотензії) (*NICE, 2014*). Не слід розпочинати терапію статинами у хворих, які перенесли кардіоторакальні втручання, для запобігання післяопераційній ФП (*NICE, 2021*). Пацієнтам, які перенесли кардіоторакальні втручання і вже отримують лікування статинами, доцільно продовжувати терапію (*NICE, 2021*).

Ведення пацієнтів із післяопераційною ФП

Для початкового лікування осіб із післяопераційною ФП після кардіоторакальних втручань потрібно розглянути стратегію контролю ритму або ЧСС (*NICE, 2021*). Якщо обрано стратегію контролю ритму, необхідно повторно оцінити необхідність призначення антиаритмічних препаратів у відповідні терміни (зазвичай через шість тижнів) (*NICE, 2021*). Ведення пацієнтів із післяопераційною ФП на тлі втручань, які не пов'язані з кардіоторакальним доступом, не відрізняється від такого при ФП з будь-яких інших причин (*NICE, 2014*). Для профілактики та лікування післяопераційної ФП слід використовувати відповідну антитромботичну терапію із корегуванням відомих причин розвитку цього стану (як-то електролітний дисбаланс або гіпоксія) (*NICE, 2014*).

ПРИПИНЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ

В осіб із діагностованою ФП не слід відмінити застосування антикоагулянтів лише на основі досягнення нормалізації серцевого ритму та відсутності клінічних проявів ФП (*NICE, 2021*). Рішення щодо припинення антикоагулянтного лікування має базуватися на результатах повторної оцінки ризиків виникнення інсульту та кровотечі за допомогою шкал CHA₂DS₂-VASc та ORBIT, а також враховуючи вибір пацієнта (*NICE, 2021*).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.nice.org.uk

Менеджмент пацієнтів з ураженням та інфарктом міокарда на тлі черезшкірного коронарного втручання

Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) — провідний метод реваскуляризації міокарда як при гострих/хронічних коронарних синдромах, так і при стабільній ішемічній хворобі серця. Щорічно у світі проводять близько 5 млн процедур. Слід зазначити, що ЧКВ може супроводжуватися пошкодженням міокарда аж до розвитку інфаркту міокарда (ІМ). Однак прогностичне значення таких ускладнень та його точні діагностичні критерії залишаються до кінця неясними. Як відомо, ураження міокарда та ІМ на тлі ЧКВ частково залежать від підвищення серцевого біомаркера тропоніну (сТn). Робоча група із клітинної біології серця Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейська асоціація з черезшкірних коронарних втручань (EAPCI) 2021 р. розробили консенсусний документ, присвячений прогностичній значущості збільшення вмісту сТn, пов'язаного з ураженням міокарда та ІМ, у пацієнтів після ЧКВ.

Для призначення подальшого лікування необхідна точна діагностика ускладнень, пов'язаних із ЧКВ, оскільки їх поява може корелювати з підвищеним ризиком серйозних несприятливих серцевих подій (MACE) (Zeitouni et al., 2018; Feldman et al., 2011). Тож важливо встановити порогове підвищення рівня сТn після ЧКВ для визначення прогностично значущого перипроцедурного пошкодження міокарда та ІМ.

У нещодавніх клінічних випробуваннях за участю пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС), які перенесли ЧКВ, перипроцедурний ІМ використовували як складову первинної комбінованої кінцевої точки (Stone et al., 2019; Holm et al., 2020). Крім того, було показано, що обране визначення перипроцедурного ІМ впливало на результати останніх досліджень, як-от ISCHEMIA, SYNTAXES та EXCEL (Chaitman et al., 2021; Hara et al., 2020; Gregson et al., 2020).

З огляду на зазначене, робоча група ESC/EAPCI мала на меті:

1. Встановити граничне підвищення рівня сТn після ЧКВ для визначення прогностично значущого перипроцедурного пошкодження міокарда та ІМ типу 4a.
2. Оцінити частоту перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4a.
3. Ідентифікувати особливості пацієнта, характеристики ураження та перипроцедурні фактори, які незалежно прогнозують майбутні MACE).
4. Надати рекомендації щодо діагностики перипроцедурного пошкодження міокарда або ІМ типу 4a.

У фокусі уваги були пацієнти із ХКС, які перенесли ЧКВ, із вихідним нормальним чи підвищеним, але стабільним (до ЧКВ) рівнем сТn.

ВИЗНАЧЕННЯ ПЕРИПРОЦЕДУРНОГО УРАЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ІМ

Для визначення перипроцедурного ІМ було запропоновано низку різних діагностичних критеріїв (Thygesen et al., 2012; Moussa et al., 2014). Цільова група із формулювання універсального визначення ІМ (UDMI) базувала оцінку ІМ типу 4a на відносно низькому пороговому підвищенні сТn разом із наявністю нового епізоду ішемії міокарда. Своєю чергою Товариство серцево-судинної ангіографії та інтервенцій (SCAI) й Консорціум з академічних досліджень (ARC-2) запропонували вище граничне збільшення вмісту серцевих біомаркерів для визначення перипроцедурного ІМ (Knuuti et al., 2020).

Варто зауважити, що наразі у медичних центрах все частіше використовують аналіз високочутливого серцевого тропоніну на відміну від звичайного (Garcia-Garcia et al., 2018; Thygesen et al., 2019). Як очікувалося, частота перипроцедурного ІМ у пацієнтів із ХКС змінюється залежно від визначення та серцевого біомаркера.

Згідно із третім UDMI, кількість випадків ІМ типу 4а після ЧКВ становить 10% при оцінці звичайного тропоніну Т, 7% – високочутливого, тоді як відповідно до критеріїв SCAI – лише 1,5-2,9% (Yang et al., 2017; Garcia-Garcia et al., 2019).

Ураження міокарда після ЧКВ, виявлене за підвищенням рівня сТn, має спонукати до пошуку основних етіологічних факторів. Як і при ІМ типу 4а, існують різні дефініції перипроцедурного пошкодження міокарда у пацієнтів із ХКС на тлі ЧКВ. Згідно з четвертим UDMI, перипроцедурне ураження міокарда являє собою будь-яке збільшення сТn $>1 \times 99$ -й перцентиль від верхньої межі норми (ВМН) в осіб із нормальними вихідними показниками (до ЧКВ). На відміну від цього, ARC-2 вважає, що перипроцедурне пошкодження міокарда супроводжується набагато вищим пороговим підвищенням сТn після ЧКВ ($\geq 70 \times 99$ -й перцентиль від ВМН) (Thygesen et al., 2019).

Було підтверджено, що частота перипроцедурного ураження міокарда варіює залежно від визначення та використовуваного серцевого біомаркера (Ndrepepa et al., 2016; Cottens et al., 2018):

- 2,9% за критеріями ARC-2;
- 20-43% за допомогою тропоніну Т, зокрема 78-85% – високочутливого;
- 14-52% – тропоніну І.



Таким чином, досі відсутній консенсус щодо визначення перипроцедурного ІМ та пошкодження міокарда. При цьому, згідно з критеріями SCAI та ARC-2 порівняно з четвертим UDMI, встановлене набагато вище порогове підвищення сТn після ЧКВ.

ВИЯВЛЕННЯ ПЕРИПРОЦЕДУРНОГО УРАЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ІМ ТИПУ 4А ПІСЛЯ ЧКВ

Роль серцевих біомаркерів

Найбільш чутливим та специфічним серцевим біомаркером для виявлення перипроцедурного пошкодження міокарда та ІМ типу 4а є високочутливий тропонін І/Т після ЧКВ (Januzzi et al., 2019; Jaffe et al., 2021). Діагностичні характеристики цього показника значно кращі, ніж звичайного, а також цитозольних білків, як-от креатинкіназа (КК), міокардіальна смуга креатинкінази (МС-КК), серцевий білок, що зв'язує жирні кислоти, міоглобін, глікогенфосфорилаза (Reichlin et al., 2009). Високочутливий тропонін Т/І також має переваги перед несерцевими білковими біомаркерами, такими як копептин, С-реактивний білок, мієлопероксидаза тощо (Lipinski et al., 2015). Хронічне підвищення високочутливого тропоніну Т/І може бути наявним приблизно у 30% пацієнтів через супутні патології та фактори ризику, такі як (Miller et al., 2006; Prasad et al., 2008):

- хронічна хвороба нирок;
- цукровий діабет;
- структурні захворювання серця;
- запалення скелетних м'язів;
- зловживання психіками;
- похилий вік.

Було показано, що циркулювальні мікроРНК, визначені до ЧКВ, прогнозують перипроцедурні результати, наприклад рестеноз коронарної артерії (Dai et al., 2020; Guan et al., 2018). Однак їх здатність прогнозувати появу пошкодження міокарда та ІМ типу 4а після втручання невідома, до того ж вони менш чутливі, ніж, наприклад, високочутливий тропонін Т/І (Schulte et al., 2019).



Таким чином, високочутливий сТn має переваги перед іншими серцевими біомаркерами для виявлення перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а у хворих на ХКС, які перенесли ЧКВ.

Роль електрокардіограми

Нові ішемічні зміни на ЕКГ, такі як елевация сегмента ST у точці J, горизонтальна/косонизхідна депресія сегмента ST у двох суміжних відведеннях або нові патологічні зубці Q, є однією з вимог для визначення ІМ типу 4а порівняно з допроцедурною електрокардіограмою (ЕКГ). Варто зазначити, що ізольований розвиток нових патологічних зубців Q після ЧКВ відповідає критеріям ІМ типу 4а, навіть якщо значення сТn підвищені та зростають, але $\leq 5 \times 99$ -й перцентиль від ВМН (Thygesen et al., 2019).

Наявність раніше виявленої блокади лівої ніжки пучка Гіса ускладнює діагностику нових ішемічних змін. Однак у пацієнтів із блокадою лівої ніжки пучка Гіса елевация сегмента ST ≥ 1 мм відповідно до комплексу QRS у будь-якому відведенні може бути показником гострої ішемії міокарда.



Таким чином, нові ішемічні зміни сегмента ST та/або патологічні зубці Q на ЕКГ є одним із ключових критеріїв визначення ІМ типу 4а у хворих на ХКС, які перенесли ЧКВ.

Роль візуалізації серця

Трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) є найдоступнішим методом візуалізації для виявлення ознак нової втрати життєздатного міокарда або сегментарного порушення руху стінок лівого шлуночка (RWMA) як одного з діагностичних критеріїв для визначення ІМ типу 4а. Однак досить низька чутливість процедури ускладнює процес. Чутливість може бути покращено за допомогою контрастних речовин та розширених методів візуалізації, таких як тканинна доплерографія або просторове відстеження спектрів стінок міокарда, що здатні виявляти тонші RWMA (Senior et al., 2017; Flachskampf et al., 2011).

Через обмеження просторової роздільної здатності виявити ІМ типу 4а за допомогою перфузійної сцинтиграфії міокарда (однофотонної або позитронної емісійної комп'ютерної томографії) може бути важко, якщо тільки зона незворотного ураження міокарда є незначною. Комп'ютерна томографія з контрастуванням здатна виявляти незворотні пошкодження міокарда у пацієнтів із ГКС, але її роль у візуалізації ІМ типу 4а після ЧКВ в осіб із ГКС не вивчали (Watabe et al., 2016).

Серцево-судинний магнітний резонанс із пізнім посиленням гадолінію (LGE-CMR) – золотий стандарт візуалізації для виявлення та кількісної оцінки незворотного ураження міокарда. При використанні даної методики з метою визначення ІМ типу 4а у хворих на ХКС та ГКС дослідникам вдалося отримати чітке уявлення про патофізіологію, що лежить в основі хвороби (Selvanayagam et al., 2005). LGE-CMR дозволив виявити 3,1-кратне підвищення частоти MACE при середньому періоді спостереження 2,9 року, хоча були показані лише помірні кореляції з ІМ типу 4а (Locca et al., 2010; Rahimi et al., 2009). Однак LGE-CMR може пропустити розвиток перипроцедурного ураження міокарда (Marjot et al., 2017).



Таким чином, трансторакальна ЕхоКГ – найдоступніший метод візуалізації серця для виявлення ознак нової втрати життєздатного міокарда або RWMA з метою визначення ІМ типу 4а у пацієнтів із ХКС після ЧКВ, хоча не такий чутливий, як інші процедури.

Роль коронарографії

Відповідно до четвертого UDMI, одним із ключових критеріїв діагностики ІМ типу 4а в осіб із ГКС після ЧКВ є новий епізод ішемії міокарда (Thygesen et al., 2019). Про це свідчать дані коронарографії, що відповідають обмежувальним кровоток перипроцедурним ускладненням, як-от розшарування коронарної артерії, оклюзія епікардіальної артерії, порушення колатерального кровотоку, дистальна емболізація тощо.

Цікаво, що ускладнення ЧКВ, виявлені за допомогою коронарографії, не завжди пов'язані з підвищенням серцевих біомаркерів. До того ж незначне їх збільшення інколи виникає, приміром, через локальне пошкодження судин без очевидних коронарних ускладнень. Для доповнення результатів коронарографії з метою кращого розуміння патофізіології ускладнень після ЧКВ можуть бути використані методи внутрішньосудинної візуалізації.



Таким чином, перипроцедурні ускладнення, що обмежують кровотік, виявлені шляхом виконання коронарографії, є одним із ключових критеріїв діагностики ІМ типу 4а у пацієнтів із ХКС, які перенесли ЧКВ.

Етіологія перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а

Етіологія перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а є багатофакторною і може бути результатом ускладнень, асоційованих із ЧКВ, окремо або у поєднанні (рисунок). Патофізіологія, що лежить в основі перипроцедурного пошкодження міокарда й ІМ типу 4а, за своєю суттю сильно відрізняється від ІМ типу 1.

Перший пов'язаний із ЧКВ і відбувається у контрольованих умовах катетерної лабораторії, тоді як другий часто виникає в екстрених позалікарняних ситуаціях і характеризується спонтанним розривом бляшки й коронарним тромбозом, а також супутньою системною запальною реакцією. Оклюзія бічних гілок коронарної артерії вважається найпоширенішою причиною ІМ типу 4а у пацієнтів із ХКС, які перенесли ЧКВ, але вплив на клінічні результати, ймовірно, залежить від її розміру (Lansky, Stone, 2010; Babu et al., 2011).

Незворотне пошкодження міокарда, спричинене оклюзією бічних гілок коронарної артерії після ЧКВ, можна виявити за допомогою LGE-CMR (Selvanayagam et al., 2005). Дистальна емболізація коронарного русла на тлі інтракоронарного тромбозу здатна призводити до розвитку феномена відсутності дистального / вповільнення коронарного кровотоку під час ЧКВ у пацієнтів зі ХКС. Незважаючи на доступні методи антикоагулянтної та антитромбоцитарної допоміжної терапії та використання аспіраційних чи захисних засобів, емболізації запобігти неможливо (Choi et al., 2004).

Тромбоз та нейрогормональна активація можуть викликати коронарний вазоспазм під час ЧКВ в епікардіальних артеріях дистальніше місця втручання і розвиток феномена відсутності дистального / вповільнення коронарного кровотоку та перипроцедурного ураження міокарда. Крім того, коронарна мікроциркуляторна дисфункція інколи розвивається внаслідок дії потужних вазоконстрикторів, таких як серотонін та ендотелін, що вивільняються з активованих тромбоцитів й ендотелію (Salloom et al., 2005).

Фактори, пов'язані з ЧКВ, такі як попередня дилатація та частково оклюзійні пристрої, що необхідні для оптимального розміщення стента, можуть спричинити подовження часу повної оклюзії судин і перипроцедурне ураження міокарда. Різде закриття судини під час ЧКВ зазвичай викликане розшаруванням проксимальніше або дистальніше стенту або його гострим тромбозом. Інші рідкісні перипроцедурні причини пошкодження міокарда включають перфорацію / повітряну емболію коронарної артерії та аритмії. Повідомлялося, що навіть транзиторні оклюзії коронарної артерії під час балонної ангіопластики збільшують сTn під час ЧКВ у пацієнтів із ХКС (Arnadottir et al., 2021).



Таким чином, етіологія перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а є багатофакторною, основними причинами якої є оклюзія бічних гілок та дистальна емболізація.

НЕЗАЛЕЖНІ ПРЕДИКТОРИ МАСЕ ПІСЛЯ ЧКВ

Було показано, що різні особливості пацієнта, характеристики ураження та перипроцедурні фактори є незалежними предикторами пошкодження міокарда, ІМ типу 4а та МАСЕ у хворих на ХКС, які перенесли ЧКВ (Silvain et al., 2021; Chen et al., 2017). Виявлення цих чинників перед втручанням дозволить ідентифікувати пацієнтів із підвищеним ризиком виникнення цих ускладнень та запровадити профілактичні заходи (таблиця) (Zografos et al., 2014; Cavender et al., 2016).

За результатами кількох досліджень, підвищені вихідні (до ЧКВ) значення сTn є потужними незалежними предикторами МАСЕ приблизно у 30% осіб із ХКС після ЧКВ (Prasad et al., 2008).

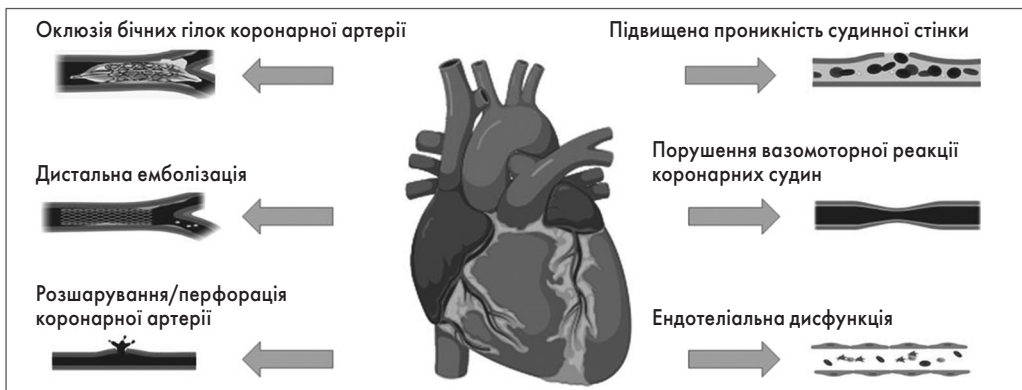


Рисунок. Етіологія перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а

Це, ймовірно, відображає популяцію хворих із вищим ризиком з точки зору наявних факторів ризику, навантаження коронарних бляшок та складності процедури. Відповідно, у дослідженнях, в яких оцінюють, чи є збільшення сТn після ЧКВ незалежним предиктором МАСЕ, мають бути виключені пацієнти із підвищеними вихідними показниками сТn, або ж необхідно скорегувати цей фактор.

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПЕРИПРОЦЕДУРНОГО УРАЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ІМ ТИПУ 4А

Підвищення рівня МС-КК або сТn після ЧКВ пов'язане з ризиком розвитку майбутніх МАСЕ, але у більшості медичних центрів стали віддавати перевагу визначенню саме сТn, зокрема високочутливого. У низці клінічних досліджень та метааналізів повідомлялося про кореляцію між збільшенням сТn після ЧКВ та підвищеним ризиком МАСЕ.

Великий об'єднаний аналіз даних пацієнтів продемонстрував, що зростання рівнів МС-КК та сТn після ЧКВ незалежно асоційоване зі смертністю від усіх причин упродовж року (García-García et al., 2019). Однак у цьому дослідженні не було оцінено, чи збільшення сТn після ЧКВ як безперервна змінна є предиктором смерті від усіх причин протягом року.

J. Silvain et al. (2021) виконали об'єднаний аналіз даних 9081 пацієнта із ХКС після ЧКВ, зосередивши увагу на підвищенні рівня сТn унаслідок процедури. Автори ретельно оцінювали вихідне (до ЧКВ) значення сТn. Частота ІМ типу 4а після процедури у підгрупі з 2316 хворих на ХКС із нормальними вихідними значеннями сТn становила 12,7%, до того ж його поява була потужним незалежним предиктором летальності від усіх причин упродовж року.

Частота перипроцедурного ураження міокарда у хворих на ХКС із нормальними вихідними показниками сТn становила 52,8% (79,8%, якщо високочутливий сТn), але ускладнення не корелювали зі смертністю від усіх причин протягом року (Silvain et al., 2021). Прогностично значуще або серйозне перипроцедурне ураження міокарда сталося у 18,2% пацієнтів із нормальними вихідними значеннями сТn і було незалежним предиктором смертності від усіх причин протягом року.

Як і очікувалося, прогностичні наслідки ІМ типу 4а більші, ніж серйозного пошкодження міокарда після ЧКВ, при цьому ризик 1-річної загальної смертності вищий у хворих на ІМ типу 4а порівняно з такими, що мають ураження міокарда.

Таким чином, аналіз показав, що нові ішемічні зміни на ЕКГ або дані обмежувальних кровотік ускладнень, виявлені за допомогою коронарографії, які потрібні для підтвердження ІМ типу 4а, є важливою додатковою прогностичною інформацією.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРИПРОЦЕДУРНИМ УРАЖЕННЯМ МІОКАРДА ТА ІМ ТИПУ 4А

Терапевтичні заходи перед ЧКВ

Настанова Американської колегії кардіологів (ACC), Американської асоціації серця (АНА) і SCAI 2005 р. щодо ЧКВ містила рекомендацію класу Іа для рутинного вимірювання рівнів серцевих біомаркерів (МС-КК та/або сТn) у всіх пацієнтів, які перенесли ЧКВ, і через 8-12 год після процедури (Smith et al., 2006). Однак це положення не було вклучене до настанови ESC/EACTS (2018) щодо реваскуляризації міокарда (Neumann et al., 2019). Для виявлення ураження міокарда після втручання слід регулярно вимірювати вихідні (до ЧКВ) та перипроцедурні значення сТn (Thygesen et al., 2019). Для того щоб точно діагностувати серйозне пошкодження міокарда або ІМ типу 4а після ЧКВ, необхідні попередні дані щодо базового рівня сТn (до ЧКВ) для правильної інтерпретації його підвищення після втручання. Тож, за можливості, рекомендовано вимірювати вихідні показники сТn в усіх пацієнтів із ХКС, які проходять ЧКВ.

В оновленому звіті ESC (2017), присвяченому подвійній антитромбоцитарній терапії (ПАТТ) при ішемічній хворобі серця, рекомендоване застосування клопідогрелю (у навантажувальній дозі 600 мг та добовій – 75 мг) на додаток до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у пацієнтів із ХКС, які отримують планове ЧКВ (І, А) (Valgimigli et al., 2018). Це положення підтверджене результатами досліджень за участю хворих на ХКС, які перенесли ЧКВ, відповідно до яких попереднє лікування потужними інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів тікагрелором (до ЧКВ та щоденно протягом 30 днів) або прасугрелом (лише до ЧКВ) не знижувало частоти перипроцедурного ураження міокарда або ІМ (Silvain et al., 2020; Mehilli et al., 2020).

Таблиця. Терапевтичні стратегії для запобігання перипроцедурному пошкодженню міокарда та ІМ типу 4а у пацієнтів із ХКС, які перенесли ЧКВ

Препарат	Час застосування	Потенційний механізм дії	Основні результати дослідження	Сила доказів
Статини у високих дозах	Перед ЧКВ	Плейотропний ефект на запалення Вироблення ендотеліальних клітин-попередників	↓ частоти перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а ↓ частоти MACE (смерть, повторний ІМ, реваскуляризація)	Підтверджений ефект у 4 РКД (Pasceri et al., 2004; Mulukutla et al., 2004; Briguori et al., 2009; Sardella et al., 2013) Однак нейтральний ефект у 3 дослідженнях (Veselka et al., 2013; Zemanek et al., 2013; Madonna et al., 2017)
Кангрелор	Під час ЧКВ (внутрішньовенно)	Антитромбоцитарний ефект	↓ частоти перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а	Підтверджений ефект у великому РКД (Cavender et al., 2016)
Дистанційне ішемічне кондиціювання	Перед ЧКВ	Зменшення гострої ішемії / реперфузійного пошкодження міокарда	↓ частоти перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а ↓ частоти MACE (але не впливає на клінічні результати)	Підтверджений ефект у 4 РКД (Hoole et al., 2009; Luo et al., 2013; Pei et al., 2014; Zografos et al., 2014) Однак нейтральний ефект в 1 дослідженні (Prasad et al., 2013)
Вітамін С	Перед ЧКВ	Антиоксидантний ефект	↓ мікроциркуляторної реперфузії ↓ частоти перипроцедурного ураження міокарда	Підтверджений ефект в 1 РКД (Wang et al., 2014)
Еналаприлат	Під час ЧКВ (інтракоронарного)	Ендотеліальна коронарна вазодилатація, опосередкована активністю ендогенного брадикініну	↓ частоти перипроцедурного ураження міокарда	Підтверджений ефект в 1 невеликому РКД (Mangiaccia et al., 2013)

Примітка: РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.

При цьому тікагрелор асоціювався з підвищеним ризиком незначної кровотечі через 30 днів порівняно із клопидогрелом.

Для пацієнтів із ХКС, які не отримували ПАТТ та потребують ЧКВ, імовірно, доцільно відкласти процедуру на >2 год або навіть на наступний день, враховуючи те, що клопидогрелю у навантажувальній дозі діє протягом 2 год. Однак у рідкісних випадках, коли у хворого на ХКС, що не отримував ПАТТ, необхідне проведення ургентного ЧКВ, доцільно розглянути пероральне навантаження розчинною АСК і тікагрелором або подрібненим прасугрелом з огляду на їх швидший початок дії (30 хв) із наступним застосуванням клопидогрелю (у навантажувальній дозі 600 мг, добовий – 75 мг). Якщо хворі даної когорти потребують виконання невідкладного складного ЧКВ, можна розглянути використання внутрішньовенного кангрелору швидкої дії для скорішого досягнення інгібування тромбоцитів під час ЧКВ (Cavender et al., 2016).

Окрім того, було оцінено низку інших терапевтичних стратегій щодо їх здатності запобігати перипроцедурному ушкодженню міокарда та ІМ типу 4а у пацієнтів із ХКС, якщо вони застосовувалися до ЧКВ. Так, є вагомі докази того, що використання статинів у високих дозах (наприклад, 80 мг аторвастатину або 40 мг розувастатину) перед ЧКВ може знижувати ризик перипроцедурного пошкодження міокарда, ІМ типу 4а та MACE у хворих на ХКС (Pan et al., 2015).

Повідомлялося, що лікування колхіцином у низьких дозах переважно зменшувало клінічні події, спричинені ішемією, у пацієнтів із нещодавно перенесеним ІМ та осіб із ХКС (Nidorf et al., 2020). Однак лікування ХКС колхіцином у високих дозах перед ЧКВ не впливало на зниження частоти перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а порівняно із плацебо (Shah et al., 2004).

На додаток, невідомо, чи здатний колхіцин у малих дозах після ЧКВ знизити частоту MACE в осіб із ХКС, які перенесли перипроцедурний ІМ типу 4а.

Терапевтичні заходи під час ЧКВ

За розвитку серйозних судинних ускладнень під час ЧКВ (наприклад, розшарування/зміщення бляшки, тромбоемболія, спазм або відсутність дистального / вповільнення коронарного кровотоку) пріоритетним є невідкладне лікування для відновлення коронарного кровотоку. Внутрішньосудинну візуалізацію за допомогою ультразвукового дослідження або оптичної когерентної томографії слід розглянути для виявлення та корекції механічних факторів, які можуть спричинити розшарування коронарних артерій або тромбоз стенту. Згідно з рекомендаціями ESC, застосування інгібіторів глікопротеїну ІІb/ІІІа доцільно розглядати у критичних ситуаціях, що включають високе навантаження тромбу під час процедури, вповільнення або відсутність коронарного кровотоку із закриттям стентованої коронарної судини (ІІа, С) (Neumann et al., 2019). У разі розвитку вазоспазму або відсутності дистального коронарного кровотоку може бути корисним інтракоронарне введення судинорозширювальних засобів, таких як блокатори кальцієвих каналів, нітрогліцерин, нітропрусид або аденозин; але даних із приводу того, який препарат має переваги, бракує.

Терапевтичні заходи після ЧКВ

У разі появи рецидивних симптомів ішемії міокарда після ЧКВ слід негайно виконати ЕКГ та виміряти значення сТn (І, С) (Smith et al., 2006). Пацієнтів з ознаками ішемії міокарда та новим епізодом елевачії сегмента ST необхідно терміново перевести до лабораторії катеризації серця. У разі прийняття рішення про доцільність повторної коронарографії варто застосовувати індивідуалізований підхід відповідно до змін на ЕКГ, результатів сТn, характеру/величини ЧКВ та характеристик хворого.

В усіх пацієнтів із ХКС, які перенесли ЧКВ, рекомендовано, за можливості, вимірювати рівень сТn через 3-6 год після ЧКВ. Якщо показники сТn зросли, слід розглянути подальший забір крові, щоб задокументувати пікове значення сТn через 12-24 год після процедури (Miller et al., 2004; Thygesen et al., 2019). Це обов'язково для хворих, у яких спостерігаються перипроцедурні ускладнення, пов'язані зі зменшенням коронарного кровотоку, або ж зміни на ЕКГ свідчать про розвиток нового епізоду ішемії міокарда, для точного встановлення діагнозу ІМ типу 4а.

У пацієнтів із ХКС, у котрих протягом 48 год після ЧКВ на підставі підвищення рівня сТn >5×99-й процентиль від ВМН діагностували ІМ типу 4а та ознаки нової ішемії міокарда, доцільно виконати ЕхоКГ або іншу візуалізацію серця. Це потрібно для того, щоб виявити наявність нових епізодів втрати життєздатного міокарда або RWMA та оцінити фракцію викиду лівого шлуночка. Хворі на ХКС із ІМ типу 4а мають підвищений ризик смерті від усіх причин упродовж року. Тож слід оптимізувати фармакотерапію, щоб зменшити ймовірність майбутніх MACE (Silvain et al., 2021). Чи отримують особи із ХКС та ІМ типу 4а, які ще не приймають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або β-блокатори, переваги від додавання цих препаратів до фармакотерапії для зниження ризику розвитку MACE – невідомо, тож це необхідно оцінити у майбутніх дослідженнях. Пацієнти без перипроцедурного ураження міокарда або незначним епізодом повинні отримувати медикаментозне лікування відповідно до рекомендацій ESC (Knuuti et al., 2020).

ВИСНОВКИ

Прогностична значущість підвищення рівня серцевих біомаркерів у пацієнтів із ХКС, які перенесли ЧКВ, давно є предметом обговорень. Через брак наукових даних порогові рівні збільшення сТn після ЧКВ, що використовуються для визначення перипроцедурного ураження міокарда та ІМ, ґрунтуються на консенсусних висновках експертів. Як показано, ІМ типу 4а та перипроцедурне пошкодження міокарда є незалежними предикторами смерті протягом одного року. Необхідні подальші дослідження для пошуку й оцінки нових методів фармакологічного лікування з метою зниження ризику цих ускладнень та MACE у пацієнтів із ХКС після ЧКВ.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Ключові аспекти самодопомоги при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю

Самодопомога має важливе значення при довгостроковому лікуванні пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (CH). Асоціація серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) цього року розробила оновлені практичні рекомендації на допомогу клініцистам при веденні хворих на CH, в яких підкреслено невід'ємну роль інформування пацієнтів щодо дотримання режиму лікування, здорового способу життя, моніторингу симптомів тощо. Самодопомога сприяє покращенню якості життя пацієнтів, зниженню частоти повторних госпіталізацій та рівня смертності. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього документа.

Впровадження міждисциплінарних програм лікування, спрямованих на поліпшення самодопомоги осіб із CH, значно зменшило кількість випадків CH та госпіталізації від усіх причин. Це підтверджено метааналізом даних 5624 хворих на CH із 20 досліджень, в якому було виявлено сприятливий ефект самодопомоги під час поступлення до лікарні з приводу CH та підвищення якості життя пацієнтів, а також зниження частоти госпіталізацій і летальних випадків за будь-яких причин (McAlister et al., 2004).

Через недостатнє розуміння проблеми, хибні уявлення та брак знань самодопомога в осіб із CH є недостатньою, тож їхнє інформування та навчання життєво важливі (Riegel et al., 2019). Самодопомога – це всеосяжна концепція, що складається із трьох ключових аспектів, як-то:

- самостійна підтримка (наприклад, приймання або корегування призначених ліків, фізична активність, дотримання здорового харчування);
- самостійний моніторинг стану (регулярне зважування тощо);
- реакція хворого на терапію (зміна дози діуретика при виникненні симптомів) (рисунк).

Пацієнтам із CH можуть знадобитися регулювання та адаптація самодопомоги залежно від перебігу захворювання, наприклад, у періоди погіршення стану, при розвитку супутніх патологій або якщо потрібна оптимізація терапії. Слід зауважити, що наразі у всьому світі триває боротьба з інфекцією SARS-CoV-2, що призвело до соціальної ізоляції та суспільного дистанціювання, а також значною мірою вплинуло на осіб із CH. За цих обставин самодопомога, моніторинг та лікування мають ще важливіше значення, ніж зазвичай, для підтримання стабільності та уникнення погіршення CH.

САМОДОПОМОГА ДЛЯ ПІДТРИМАННЯ СТАБІЛЬНОЇ СН

Оптимізація харчування

Контроль маси тіла. Зайва вага пов'язана з погіршенням ознак та симптомів будь-якого типу СН, збільшенням маси лівого шлуночка та його деформацією. У пацієнтів, які страждають на ожиріння, може бути доцільною бариатрична операція для досягнення щонайменше 10% втрати ваги та позитивного ремоделювання лівого шлуночка (Mahajan et al., 2020; Vest et al., 2019). Існують обмежені дані щодо прогнозу осіб із СН та ожирінням, що мають індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 40 кг/м². Однак ця категорія пацієнтів, ймовірно, має гірші клінічні результати. Тож для даної підгрупи хворих значна втрата ваги важлива і пов'язана зі зниженням основних ризиків для здоров'я (Nagarajan et al., 2013). Кахексія асоційована з поганим прогнозом і розвитком термінальної стадії СН. Вона пов'язана із застійними явищами, запаленнями, мальабсорбцією, нейрогормональною гіперактивацією та, як наслідок, зростанням рівня смертності в осіб із CH (Valentova et al., 2016).

Кахексія визначається як ненавмисна втрата ваги без набряків на $>7,5\%$ за 6-12 місяців, або $IMT < 20 \text{ кг/м}^2$ за наявності ознак саркопенії, виснаження та аномальних біохімічних параметрів (Evans et al., 2008). Такі пацієнти повинні бути уважно обстежені фахівцями із СН, отримувати оптимізоване лікування, рекомендації щодо фізичних вправ та дієтичну підтримку.

Вживання рідини й солі. Відповідно до рекомендацій, пацієнти мають обмежити споживання рідини до 1,5-2 л при тяжкій СН для полегшення симптомів і збільшити (та/або зменшити приймання діуретиків) – у спекотну й вологу погоду або при втраті рідини (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2018). Вагомі докази переваг обмеження споживання солі при СН відсутні. Однак, згідно з критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), при СН III-IV функціонального класу (ФК) вживання $>3 \text{ г}$ солі на день корелює з підвищеним ризиком госпіталізацій та смерті (Song et al., 2016; Lennie et al., 2011). В інших же джерелах зазначено, що обмеження натрію пов'язане зі збільшенням імовірності госпіталізації з приводу СН (Doukky et al., 2016). За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, строге обмеження споживання солі недоцільне; адекватне споживання солі в популяції становить $<5 \text{ г/добу}$.

Споживання алкоголю. Взаємозв'язок між прийманням алкоголю та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) досі є суперечливий, хоча база доказів загальної шкоди зростає. Вживання алкоголю, особливо надмірне, асоційоване з надшлуночковими аритміями, переважно пароксизмальною фібриляцією передсердь, що може прискорити або погіршити ознаки/симптоми СН. Утримання від його споживання може зменшити тягар аритмії в осіб із СН (Cardiol, 2015).

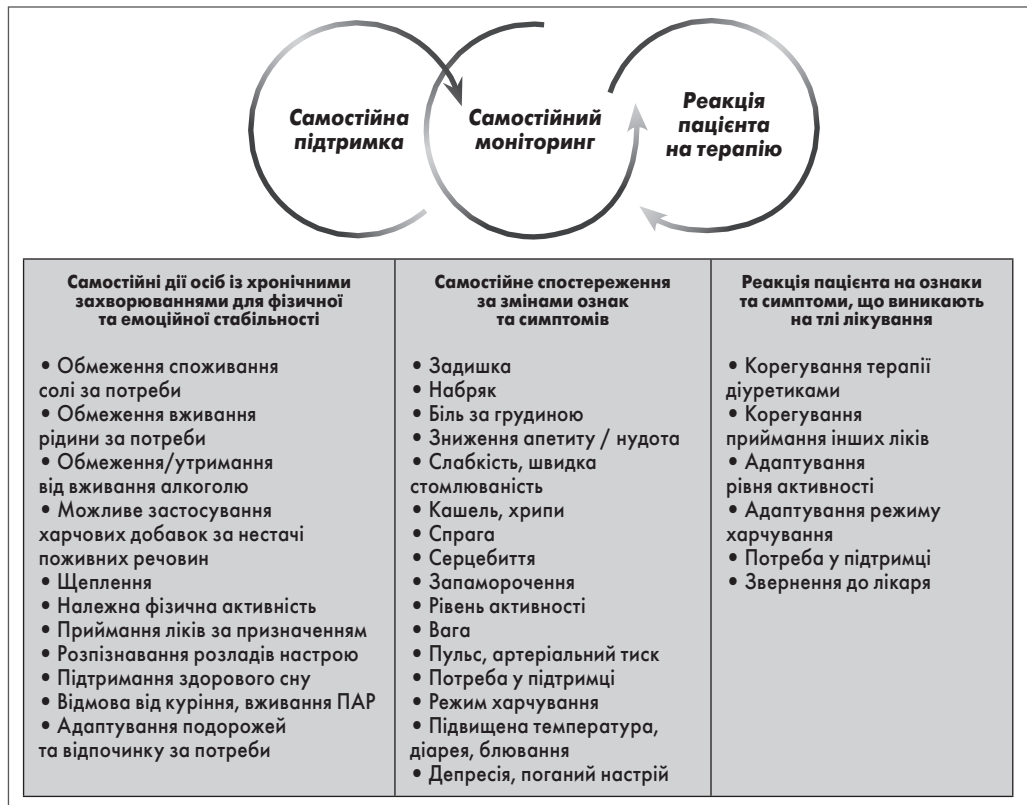


Рисунок. Основні аспекти самодопомоги

Примітка: ПАР – психоактивні речовини.

Вживання алкоголю в дозах, що перевищують рекомендовані (2 Од./добу для чоловіків і 1 Од./добу для жінок) призводить до розвитку СН. При СН, що пов'язана з алкоголем, необхідно повністю від нього утримуватися; якщо цього вдається досягти, спостерігається значне клінічне поліпшення стану хворих на СН (Yancy et al., 2013).

Поживні речовини, харчові та вітамінні добавки. У настановах запропоновано перевіряти рівень заліза (феритину і сатурації трансферину) для визначення етіології СН (перевантаження залізом) та доцільності приймання добавок заліза. Було виявлено, що внутрішньовенне введення заліза покращує якість життя пацієнтів, пікове споживання кисню та здатність до фізичних навантажень, а також знижує частоту повторних госпіталізацій із приводу СН (Seferovic et al., 2019; Zhang et al., 2019). Наразі тривають рандомізовані контрольовані дослідження впливу застосування заліза внутрішньовенно на госпіталізацію та смертність (Mordi et al., 2018).

Гіперкаліємія зустрічається приблизно у 40% пацієнтів із хронічною СН. Вона зумовлює гірші клінічні результати, підвищення частоти госпіталізацій та летальних випадків серед хворих на СН. Гіперкаліємія може бути ятрогенною, спричиною одночасним прийманням ліків та харчових/трав'яних добавок (Rosano et al., 2018). Дефіцит певних поживних речовин (наприклад, селену, коензиму Q₁₀, цинку, заліза, білка, тіаміну) пов'язаний із розвитком СН (Cvetinovic et al., 2013). Хоча недостатнє споживання та низький рівень мікроелементів у плазмі крові пов'язані з несприятливими клінічними наслідками, доказів безпечного використання добавок при СН бракує (Vest et al., 2019).

Рекомендації. Пацієнтам та особам, які за ними доглядають, необхідно надати індивідуальні рекомендації залежно від споживання їжі та рідини, симптомів та поточного лікування. Тяжкохворих на СН із низькою якістю життя та зменшенням його тривалості не слід навантажувати радикальними змінами способу життя, які можуть мати обмежену користь.

В осіб із СН, що мають надмірну вагу, необхідний адаптований до особливостей хворого контроль маси тіла. Для пацієнтів із СН та кахексією важливо дотримуватися належних рекомендацій із харчування. Також хворим на СН слід оптимізувати споживання рідини та солі, а також розглянути доцільність використання додаткових мікроелементів.

Оптимізація фізичної активності

Фізичні вправи здатні покращити функціональні можливості, якість життя пацієнтів та зменшити кількість госпіталізацій (Piepoli et al., 2004). Відповідно до рекомендацій, пацієнтам із СН слід дотримуватися регулярних фізичних навантажень залежно від їхніх індивідуальних характеристик (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2013). Екстремальний атлетизм асоційований із певними несприятливими фенотипами СН, хоча прямий причинно-наслідковий зв'язок не встановлений (Dhutia, Sharma, 2015). Статеву активність можна відновлювати пацієнтам із СН I або II ФК за NYHA та тим, хто страждає на СН III чи IV ФК, якщо вони мають стабільний стан та отримують оптимальне лікування (Levine et al., 2012).

Рекомендації. Поради щодо фізичної активності мають враховувати уподобання, потреби та цінності пацієнтів, вік, супутні захворювання, звички та аспекти роботи, матеріальне положення тощо (Piepoli et al., 2011). Протоколи тренувань необхідно адаптувати до кожного пацієнта стосовно інтенсивності (аеробної та анаеробної), типу (витривалості, опору, сили), методу (безперервного й інтервального), застосування (системні, регіональні, дихальні м'язи), контролю (з/без нагляду) та місця виконання (лікарні / медичні центри, вдома) (Hansen et al., 2018).

Зокрема, програми фізичних вправ мають бути індивідуальними для особливих груп пацієнтів із СН, таких як хворі на СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), особи старшого віку, кахектичні чи слабкі. Роль телереабілітації щодо поліпшення фізичних можливостей у пацієнтів із СН зростає.

Пацієнтів із СН та проблемами з сексуальною активністю, стосунками слід переконати визнати їх та запропонувати фармакотерапію еректильної дисфункції або направити до спеціаліста за потреби. Варто інформувати хворих про особливості витрати енергії / толерантність до фізичних навантажень та зв'язок між сексуальними проблемами і СН.

Оптимізація прихильності до лікування

Причини недотримання режиму терапії є багатофакторними. Ефективні втручання включають покращення розуміння пацієнтами із СН переваг приймання ліків і самодопомоги, а також доступу та довіри до постачальника медичних послуг та системи охорони здоров'я загалом (Gast, Mathes, 2019). Хворі з поганим комплаєнсом мають значно вищі показники госпіталізації та декомпенсації СН (Fitzgerald et al., 2011). У рекомендаціях вказано на доцільність проведення навчання пацієнтів з особливим акцентом на важливість прихильності до лікування та самодопомоги (Ponikowski et al., 2016).

Депресія, слабкість та зниження когнітивних функцій – клінічні фактори, які можуть впливати на комплаєнс пацієнта (Vitale et al., 2019; Leslie et al., 2019). Члени сім'ї та особи, що здійснюють догляд, відіграють важливу роль у поліпшенні самодопомоги (Buck et al., 2018; Hooker et al., 2018).

Рекомендації. Необхідно ретельно оцінити можливість поліпрагмазії та обговорити пріоритети (виживання, якість життя, симптоми, побічні ефекти) із хворими та їх доглядальниками. У пацієнтів із супутніми захворюваннями слід оптимізувати лікування. При застосуванні препаратів із подібними фармакодинамічними властивостями перевагу варто віддавати лікам із цільовим дозуванням та доказовою базою, а не комбінованій терапії.

Лікарі мають надавати хворим інформацію про показання, дозування, користь, побічні ефекти препаратів та обговорити практичні питання, як-то оптимальний графік терапії, що робити у разі пропуску дози тощо. Фахівці з СН повинні розуміти, що на прихильність до лікування впливає кілька різних факторів, зокрема поліпрагмазія, пов'язана з коморбідними захворюваннями, використання декількох доз ліків на день, розуміння пацієнтом необхідності їх приймати, вік, когнітивні проблеми, залежність та погана соціальна підтримка (Leslie et al., 2019; Wu et al., 2013). За потреби можна залучити мультидисциплінарну команду до обговорення плану ведення осіб зі складними супутніми патологіями, наприклад психолога, лікаря загальної практики тощо.

Для поліпшення моніторингу та прихильності до лікування доцільно застосовувати сучасні підходи, як-то електронна охорона здоров'я.

Оптимізація психологічного статусу

Багато пацієнтів із симптомами СН (II-IV ФК за NYHA) страждають на тривогу та депресію (Pattenden et al., 2007). Частка осіб із СН та депресивними симптомами під час госпіталізації зростає майже до 70% (Hare et al., 2014). Прояви депресії та тривоги можуть негативно впливати на інші види самодопомоги (наприклад, фізичну активність, прихильність до терапії), участь у прийнятті рішень та сімейну ситуацію (Müller-Tasch et al., 2018).

Депресія корелює з потенційними тяжкими симптомами, що призводять до підвищення частоти госпіталізацій і летальних випадків (Chioncel et al., 2017). Окрім того, вона пов'язана з підвищеною ризикованою поведінкою, поганим комплаєнсом хворих та соціальними проблемами (Biddle et al., 2020). Хороша психологічна підтримка важлива як для пацієнтів, так і їхніх сімей (Ponikowski et al., 2016). Систематичний огляд та метааналіз 19 рандомізованих контрольованих досліджень (n=3447) продемонстрували користь фізичних вправ для добробуту в таких хворих (Tu et al., 2014).

Антидепресанти безпечні для пацієнтів із СН та не пов'язані зі збільшенням смертності. Проте достатніх доказів того, що їх застосування сприяє значному зменшенню проявів депресії або кардіальних подій в осіб із СН, бракує (Rajeswaran et al., 2018; Sbolli et al., 2020).

Втручання, такі як тай-чи, йога, медитація, релаксація та управління стресом, можуть покращити якість життя і психологічний статус хворих. Встановлено, що когнітивно-поведінкова терапія зменшує симптоми депресії у пацієнтів із СН (Peng et al., 2019; Freedland et al., 2015).

Рекомендації. У пацієнтів із СН може бути доцільним скринінг на наявність депресії та тривоги. Для точної оцінки психічного здоров'я та виявлення проблем слід розглянути використання опитувальників із самооцінкою. За згодою пацієнта можна залучити родину (Buck et al., 2015). Хворим необхідно регулярно надавати інформацію про захворювання, варіанти лікування та самопомогі, мотивувати їх брати участь у нефармакологічних втручаннях тощо. У разі потреби слід направити пацієнта для отримання психологічної/психіатричної допомоги.

Оптимізація сну

Пацієнти із СН часто погано сплять через періоди перевантаження легеневою рідиною. Це призводить до розвитку ортопное, пароксизмальної нічної задишки та ніктурії (Pearse, Cowie, 2016). В осіб із СН психологічні проблеми (тривога, депресивний настрій) та ожиріння зазвичай асоційовані з безсонням. За даними досліджень, майже 75% таких хворих відзначають порушення та погану якість сну, 44% – неспокійний сон і 41% – труднощі із засипанням. Окрім того, 39% пацієнтів дуже рано прокидаються, а 32% не можуть знову заснути після раннього або короткого нічного пробудження (Jeon, Redeker, 2016; Al-Rawashdeh et al., 2017). Погана якість сну може впливати на здатність осіб із СН до адекватної самопомогі (Spedale et al., 2020; Ryou et al., 2020).

Порушення дихання під час сну мають понад 50% пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (СНзНФВ) (Pearse, Cowie, 2016). У міру збільшення виразності СН зростає поширеність дихання Чейна – Стокса з центральним апное уві сні (Cowie et al., 2015). Іншим основним типом розладу сну в осіб із СН є обструктивне апное уві сні (ОАС), яке частіше спостерігається у хворих, що страждають на надмірну вагу, цукровий діабет або мають велику окружність шиї, ретро- чи прогнатизм (Cowie et al., 2018). Також ОАС розглядають як одне з супутніх захворювань при СНзбФВ.

При СН та ОАС можна розглянути терапію методом створення постійного позитивного тиску (СРАР) із застосуванням маски. Існують певні докази того, що таке лікування ОАС у пацієнтів із СН може зменшити симптоми, поліпшити серцеву функцію, біомаркери ССЗ та якість життя, але дані щодо зниження рівня смертності не є переконливими (Pearse, Cowie, 2016). Хворі на СНзНФВ та переважно із центральним апное уві сні не повинні отримувати адаптивну сервовентиляцію, оскільки це може призвести до зростання частоти летальних випадків (Cowie et al., 2018).

Рекомендації. Проблеми зі сном у пацієнтів із СН слід оцінювати в межах комплексного клінічного обстеження. Зокрема, необхідно діагностувати основні причини їх розвитку, такі як перевантаження рідиною, ОАС або психологічні порушення (тривога, депресія), та призначити відповідні втручання. Варто мати на увазі, що безсоння може спричинити виникнення значних психічних та соматичних проблем зі здоров'ям в осіб із СН. Тому слід регулярно запитувати в них про характер і якість сну, а якщо порушення сну є, перевірити, чи наявна еуволемія. При виявленні депресії та тривоги за потреби доцільно направити пацієнта на консультацію до психолога/психіатра.

Якщо є підозра щодо наявності у пацієнта із СН порушення дихання під час сну, варто провести обстеження хворого під час сну, щоб підтвердити діагноз та тип апное. За наявності ОАС пацієнтові необхідно надати рекомендації щодо зниження/контролю ваги (за потреби) та наголосити на необхідності регулярного використання СРАР протягом щонайменше 6 год/добу.

Доцільно розглянути й обговорити користь і шкідливу дію ліків для регулювання сну. Бензодіазепіни зазвичай не рекомендовані через можливість розвитку резистентності до лікування та залежності. У літніх осіб вони можуть погіршити когнітивні, моторні функції, навички водіння та підвищити ризик падінь. Антигістамінні препарати безпечні, але здатні викликати денну сонливість.

Докази використання мелатоніну при СН відсутні. Зопіклон призначають частіше, адже він вважається безпечнішим, ніж бензодіазепіни (Sato et al., 2020; Manolis et al., 2021).

У пацієнтів із СН ефекти та віддалені клінічні наслідки застосування ліків для сну мають бути додатково вивчені. Також більшу увагу в таких хворих слід приділяти детермінантам якості сну та асоціаціям із супутніми патологіями. Взаємодія якості сну в осіб із СН та здатності до самопомогі потребує прискіпливішого розгляду.

Імунізація та профілактика інфекцій

Грипозна інфекція є важливим тригером серцево-судинних подій (Clar et al., 2015). Пацієнти із СН є вразливими до розвитку вірусних інфекцій (наприклад, COVID-19). Вакцинація проти вірусних інфекцій пов'язана зі значним зниженням ризику смерті від усіх причин у хворих на СН, що було нещодавно показано згідно з даними метааналізу за участю 179 158 пацієнтів, який включав осіб із СН (Rodrigues et al., 2020). Відповідно до рекомендацій, доцільно проводити щорічну імунізацію проти грипу та одноразову вакцинацію проти пневмококової інфекції (Ponikowski et al., 2016).

Рекомендації. Слід обговорити із хворими на СН переваги та можливі ризики, пов'язані з вакцинацією. Окрім того, варто розглянути застосування оптимальних втручань для захисту пацієнтів із СН від інфекцій та їх ускладнень.

Утримання від куріння та вживання психоактивних речовин

У настановах йдеться про необхідність отримання пацієнтами із СН консультації щодо відмови від куріння та вживання психоактивних речовин (ПАР) (Yancy et al., 2017). Використання електронних сигарет не рекомендоване, оскільки існує значно вищий ризик розвитку ССЗ серед користувачів електронних та звичайних сигарет порівняно з лише тютюнокурінням (Bhatnagar et al., 2019). При застосуванні кальяну курці піддаються значно вищому рівню важких і токсичних поліциклічних ароматичних вуглеводнів, ніж при курінні цигарок, а також токсичних речовин для кардіореспіраторної системи, як-то леткі органічні сполуки й важкі метали (кадмій, свинець), що можуть пошкодити кровоносні судини та мозок (Bhatnagar et al., 2019). Вживання ПАР, як-то кокаїн, амфетамін, екстазі, канабіс, псилоцибін, летючі речовини тощо, може викликати серйозні гострі зміни в роботі серцево-судинної системи, а також завдати незворотної шкоди серцю (Ghuran, Nolan, 2000).

Рекомендації. Незважаючи на те, що шкода куріння є очевидною, багато осіб із СН є активними курцями (13-54%) (Reyes et al., 2016). До того ж на тлі зловживання ПАР часто виникають пов'язані з цим психосоціальні проблеми. Тож пацієнт-орієнтована консультація з наданням чітких та обґрунтованих рекомендацій щодо відмови від куріння і вживання ПАР є важливою (Pipe et al., 2011). Доцільно розглянути наведення хворого для отримання психологічної підтримки або когнітивно-поведінкової терапії, якщо він хоче кинути курити або приймати ПАР.

При розгляді практики відмови від куріння доцільним може бути призначення затверджених методів фармакотерапії, як-то нікотинозамінна терапія (бупропіон, вареніклін), з моніторингом серцево-судинних побічних ефектів та медикаментозної взаємодії з препаратами для лікування ССЗ. Пацієнта із СН необхідно поінформувати, що вживання ПАР та куріння виключають можливість трансплантації серця.

МОНІТОРИНГ ЗМІН У МЕЖАХ САМОДОПОМОГИ

Погіршення СН або поява нових симптомів може суттєво впливати на якість життя пацієнтів та мати руйнівні негативні наслідки. Ефект самопомогі вивчали у багатьох дослідженнях, але конкретно самомоніторинг – у жодному (Jonkman et al., 2016; Jonkman et al., 2016). Моніторинг має включати відстеження ознак та симптомів СН, супутніх захворювань та побічних ефектів ліків (Mentz et al., 2014).

Моніторинг симптомів

Відповідно до рекомендацій, моніторинг ознак та симптомів СН є невід’ємною частиною самопомоги. Раннє виявлення погіршення симптомів СН важливе для запобігання госпіталізації та зниження смертності серед хворих. Моніторинг можуть здійснювати клініцисти або пацієнти шляхом дистанційного контролю (з/без імплантованих пристроїв), включно зі структурованою підтримкою за допомогою телефону (Ponikowski et al., 2016).

Оцінку самопомоги у пацієнтів із СН можна проводити шляхом застосування європейської шкали поведінки на тлі самопомоги при серцевій недостатності (EHFScBS) або переглянутого індексу самопомоги при серцевій недостатності (SCHFI) (Sedlar et al., 2017; Riegel et al., 2019). Ці надійні та доступні інструменти використовують як у наукових дослідженнях, так і у клінічній практиці для навчання хворих.

Клінічні переваги дистанційного моніторингу підтверджено за даними кількох метааналізів (Eurlings et al., 2019). У дослідженні TIM-HF2 було продемонстроване поліпшення прогнозу в осіб із СН у контексті цілодобової системи підтримки (Eurlings et al., 2019). Моніторинг за допомогою імплантованих пристроїв може покращити результати (Koehler et al., 2018).

Рекомендації. Пацієнти мають пройти навчання з моніторингу симптомів СН та обговорити з лікарем план лікування. Самоконтроль пацієнтами симптомів протягом життя може здійснюватися різними способами залежно від уподобань хворого та наявності ресурсів. Поточна пандемія COVID-19 змусила зосередитися на дистанційному моніторингу. Телемоніторинг можна розглядати як актуальний варіант підтримки пацієнтів у здійсненні самоконтролю.

Частота моніторингу залежить від клінічного стану пацієнтів та стабільності хвороби. Моніторинг симптомів слід виконувати щонайменше кожні шість місяців для осіб зі стабільною СН (NICE, 2020). Симптоми й ознаки для самостійного моніторингу в пацієнтів із СН та клінічні стани / захворювання, що можуть бути причиною їх розвитку, наведені в таблиці.

Контроль побічних ефектів та ускладнень

Побічні ефекти ліків при СН зафіксовані у 10% у клінічних випробувань та 17-22% – обсерваційних (Wirta et al., 2018). Несприятливі явища зазвичай призводять до недотримання режиму терапії СН, але близько третини пацієнтів, які їх мають, не повідомляють про це лікарям (De Smedt et al., 2009). Як хворим, так і клініцистам нерідко буває важко відокремити симптоми захворювання від побічних ефектів лікарських засобів (Rogers et al., 2002).

У рекомендаціях із СН зазначено важливість надання пацієнтам вичерпної інформації про поширені побічні явища препаратів для лікування СН (Yancy et al., 2018). Також слід повідомити хворим про необхідність вчасного інформування лікаря про симптоми, пов’язані з препаратами.

Занепокоєння щодо гіпотензії, спричиненої терапією, часто є безпричинно надмірною як серед пацієнтів із СН, так і лікарів. Важливо, що асимптоматична АГ не є підставою для зменшення приймання ліків або уникнення титрування дози вгору в осіб із СНзНФВ. Є дані, що інтенсивний контроль АТ у літніх осіб порівняно зі стандартним лікуванням не посилює ортостатичну АГ і не підвищує ризик травматичних падінь (Williamson et al., 2016).

Початкові дані щодо використання інструментів електронної охорони здоров’я для самоконтролю пацієнтів свідчать про значне збільшення позитивних змін у прийманні ліків. Однак доказів на підтвердження їх ефективності для виявлення побічних ефектів або підвищення задоволеності хворих досі бракує (Lancaster et al., 2018).

Зниження функції нирок часто вважають побічною реакцією при застосуванні інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на СНзНФВ. Проте сучасні дані свідчать, що, незважаючи на погіршення функції нирок, зниження рівня смертності на тлі лікування зберігається.

Рекомендації. Майже половина пацієнтів із СН вважають побічні дії ліків серйозною проблемою, спричиненою захворюванням. Чіткі рекомендації лікаря з обґрунтуванням необхідності терапії, можливості внесення в неї змін та спільного прийняття рішень допоможуть запобігти розвитку несприятливих явищ. Лікування СН слід починати препаратами у низьких дозах та збільшувати поступово.

У разі виникнення побічних ефектів слід відкорегувати режим лікування, пояснити пацієнтові причини їх розвитку та надати рекомендації щодо усунення цих проблем. При набряку губ або горла хворому потрібно наголосити негайно звернутися по медичну допомогу. Також для пацієнтів із СН доцільно провести консультацію щодо того, як знизити ризик падінь.

Необхідно виключити застій у легенях та печію як причину кашлю, перш ніж припиняти приймання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Крім того, хворим слід рекомендувати не пропускати терапію діуретиками, навіть коли вони знаходяться далеко від дому, але заохочувати вибирати оптимальний час приймання.

Таблиця. Симптоми й ознаки для самостійного моніторингу в пацієнтів із СН та клінічні стани / захворювання, що можуть бути причиною їх розвитку	
Симптоми та ознаки	Клінічні стани / захворювання
Задихка Під час активності (ходьба по квартирі, сходами) У положенні лежачи / вночі Під час діяльності	Перевантаження рідиною, збільшення післянавантаження (відносно високий АТ), супутні патології (хронічне обструктивне захворювання легень), серцева ішемія
Набряк (ноги, руки, щиколотки, стегна, живота тощо)	Перевантаження рідиною
Біль за грудиною	Ішемія міокарда, перевантаження рідиною, збільшення післянавантаження (відносно високий АТ), супутні захворювання, тривога
Зниження апетиту / нудота	Перевантаження рідиною, тривога, ниркова недостатність
Слабкість, швидка стомлюваність	Перевантаження рідиною, прогресування СН, побічна дія ліків, проблеми зі сном, анемія
Кашель, хрипи	Перевантаження рідиною, побічний ефект на тлі лікування, супутні патології (хронічне обструктивне захворювання легень), збільшення післянавантаження (відносно підвищення АТ)
Спрага	Зневоднення, прогресування СН, побічна дія ліків (діуретиків)
Підвищене серцебиття	Аритмія
Запаморочення	Низький АТ (побічний ефект ліків), погіршення СН, аритмія, зневоднення
Знижений рівень активності	Клінічне погіршення, анемія
Вага (вимірювати регулярно/щодня за однакових умов, наприклад, після ранкового туалету)	Раптове підвищення ваги: перевантаження рідиною Втрата ваги: неправильне харчування, раптове зневоднення
Пульс	Перевантаження рідиною, аритмія, погіршення СН
АТ	Побічна дія ліків, гіпертонія / ортостатична гіпотензія
Інші аспекти для моніторингу/оцінки	Навіщо контролювати?
Потреба у підтримці	Можливо, знадобиться практична та емоційна підтримка
Режим харчування / споживання їжі	Для запобігання недоїданню
Лихоманка, діарея, блювання	Можливо, необхідні адаптація лікування чи споживання рідини, діагностика гострих супутніх захворювань
Депресія, поганий настрій, тривога	Ймовірне погіршення стану, потреба у підтримці
Реакція на зміни поведінки, пов'язаної з самопомогою	Можливо, необхідне підтвердження або зміна реакції на симптоми в майбутньому

Доцільно порадити пацієнтам письмово фіксувати історію побічних ефектів. Важливо розробити стратегії запобігання та/або зниження частоти побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ліків, для довгострокової перспективи.

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОВЕДІНКИ Й СТАНУ ХВОРИХ

Відповідно до рекомендацій, у пацієнтів із СН з ознаками та/або симптомами застійних явищ доцільно застосовувати діуретики для зменшення симптомів, збільшення фізичних навантажень і зниження ризику госпіталізації (Ponikowski et al., 2016). Гнучкий та індивідуалізований режим дозування діуретиків може покращити якість життя хворих та зменшити кількість госпіталізацій в осіб із СНзпФВ (Piano et al., 2011). Незважаючи на те, що рекомендовано використовувати діуретики у найменшій дозі та, за можливості, відмінити приймання петльових діуретиків, сучасних даних щодо припинення такої терапії у пацієнтів із СН небагато (Martens et al., 2018; Sica et al., 2018). Як відомо, корегування лікування діуретиками (частіше збільшення дози) може покращити клінічні результати (Abraham et al., 2016).

Через зміни стану пацієнтів (на тлі СН чи пов'язані з іншими причинами), може знадобитися корегування схеми лікування, зниження фізичної активності або зміна (тимчасова) споживання солі чи рідини.

Метою терапії діуретиками є досягнення та підтримання еуволемії за допомогою найменшої ефективної дози. Дозування цих препаратів необхідно з часом корегувати залежно від індивідуальних особливостей хворих. Гнучкий графік дозування діуретиків, що ґрунтується на конкретних ознаках та симптомах пацієнта із хронічною СН, є безпечним. В окремих осіб з еуволемією/гіповолемією застосування діуретиків може бути (тимчасово) припинене. У пацієнтів із виразною генералізованою гіперемією, особливо за наявності набряку слизової кишечника, вплив фуросеміду при пероральному застосуванні може змінюватися через недостатню абсорбцію у шлунково-кишковому тракті. Рекомендовано перейти на інший діуретик або внутрішньовенне введення фуросеміду з метою збільшення діурезу, зменшення загальної непрохідності та набряку слизової кишечника й відновлення абсорбції пероральних діуретиків у шлунково-кишковому тракті.

Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та діуретики в осіб із виразною гіповолемією значно підвищують ризик гострого ураження нирок та/або гіперкаліємії. Можливо, слід тимчасово припинити лікування або зменшити дозування до нормалізації стану хворих.

ВИСНОВКИ

Самодопомога є дуже важливою для покращення результатів лікування осіб із СН, зокрема якості життя, зниження частоти госпіталізацій та смертності. Однак багатьом пацієнтам важко дотримуватися рекомендацій щодо самопомоги, ймовірно, через брак мотивації, здібностей чи підтримки. Медичні працівники відіграють важливу роль в інформуванні хворих, навчанні навичкам, адаптації даних та взаємодії з пацієнтами для прийняття спільних рішень. Самодопомога не означає, що пацієнт має робити все сам. Члени родини, друзі чи доглядальники можуть бути залучені залежно від бажання та можливостей хворого до всіх аспектів самопомоги (підтримка, моніторинг та лікування).

Підготувала Олена Коробка

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.onlinelibrary.wiley.com*

Діагностика й лікування гострої та хронічної серцевої недостатності

Серцева недостатність (СН) — це захворювання, за якого відбувається зниження працездатності серця та його можливості забезпечувати повноцінне кровопостачання організму. У 2021 р. Європейське товариство кардіологів (ESC) із залученням Асоціації серцевої недостатності (HFA) розробило настанову щодо діагностики й лікування гострої та хронічної СН. Автори проаналізували й узагальнили наявні дані, щоб полегшити клініцистам вибір оптимальної стратегії ведення таких хворих на індивідуальному рівні. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього документа.

ВИЗНАЧЕННЯ Й ОСОБЛИВОСТІ СН

СН — це клінічний синдром, за якого виникають такі симптоми, як, наприклад, задишка, набряк гомілок чи слабкість, що можуть супроводжуватися підвищеним тиском у яремній вені, хрипами у легенях, периферичними набряками тощо. Це відбувається через структурні/функціональні аномалії серця, що призводить до зростання внутрішньосерцевого тиску, неадекватного серцевого викиду в спокої чи під час фізичних навантажень. Найчастіше СН виникає через дисфункцію міокарда: систолічну, діастолічну або обидві. Патологія клапанів, перикарду й ендокарду, порушення серцевого ритму та провідності також можуть спричинити розвиток СН.

Відповідно до фенотипів, СН класифікують на основі вимірювання фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ):

- СНзнФВ: ФВ ЛШ $\leq 40\%$, тобто значне зниження систолічної функції ЛШ;
- СНпзФВ — ФВ ЛШ від 41 до 49%, тобто помірне зниження систолічної функції ЛШ;
- СНзбФВ — ФВ ЛШ $\geq 50\%$ і наявність ознак структурних/функціональних серцевих аномалій та/або підвищеного вмісту натрійуретичних пептидів.

СН також може розвиватися як наслідок дисфункції правого шлуночка (ПШ). Основною причиною хронічної недостатності ПШ є легенева гіпертензія, спричинена порушенням функції ЛШ, рідше — аритмогенна кардіоміопатія ПШ, клапанна хвороба серця (Arrigo et al., 2019).

За формами СН поділяється на хронічну (ХСН) та гостру (ГСН). В осіб із ХСН симптоми проявляються поступово, у разі їх раптового або, навпаки, повільного погіршення СН є декомпенсованою. Симптоматичну тяжкість СН відповідно до функціонального класу (ФК) визначають із використанням категорій Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ПРОГНОЗ СН

Поширеність СН в Європі становить 1-2% у дорослій популяції (Conrad et al., 2018; Virani et al., 2020). З віком цей показник зростає: він складає приблизно 1% в осіб <55 років та $>10\%$ у віці 70 років і старше. Орієнтовно $>50\%$ хворих на СН — жінки (van Riet et al., 2016).

Етіологія СН змінюється залежно від географічного розташування. Приміром, у країнах Західної Європи і розвинених країнах основними факторами ризику розвитку СН є ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія (АГ) (GBD, 2017). Що стосується ішемічної етіології, СНпзФВ схожа на СНзнФВ, із вищою частотою ІХС як чинника, що лежить в їх основі, порівняно з СНзбФВ (Koh et al., 2017; Vedin et al., 2017).

Прогноз для пацієнтів із СН залишається поганим, а якість життя помітно знижується. За даними аналізу когорт досліджень Framingham Heart Study та Cardiovascular Health Study, рівень смертності становить 67% протягом п'яти років після встановлення діагнозу (Tsao et al., 2018).

Жінки мають кращу виживаність, ніж чоловіки, незважаючи на те, що отримують менше лікування, яке базується на наукових доказах (Motiejunaite et al., 2020). Загальний прогноз ліпший при СНпзФВ порівняно із СНзнФВ (Chioncel et al., 2017).

Загалом вважається, що СНзбФВ асоційована із ліпшою виживаністю, ніж СНзнФВ. За результатами великого метааналізу MAGGIC, скорегований ризик смертності серед пацієнтів із СНзбФВ є значно нижчим, ніж із СНзнФВ (Росock et al., 2013).

Після встановлення діагнозу хворі на СН потрапляють до лікарні в середньому раз на рік (Barasa et al., 2014). Ризик госпіталізації через СН у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) у 1,5 рази вищий порівняно з такими без ЦД. Фібриляція передсердь (ФП), більші індекс маси тіла (ІМТ) та глікований гемоглобін, а також низька розрахункова швидкість клубочкової фільтрації є потужними предикторами госпіталізації з приводу СН (Mosterd, Hoes, 2007). У зв'язку зі зростанням та старінням популяції, суттєвою поширеністю супутніх захворювань очікується, що абсолютна кількість госпіталізацій через СН у майбутньому значно збільшиться, можливо, на 50% протягом наступних 25 років (Savarese, Lund, 2017).

ДІАГНОСТИКА ХСН

Для встановлення діагнозу ХСН мають бути наявні симптоми та/або ознаки СН і об'єктивні дані щодо серцевої дисфункції. Однак самих лише симптомів чи ознак недостатньо для підтвердження діагнозу (Mant et al., 2009; Kelder et al., 2011). Діагноз ХСН є більш імовірним у пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі, АГ, ІХС, ЦД, зловживанням алкоголем, хронічною хворобою нирок (ХХН), проведенням кардіотоксичної хіміотерапії, а також в осіб із сімейним анамнезом ХХН або раптової смерті.

Для оцінки пацієнтів із підозрою на ХСН слід провести такі діагностичні тестування:

1. Визначення рівня натрійуретичного пептиду типу В (BNP) та N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP) (*I, B*).
2. Електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях (*I, C*).
3. Трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) (*I, C*).
4. Рентгенографія грудної клітки (*I, C*).

Окрім того, необхідно виконати планові аналізи крові на наявність супутніх захворювань, включно із загальним аналізом крові, визначенням рівня сечовини, електролітів, глюкози натще, глікованого гемоглобіну, ліпідів та оцінкою функції щитовидної залози (*I, C*). Оцінка показника насичення трансферину залізом та вмісту феритину також важлива (*I, C*).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця рекомендована для оцінки структури та функції міокарда у пацієнтів із поганими акустичними вікнами на ЕхоКГ (*I, C*). На додаток, ця методика є доцільною для характеризувати тканини міокарда при підозрі на інфільтративне новоутворення, хворобу Фабрі, запальне захворювання (міокардит), ізольовану некомпактність ЛШ, саркоїдоз, перевантаження залізом / гемохроматоз тощо (*I, C*).

Інвазивну коронарографію проводять в осіб зі стенокардією незважаючи на фармакологічну терапію або симптоматичні шлуночкові аритмії (*I, B*). Серцево-легеневий тест із фізичним навантаженням рекомендований як частина оцінки за необхідності виконання трансплантації серця та/або механічної підтримки кровообігу (МПК) (*I, C*). Катетеризація правих відділів серця доцільна для хворих на тяжку СН, які проходять обстеження щодо потреби у трансплантації серця або МПК (*I, C*).

ПРОФІЛАКТИКА ТА АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ХСН

При веденні осіб із СН, окрім оптимізації фармакологічної та апаратної терапії, слід також приділяти належну увагу якості надання медичної допомоги. Нагальною є потреба у досвідчених лікарях-кардіологах, фахівцях із СН, медсестрах тощо, а також впровадження навчальних програм для них (McDonagh et al., 2014; Riley et al., 2016).

Лікування АГ слід проводити для профілактики або відстрочення розвитку СН, а також для запобігання госпіталізації з приводу СН (*I, A*). Також із цією ж метою рекомендована статинотерапія у пацієнтів із СН та високим ризиком серцево-судинних (СС) або інших захворювань (*I, A*). Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (SGLT2) канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, сотагліфлозин слід призначати хворим на ЦД зі значною імовірністю кардіоваскулярних або інших хвороб для запобігання госпіталізації через СН (*I, A*).

Роль мультидисциплінарної команди при веденні пацієнтів із СН є важливою (McDonagh et al., 2011). Для зниження ризику госпіталізації та смерті від СН рекомендовано включати осіб із СН у багатопрофільну програму лікування СН, а також радити їм застосування стратегій самоконтролю (*I, A*). Окрім того, необхідно проводити консультування хворих щодо негативного впливу малорухливого способу життя, ожиріння, тютюнокуріння та зловживання алкоголем для профілактики або відстрочення розвитку СН (*I, C*). Усім пацієнтам з метою поліпшення якості життя та зменшення госпіталізації через СН рекомендовані фізичні навантаження залежно від індивідуальних характеристик (*I, A*).

ЛІКУВАННЯ СНЗНФВ

Фармакологічне лікування є наріжним каменем ведення осіб із СНЗНФВ, та його слід впроваджувати до розгляду апаратної терапії, а також разом із немедикаментозними втручаннями. Серед основних цілей лікування пацієнтів із СНЗНФВ варто відзначити (Anker et al., 2016):

- зниження смертності;
- запобігання повторним госпіталізаціям через погіршення СН;
- поліпшення клінічного статусу, функціональної спроможності та якості життя хворих.

Стратегію ведення пацієнтів із СНЗНФВ представлено на рисунку 1.

Для зменшення ймовірності госпіталізації та смерті пацієнтам із СНЗНФВ рекомендовано застосовувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), дапагліфлозин або емпагліфлозин (*I, A*). Бета-блокатори слід призначати хворим на стабільну СНЗНФВ із цією ж метою (*I, A*).

Сакубітріл/валсартан можна використовувати як заміну іАПФ у пацієнтів із СНЗНФВ для зниження ризику госпіталізації та летальних випадків від СН (*I, B*). Діуретики рекомендовані пацієнтам із СНЗНФВ з ознаками та/або симптомами застійних явищ для полегшення симптомів СН, підвищення толерантності до фізичних навантажень та зменшення госпіталізацій із приводу СН (*I, C*).

Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) рекомендоване для зниження ризику госпіталізацій через СН та смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із симптоматичною СНЗНФВ, які не переносять іАПФ або інгібітори рецепторів ангіотензину/неприлізину (АРНІ); при цьому хворі також мають отримувати β-блокатори та АМР (*I, B*). Додавання БРА (або прямого інгібітора реніну) до комбінації іАПФ і АМР не рекомендоване, оскільки збільшується імовірність ниркової дисфункції та гіперкаліємії (*III, C*).

Значна частка летальних випадків серед пацієнтів із СН, особливо із більш легкими симптомами, настає раптово. Багато з них зумовлені електричними порушеннями, як-то шлуночкові аритмії, брадикардія та асистолія. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) є ефективною для корекції потенційно фатальних шлуночкових аритмій, а також запобігає розвитку брадикардії (McMurray et al., 2014; Shen et al., 2017).

Доцільно зазначити, що використання ІКД є доцільним для зниження ризику раптової смерті та летальності від усіх причин у пацієнтів із СНЗНФВ, які одужали від шлуночкової аритмії, що спричинила гемодинамічну нестабільність; також очікується, що виживаність у таких хворих становитиме >1 рік за хорошого функціонального статусу та відсутності зворотних причин, або ж якщо шлуночкова аритмія не розвинулася протягом <48 год після ІМ (*I, A*).

На додаток, ІКД рекомендовано з метою зниження ризику раптової смерті та летальних випадків із будь-яких причин в осіб із симптоматичною СН II-III ФК за NYHA ішемічної етіології (якщо вони не мали ІМ за попередні 40 днів), а також із ФВ ЛШ $\leq 35\%$ незважаючи на оптимальну фармакотерапію упродовж більш ніж трьох місяців; також очікується, що виживаність хворих становитиме значно більше ніж 1 рік при сприятливому функціональному статусі (I, A).

ІКД не рекомендовано протягом 40 днів після ІМ, оскільки дана процедура в цей час не покращує прогноз (III, C). ІКД не слід проводити в осіб із СН IV ФК за NYHA та виразними симптомами, що не піддаються фармакотерапії, за винятком випадків, коли вони є кандидатами на встановлення пристрою для підтримання шлуночків, виконання серцевої ресинхронізаційної терапії (CRT) з імплантацією пристрою (CRT-P/D) або трансплантації серця (I, A).

Терапія СНзНФВ				
Для зниження рівня смертності в усіх категорій пацієнтів				
іАПФ/ARNI	β-блокатори	AMP	Інгібітори SGLT2	
Для зниження частоти госпіталізацій та смертності через СН у певних категорій пацієнтів				
Застійні явища				
Діуретики				
Синусовий ритм із БЛНПГ ≥150 мс		Синусовий ритм із БЛНПГ 130-149 мс або неБЛНПГ ≥150 мс		
Імплантація пристрою CRT-P/D		Імплантація пристрою CRT-P/D		
Ішемічна етіологія		Неішемічна етіологія		
ІКД		ІКД		
ФП	ФП		ІХС	Дефіцит заліза
Антикоагуляція	Дигоксин	Ізоляція легених вен	АКШ	Карбоксимальтоза заліза
Стеноз аорти	Мітральна регургітація	ЧСС >70 уд./хв	Чорна раса	Непереносимість іАПФ/ARNI
SAVR/TAVI	Пластика МК за типом «край у край»	Івабрадин	Гідралазин / ізосорбід динітрат	БРА
Для окремої категорії пацієнтів із тяжкою СН				
Трансплантація серця	МПК як ВТВ/ВТС		МПК та апарат допоміжного кровообігу	
Для зниження частоти госпіталізацій із приводу СН та поліпшення якості життя в усіх категорій пацієнтів				
Програма реабілітаційних вправ				
Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнта				

Рис. 1. Стратегія ведення пацієнтів із СНзНФВ

Примітки: БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса, АКШ – аортокоронарне шунтування, SAVR/TAVI – транскатетерна імплантація / протезування аортального клапана, МК – мітральний клапан, МПК – механічна підтримка кровообігу, ВТВ – міст до трансплантації серця, ВТС – міст до вибору.

У належним чином відібраних пацієнтів СРТ знижує захворюваність та смертність, покращує роботу серця та якість життя (Cleland et al., 2013; Sohaib et al., 2015). СРТ рекомендовано для хворих на симптоматичну СН із синусовим ритмом, тривалістю комплексу QRS ≥ 150 мс та його морфологією за типом блокади лівої ніжки пучка Гіса, ФВ ЛШ $\leq 35\%$, незважаючи на оптимальну фармакотерапію, з метою зменшення симптомів, а також захворюваності та смертності (I, A).

Пацієнтам із СНзФВ, незалежно від ФК за NYHA або ширини комплексу QRS, які мають показання для шлуночкової стимуляції при атріовентрикулярній (АВ) блокаді високого ступеня, слід проводити СРТ замість стимуляції ПШ для зниження рівня захворюваності; до цієї когорти також входять особи із ФП (I, A). СРТ не рекомендовано хворим із тривалістю комплексу QRS < 130 мс, які не мають показань для стимуляції через АВ-блокаду високого ступеня (I, A).

ЛІКУВАННЯ СНПЗФВ ТА СНЗБФВ

На СНпзФВ частіше страждають чоловіки, зокрема молодшого віку, які з високою імовірністю мають коморбідну ІХС (50-60%) і рідше – ФП та інші захворювання (Vedin et al., 2017; Karoor et al., 2016). Щодо СНзбФВ, пацієнти із даною недугою зазвичай старшого віку, і на неї частіше хворіють жінки. Також у них поширенішими є ФП, ХХН та супутні патології, що не пов'язані з СС-системою, ніж в осіб із СНзФВ (Borlaug, 2020).

У хворих на СНзбФВ необхідно проводити скринінг і контроль етіологічних факторів, супутніх кардіоваскулярних та інших захворювань (I, C). Що стосується фармакотерапії, пацієнтам із СНпзФВ та СНзбФВ і застійними явищами рекомендовані діуретики для зменшення ознак і симптомів (I, C). Для зниження ризику госпіталізації та смерті серед хворих на СНпзФВ можна розглянути застосування іАПФ, БРА, β -блокаторів, АМР, сакубітрілу/валсартану (IIb, C).

ДІАГНОСТИКА Й ТЕРАПІЯ ГСН

Пацієнти із ГСН потребують термінового обстеження із подальшим початком чи інтенсифікацією лікування, зокрема внутрішньовенної терапії або процедур. ГСН є провідною причиною госпіталізації серед хворих віком > 65 років і пов'язана з високим рівнем смертності та повторних госпіталізацій. Внутрішньолікарняна смертність коливається від 4 до 10%. Летальність після виписки протягом одного року може становити 25-30% (Nieminen et al., 2006; Miro et al., 2019).

Діагностична оцінка осіб із ГСН починається з моменту першого візиту до лікаря та триває протягом всього перебігу хвороби з метою виявлення клінічних проявів, своєчасного діагностування та лікування будь-яких потенційно зворотних причин, провокувальних чи загрозливих життю факторів. За можливості обстеження має включати ЕКГ та ЕхоКГ. Додаткові дослідження, як-то рентгенографія грудної клітки та ультразвукове дослідження легень, можуть бути використані для підтвердження діагнозу ГСН, особливо коли тестування натрійуретичних пептидів недоступне. Окрім того, залежно від клінічної ситуації можуть знадобитися визначення сироваткового тропоніну, креатиніну, електролітів (натрію, калію, хлориду прокальцитоніну, лактату), тиреотропного гормону, D-димеру, оцінка показника насичення трансферину залізом та вмісту феритину, а також пульсоксиметрія й аналіз газів артеріальної крові.

За наявності гіпоксемії пацієнтам із $SpO_2 < 90\%$ або $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. рекомендовано оксигенотерапію (I, C). Інтубацію проводять при прогресувальній дихальній недостатності, що зберігається незважаючи на насичення крові киснем або неінвазивну вентиляцію легень (I, C).

Варто підкреслити, що всім хворим на ГСН, які поступають до лікарні з ознаками/симптомами перевантаження рідиною, слід застосовувати внутрішньовенні петльові діуретики (I, C).

У пацієнтів, які ще не отримували антикоагулянтної терапії та не мають протипоказань, доцільною є профілактика тромбоемболії (наприклад, низькомолекулярним гепарином) для зниження ризику тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії (I, A).

Інотропні засоби не рекомендовані у плановому порядку з міркувань безпеки, якщо у хворого немає симптоматичної гіпотензії та ознак гіперперфузії (III, C). Також не слід рутинно використовувати опіати, за винятком окремих пацієнтів із сильним болем або тривогою (III, C). Застосування внутрішньоаортального насоса у разі кардіогенного шоку після ІМ зазвичай не рекомендоване (III, B).

ЛІКУВАННЯ ПРОГРЕСУВАЛЬНОЇ СН

У багатьох пацієнтів СН переходить у фазу прогресувальної, що характеризується стійкими симптомами незважаючи на оптимальну терапію (Fang et al., 2015; Truby, Rogers, 2020). Прогноз для хворих залишається поганим: смертність упродовж одного року коливається від 25 до 75% (Rose et al., 2001; Xanthakis et al., 2016). Для осіб із тяжкою СН може знадобитися використання фармакологічної терапії та короткочасної МПК, поки не буде доступна імплантація систем довгострокової МПК або трансплантація серця.

Пацієнти, які розглядаються для проведення тривалої МПК, повинні ретельно дотримуватися режиму терапії, мати навички у використанні пристроїв та психосоціальну підтримку (I, C). Трансплантація серця рекомендована хворим на прогресувальну СН, які не піддаються медикаментозній/апаратній терапії та не мають абсолютних протипоказань (I, C).

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД КОМОРБІДНИХ ССЗ ТА ІНШИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

СН та ФП

ФП та СН часто співіснують (Carlisle et al., 2019). Ці клінічні стани можуть спричиняти розвиток або погіршення один одного через такі механізми, як структурне ремоделювання серця, активація нейрогормональних систем та порушення ритму серця, пов'язане з ЛШ (Ling et al., 2016; Kotecha et al., 2016). Частка пацієнтів із СН, в яких розвивається ФП, зростає з віком і тяжкістю СН. Коли ФП викликає СН, клінічний перебіг видається сприятливішим, ніж при інших причинах розвитку СН (так звана тахікардіоміопатія) (Smit et al., 2012). І навпаки, виникнення ФП в осіб із ХСН корелює із гіршим прогнозом, включно з інсультом та підвищеною смертністю (Swedberg et al., 2005; Mogensen et al., 2017).

Ведення пацієнтів із супутніми СН та ФП представлено на рисунку 2 (Gorennek et al., 2020).

Щодо фармакологічної терапії, всім пацієнтам із супутніми ФП і СН та показником $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} > 2$ у чоловіків і > 3 у жінок рекомендоване тривале лікування пероральним антикоагулянтом (I, A). Слід віддавати перевагу прямим оральним антикоагулянтам (ПОАК) на відміну від антагоністів вітаміну К (АВК), за винятком осіб із помірним/тяжким мітральним стенозом або механічними протезами клапанів серця (I, A).

Невідкладна електрична кардіоверсія є доцільною у разі різкого погіршення СН у хворих зі швидким шлуночковим ритмом та гемодинамічною нестабільністю (I, C). Лікування антиаритмічними засобами флекаїнідом, енкаїнідом, дизопірамідом, дронедароном та D-соталолом не рекомендоване з міркувань безпеки (III, A). Дилтіазем або верапаміл не слід призначати пацієнтам із СНзнФВ, оскільки вони підвищують ризик погіршення СН та госпіталізації (III, C).

СН і стеноз аорти

Стеноз аорти може викликати або погіршувати СН, збільшуючи постнавантаження на ЛШ, що призводить до його гіпертрофії та ремоделювання (Genereux et al., 2017). За появи симптомів СН у пацієнтів із тяжким стенозом аорти прогноз є вкрай поганим.

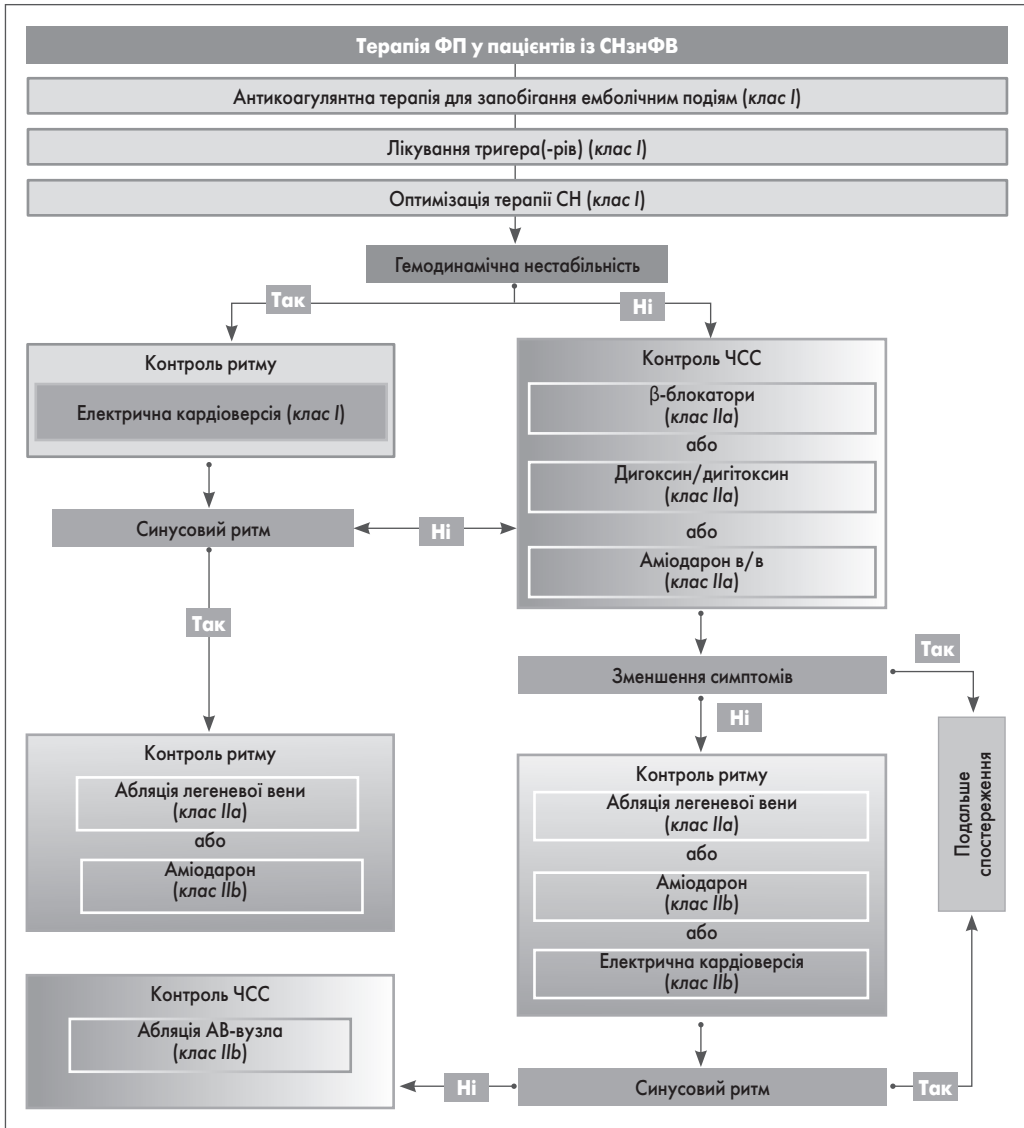


Рис. 2. Лікування ФП у пацієнтів із СНзнФВ

Медикаментозне лікування СН слід призначати всім хворим на СН із виразним симптоматичним стенозом аорти. Потрібно обережно застосовувати судинорозширювальні засоби, щоб уникнути артеріальної гіпотензії. Важливо зазначити, що можливе поліпшення симптомів після фармакотерапії не є приводом для відтермінування втручання.

Пацієнтам із СН та тяжким високоградієнтним стенозом аорти рекомендоване проведення транскатетерної імплантації аортального клапана або його протезування для зменшення симптомів і смертності (I, B). Вибір між цими процедурами має здійснювати кардіологічна команда відповідно до індивідуальних уподобань та особливостей хворого, включно з віком, хірургічним ризиком, клінічними, анатомічними та процедурними аспектами, зважуючи переваги й ризики кожного підходу (I, C).

СН та ЦД

Лікування СН у пацієнтів із/без ЦД є подібним (Seferovic et al., 2018; Cosentino et al., 2020). І навпаки, протидіабетичні препарати відрізняються за своєю дією у пацієнтів із СН, і перевагу слід віддавати тим лікам, які є водночас безпечними та зменшують пов'язані з СН несприятливі явища (Seferovic et al., 2020).

Інгібітори SGLT2 канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, сотагліфлозин рекомендовані хворим на ЦД 2-го типу із СС-ризиком для зменшення госпіталізацій з приводу СН, серйозних СС-подій, ймовірності розвитку термінальної стадії ХХН та СС-смерті (I, A). Інгібітори SGLT2 дапагліфлозин, емпагліфлозин та сотагліфлозин доцільно використовувати у пацієнтів із ЦД 2-го типу та СНзнФВ для зниження частоти госпіталізацій через СН та СС-смерті (I, A).

Тіазолідиндіони (глітазони) призначати пацієнтам із СН не рекомендовано, оскільки вони підвищують ризик погіршення СН та госпіталізації (III, B). Застосування інгібітора дипептилпептидази-4 в осіб із СН також не є доцільним (III, B).

СН та інші клінічні стани

Дефіцит заліза й анемія є поширеними в осіб із СН та незалежно пов'язані зі зниженням фізичних навантажень, повторними госпіталізаціями із приводу СН, високою загальною і СС-смертністю (Anand, Gupta, 2018; Iorio et al., 2018). Слід періодично обстежувати всіх пацієнтів із СН на наявність анемії та дефіциту заліза з повним аналізом крові, визначенням концентрації сироваткового феритину та показника насичення трансферину залізом (I, C). Лікування анемії при СН із використанням еритропоетин-стимулювальних засобів не рекомендоване за відсутності інших показань для цієї терапії (III, B).

Порушення дихання під час сну спостерігається більш ніж у третини хворих на СН та ще частіше – в осіб із ГСН. Пацієнтам із СНзнФВ та центральним апное уві сні не варто проводити адаптивну сервовентиляцію у зв'язку зі збільшенням летальних випадків через ССЗ та будь-які причини (III, A).

Артрит є поширеним супутнім захворюванням при СН, яка часто розвивається на тлі застосування нестероїдних протизапальних препаратів. Тому ці ліки, а також інгібітори циклооксигенази-2 не рекомендовані пацієнтам із СН, адже вони підвищують ризик її погіршення та госпіталізації з приводу СН (III, B).

В онкологічних пацієнтів СН виникає в результаті взаємодії між протипухлинною терапією, самим раком та факторами ризику / супутніми ССЗ (de Boer et al., 2019; Lyon et al., 2020). У хворих на рак із підвищеним ризиком кардіотоксичності, що визначається анамнезом, чинниками СС-ризiku або впливом кардіотоксичних агентів, перед запланованою протипухлинною терапією слід проводити оцінку СС-системи, бажано із залученням кардіолога із досвідом у кардіоонкології (I, C).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Ведення хворих на кардіоміопатію або серцеву недостатність до, під час та після вагітності

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

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ЕТІОЛОГІЯ

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

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

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

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

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

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

ДІАГНОСТИКА

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

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ СН У ПАЦІЄНТОК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ АБО ПІСЛЯ ПОЛОГІВ

Якщо у вагітної розвинулася гостра СН, негайне направлення до відділення інтенсивної терапії та оцінка тяжкості СН і стану плода мають вирішальне значення. На додаток до електрокардіограми (ЕКГ) та аналізів крові, зокрема визначення рівня натрійуретичних пептидів (НП), рекомендоване проведення термінової ехокардіографії (ЕхоКГ) для виявлення ліво- та/або правобічної СН, недостатності клапана тощо.

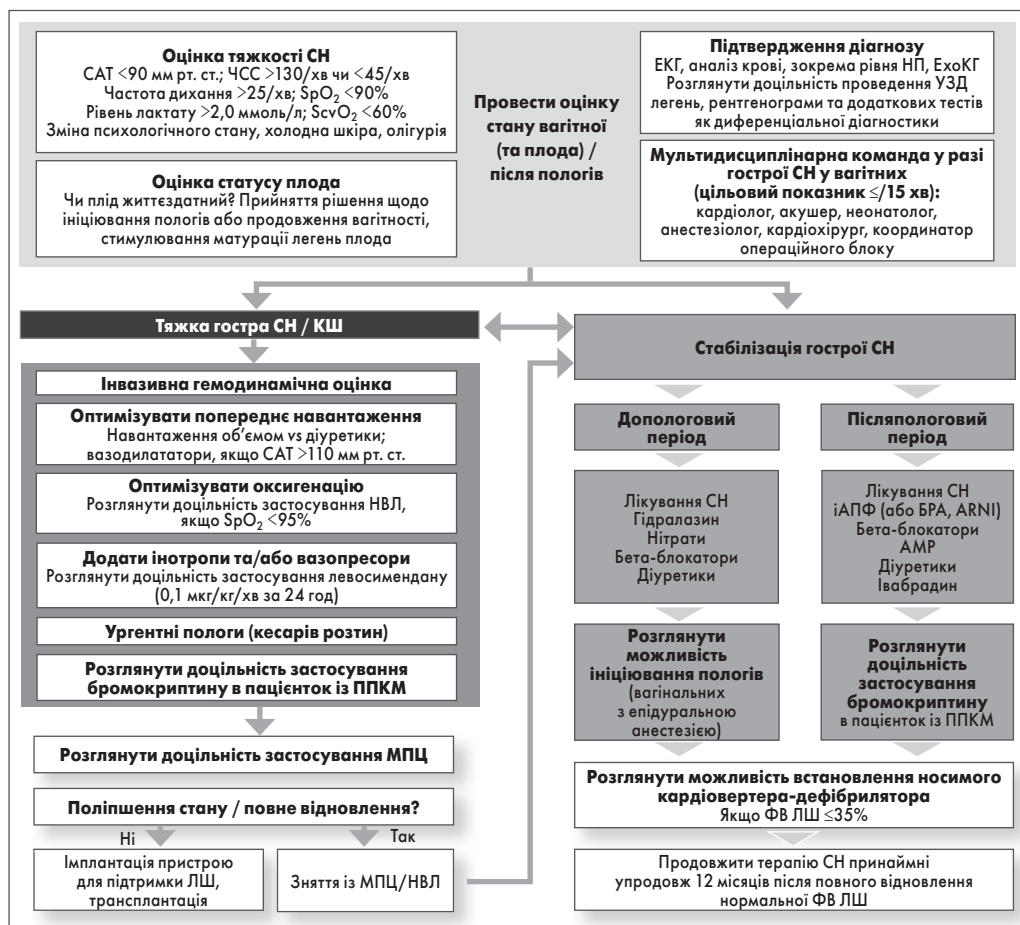


Рис. 1. Ведення жінок із гострою СН під час / після вагітності: міждисциплінарний підхід і лікування матері та плода

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

Алгоритм лікування для забезпечення швидкої діагностики, прийняття належних клінічних рішень та призначення оптимальної терапії представлений на рисунку 1 (Bauersachs et al., 2019). Також важливим є залучення мультидисциплінарної команди до терапевтичного процесу. Якщо можлива стабілізація стану пацієнтки, пологи можуть бути відстрочені, особливо з метою уникнення екстремальної недоношеності.

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

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

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

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

ТЕРАПІЯ У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СН

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

Терапевтичний алгоритм для зниження захворюваності та смертності серед вагітних із СН наведений на рисунку 2. Лікування СН та аритмій у жінок у перинатальному періоді слід здійснювати відповідно до основної кардіальної патології за встановленими рекомендаціями (Regitz-Zagrosek et al., 2018). Лікування СН до вагітності має включати перегляд призначуваних препаратів для уникнення тератогенності та мінімізації шкоди для плода. Інгібітори АПФ, БРА, ARNI, АМР, івабрадин та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу проти-показані під час вагітності, оскільки пов'язані з високим ризиком несприятливих наслідків для плода у всіх триместрах (Bauersachs et al., 2019; Alwan et al., 2005).

Бета-блокатори є безпечними для вагітних, але асоційовані з високою частотою затримання росту плода. Петльові та тіазидні діуретики можна продовжувати при застої в легенях.

На додачу, у вагітних може розвинутися сублегенева шлуночкова недостатність, особливо у разі наявності легеневої АГ. У таких клінічних ситуаціях можна призначити постільний режим і підтримання балансу рідини за допомогою діуретиків та інотропів.

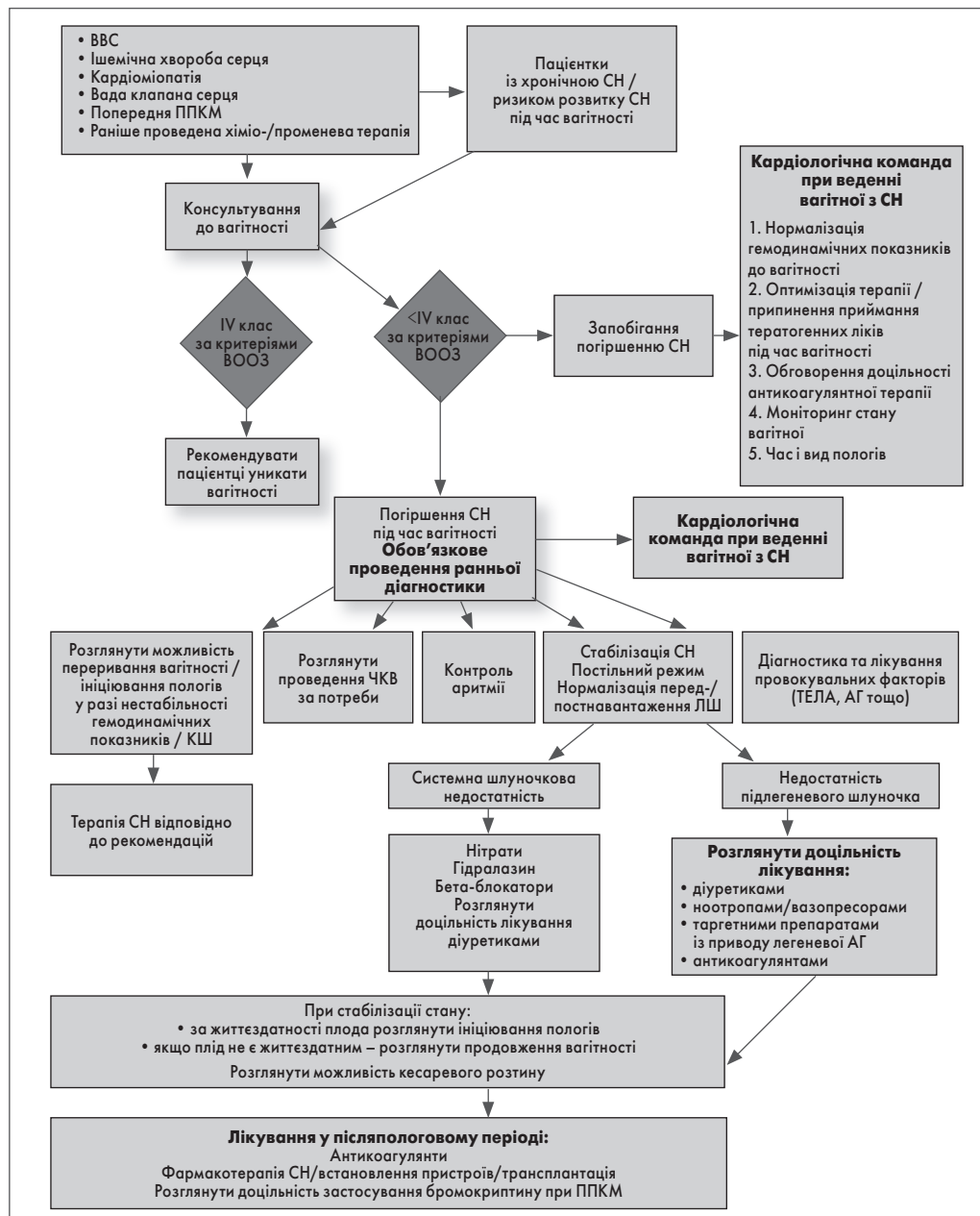


Рис. 2. Лікування застійної СН під час вагітності

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

За наявності легеневої АГ можна розглянути таргетну терапію інгібіторами фосфодіестерази-5 або простагландінами (Hodes et al., 2016; Zengin et al., 2016).

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

МІСЦЕ НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ У СКРИНІНГУ ТА СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ

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

ТЕСТИ З ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ

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

ПОЛОГИ У ЖІНОК ІЗ СН

Пологи у пацієнтки із СН потребують участі мультидисциплінарної команди для досягнення сприятливих результатів. Що стосується термінів пологів, необхідно враховувати строк вагітності, наявність зворотної основної причини СН та, за її відсутності, реакцію на клінічні заходи. Слід застосовувати антикоагулянти у профілактичних дозах, а в деяких випадках, таких як персистувальна аритмія та внутрішньосерцевий тромбоз, – у терапевтичних. Якщо немає зворотних причин СН, як-от аритмія, анемія або інфекція, після модифікації лікування доцільно розглянути проведення пологів, в ідеалі з 32-го тижня, коли зазвичай очікується виживання плода без серйозної інвалідності, або раніше, включно з перериванням вагітності, коли реакція на фармакотерапію є неоптимальною, а ускладнення – незворотними та/або існує значний ризик для життя або довгострокового здоров'я жінки через продовження вагітності.

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

СПЕЦИФІЧНІ КАРДІОМІОПАТІЇ

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

Перипартальна кардіоміопатія

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

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

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

Гіпертрофічна кардіоміопатія

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

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

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

Аритмогенна правшлуночкова кардіоміопатія

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

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

Ізольована некомпактність лівого шлуночка

ІНЛШ – рідкісна вроджена вада серця, яка характеризується гіпертрабекуляцією міокарда із глибокими міжтрабекулярними поглибленнями. У підгрупи пацієнток розвивається дисфункція ЛШ із підвищеним ризиком тромбоемболічних подій. Під час нормального перебігу вагітності спостерігається тимчасове збільшення трабекуляції ЛШ, яке має місце у чверті жінок. Це робить діагностику ІНЛШ під час вагітності складною (Gati et al., 2014). Вагітність у пацієнток з ІНЛШ часто ускладнюється СН та аритміями, але летальні випадки не були зафіксовані (Ueda et al., 2018). Специфічного лікування ІНЛШ немає, але пацієнткам з ІНЛШ та тромбоемболічними подіями, ФП, внутрішньосерцевими тромбами або порушенням функції ЛШ в анамнезі рекомендовано антикоагулянтну терапію (Sarma et al., 2010).

Синдром Такоцубо

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

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

Дилатаційна кардіоміопатія

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

У хворих із раніше наявним ДКМ, що отримують хворобомодифікувальне лікування, може спостерігатися значне/повне відновлення систолічної функції ЛШ (Hershberger et al., 2013).

Однак у жінок із ДКМ вагітність зазвичай має тяжкий перебіг та асоційована із виразним погіршенням функції ЛПШ (Siu et al., 2001; Roos-Hesselink et al., 2019). Фактори ризику ДКМ включають ФВ <20%, мітральну регургітацію, правшлуночкову недостатність, ФП та/або гіпотонію. Тож усі вагітні з ДКМ потребують відповідної кардіологічної та акушерської допомоги, оскільки існує високий ризик тяжкої СН, незворотного погіршення функції шлуночків, втрати плода та смерті матері.

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

Вроджені вади серця

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

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

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

ВИСНОВКИ

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

Підготувала Олена Коробка

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.onlinelibrary.wiley.com*

Особливості ведення пацієнтів із клапанною хворобою серця

У серпні 2021 р. робоча група Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії (EACTS) розробила оновлену настанову щодо ведення пацієнтів із клапанною хворобою серця (КХС). Розглянемо основні положення цих рекомендацій, насамперед показання для проведення клапанних втручань.

Потреба в оновленні попередньої настанови ESC/EACTS із ведення хворих на КХС, опублікованої 2017 р., виникла через появу нових даних та можливостей, зокрема у таких сферах:

1. Епідеміологія: частота випадків дегенеративної етіології КХС зросла у промислових країнах, тоді як ревматична залишається поширеною в багатьох частинах світу.
2. Результати клінічних досліджень на національних та європейському рівнях щодо практики втручань і медикаментозного лікування КХС.
3. Зростання ролі неінвазивної діагностики КХС із використанням 3D-ехокардіографії (ЕхоКГ), комп'ютерної (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, а також оцінки рівня біомаркерів.
4. Оновлення визначення тяжкості вторинної недостатності мітрального клапана (НМК).
5. Нові доказові дані щодо антитромботичної терапії у пацієнтів, яким було хірургічним або транскатетерним шляхом імплантовано біопротези, у періопераційному періоді та тривалим курсом.
6. Вдосконалення стратифікації ризиків для визначення оптимального часу втручання, особливо у безсимптомних пацієнтів і хворих групи високого ризику.
7. Результати і показання для втручання:
 - вибір способу втручання: посилення ролі мультидисциплінарної кардіологічної команди та інформованого вибору пацієнта;
 - хірургічні втручання: збільшення досвіду проведення та підвищення безпеки процедур привело до розширення показань для ранніх втручань у безсимптомних пацієнтів зі стенозом/недостатністю аортального клапана (САК/НАК) або НМК та підкреслило довгострокові переваги пластики клапана;
 - транскатетерні втручання.

Зокрема, дані рандомізованих досліджень, що порівнюють транскатетерну (TAVI) та хірургічну імплантацію аортального клапана у пацієнтів групи низького ризику, свідчать про необхідність чіткого визначення того, для яких хворих слід розглядати кожну з можливостей. Окрім того, транскатетерну реконструкцію клапана «від краю до краю» (TEER) все ширше застосовують в осіб зі стенозом мітрального клапана (СМК) та порівнюють з оптимальною фармакотерапією, що стало поштовхом для оновлення рекомендацій.

Також приводом для оновлення показань стало зростання кількості досліджень транскатетерної імплантації «клапан у клапан» після невеликого хірургічного протезування. Надихаючий досвід щодо транскатетерних втручань на трикуспідальному клапані (TTVI) демонструє потенційну роль цього лікування у неоперабельних пацієнтів.

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Точна оцінка історії хвороби та симптомів пацієнта, як і відповідне фізикальне обстеження є критично важливими для діагностики й ведення пацієнтів із КХС.

Ехокардіографія – ключовий метод у діагностиці, визначенні етіології, механізмів, оцінці тяжкості та прогнозу КХС. Інші неінвазивні дослідження, такі як МРТ/КТ серця, флюороскопія, визначення біомаркерів у певних категорій хворих, надають важливу додаткову інформацію. У безсимптомних пацієнтів слід застосовувати навантажувальні тести. Інвазивні процедури, крім передопераційної коронарної ангіографії, проводять лише тоді, коли даних неінвазивної діагностики недостатньо.

Для забезпечення високоякісної допомоги пацієнтам та адекватного навчання потрібні організація центрів терапії клапанної патології з мультидисциплінарною кардіологічною командою та клінік клапанної патології, а також відповідне обладнання і достатній набір процедур.

Втручання (хірургічні або транскатетерні) показані симптомним хворим (у котрих симптоми спонтанні або після навантаження) у разі доцільності. В деяких безсимптомних пацієнтів наявність предикторів швидкого прогресування симптомів є підставою для раннього втручання у ситуаціях, коли процедурні ризики низькі. При прийнятті рішення щодо цієї групи хворих необхідно зважити ризики, пов'язані з втручанням та природним перебігом КХС. Рішення щодо процедури у літніх осіб потребує врахування багатьох параметрів, зокрема очікуваної тривалості та якості життя, коморбідностей, загального стану («крихкі» пацієнти тощо). Для прийняття рішення важливими є очікування та цінності інформованого хворого (рис. 1) .

Вибір типу втручання у пацієнтів із КХС потребує стратифікації ризиків – для порівняння ризиків, пов'язаних із процедурою, та очікуваного природного розвитку КХС. Найбільше досвіду накопичено щодо оцінки ризиків хірургічних втручань і TAVI.

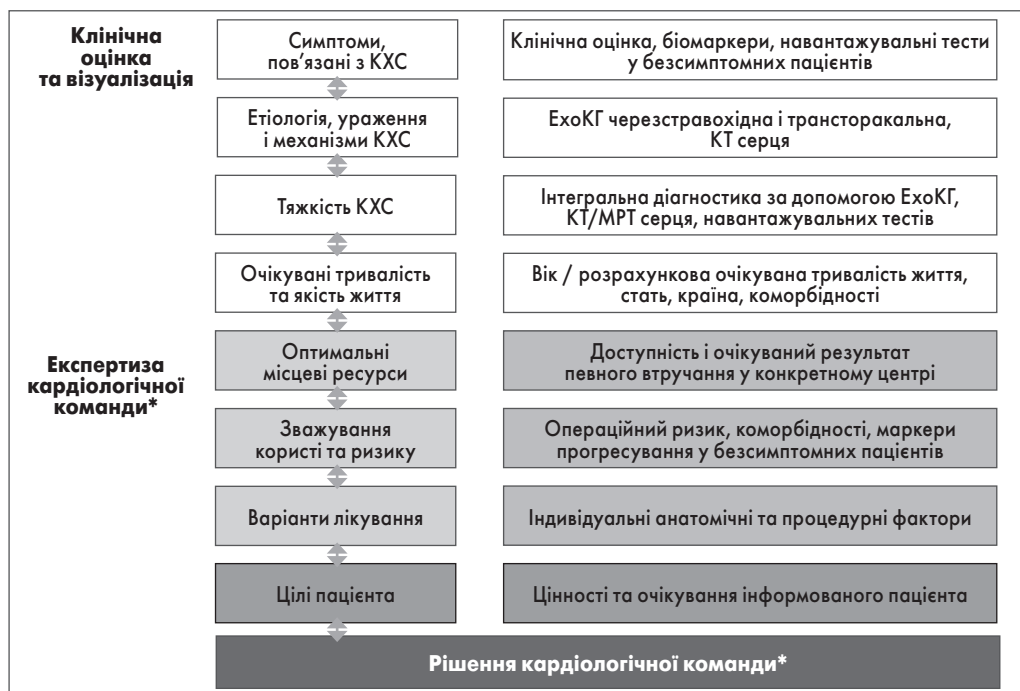


Рис. 1. Обстеження пацієнта для прийняття рішення щодо втручання

Примітки: * Мультидисциплінарна команда спеціалістів, які приймають рішення щодо втручання у пацієнтів із КХС: клінічний та інтервенційний кардіолог, кардіохірург, фахівець із діагностичної візуалізації з досвідом інтервенційної, серцево-судинний анестезіолог. За потреби до групи долучають спеціаліста із СН, електрофізіолога, геріатра та ін.

Розроблена Товариством торакальних хірургів (STS) шкала оцінки ризику смерті (PROM) і Європейська система оцінки ризику кардіохірургічних операцій II (EuroSCORE II) із високою точністю диференціюють хворих груп низького та високого хірургічного ризику і в більшості випадків точно прогнозують результати оперативних інтервенцій із приводу КХС. Також до уваги необхідно брати такі фактори, що погіршують прогноз пацієнта після втручань із приводу КХС:

- крихкість (стареча астения) – зниження фізіологічного резерву та здатності підтримувати гомеостаз, що підвищує ризик ускладнень і смерті після хірургічного втручання або ТАВІ; оцінка крихкості має ґрунтуватися на комбінації даних різних об'єктивних тестів;

- недостатність харчування і когнітивна дисфункція;
- порушення роботи інших важливих органів (легень, нирок, печінки);
- анатомічні особливості («порцелянова» аорта, кальциноз мітрального кільця тощо).

Окрім того, необхідно розглядати доцільність втручання, особливо транскатетерного. Тобто слід визначити, чи буде воно ефективним, чи дозволить досягти бажаних результатів та суттєво збільшити тривалість життя хворого.

Значне поширення коморбідностей у літніх пацієнтів ускладнює оцінку співвідношення користі й ризику. Саме тому для цієї когорти хворих особливо важливою є роль кардіологічної команди.

СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Ішемічна хвороба серця (ІХС). Перед хірургічним втручанням із приводу тяжкої КХС пацієнтам з ССЗ в анамнезі, підозрою на ішемію міокарда, систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), за наявності одного або більше факторів ризику ССЗ, усім чоловікам віком >40 років та всім жінкам у постменопаузі рекомендоване проведення коронарографії (І, С). Також процедуру слід виконувати у хворих на тяжку вторинну НМК (І, С). Реваскуляризацію міокарда, а саме аортокоронарне шунтування (АКШ) рекомендовано пацієнтам із первинними показаннями для аортальної/мітральної/трикуспідальної клапанної хірургії та стенозом артерії діаметром $\geq 70\%$ (І, С).

Фібриляція передсердь (ФП). Для попередження інсульту в осіб із ФП та САК, НАК або НМК, для яких прийнятним є застосування пероральних антикоагулянтів, слід використовувати оральні антикоагулянти, які не є антагоністами вітаміну К (НОАК), замість антагоністів вітаміну К (АВК) (І, А). НОАК не рекомендовані особам із ФП і СМК від середнього до тяжкого (ІІІ, С).

Профілактика ендокардиту. Антибіотикопрофілактика має бути розглянута у разі проведення процедур високого ризику в пацієнтів із протезами або пластиною клапанів при використанні штучних матеріалів, а також осіб з епізодами інфекційного ендокардиту в минулому.

Профілактика ревматичної гарячки. Профілактика ревматичної хвороби серця спрямована переважно на запобігання першому нападу гострого ревматизму. Основою первинної профілактики є антибіотикотерапія хвороб горла, спричинених бактеріями *Streptococcus*. Особам із ревматичною хворобою серця рекомендовано проводити вторинну довготривалу антибіотикопрофілактику ревматичної гарячки.

НЕДОСТАТНІСТЬ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

НАК може бути спричинена первинними захворюваннями аортального клапана та/або аномаліями кореня аорти й геометрії її висхідної дуги. Дегенеративна НАК найчастіше зустрічається у країнах із високим рівнем доходу, серед інших причин – інфекційний і ревматичний ендокардит.

В осіб із НАК потрібна ретельна оцінка потенційного розширення аорти для визначення терміну та типу хірургічного втручання. У симптомних хворих на тяжку НАК хірургічне втручання рекомендоване незалежно від функціонування ЛШ (І, В). У безсимптомних пацієнтів із тяжкою НАК оперативну інтервенцію слід проводити, якщо кінцевий систолічний діаметр ЛШ становить >50 мм чи >25 мм/м² площі поверхні тіла (в осіб із малими розмірами тіла), або фракція викиду ЛШ $\leq 50\%$ (І, В).

Незалежно від наявності симптомів, хірургічне втручання рекомендоване хворим на тяжку НАК, яким планується виконувати АКШ або операцію на висхідній аорті чи іншому клапані (I, C). Для більшості осіб із НАК стандартною процедурою є протезування клапана, але молодим хворим із розширенням кореня аорти, незалежно від тяжкості НАК та за умови виконання досвідченими спеціалістами і очікування довготривалого результату, рекомендоване клапан-зберігальне протезування кореня аорти (I, C). Хірургічне втручання на висхідній аорті показане пацієнтам із синдромом Марфана з розширенням кореня аорти з максимальним діаметром висхідної аорти ≤ 50 мм (I, C).

СТЕНОЗ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

САК – найпоширеніша у Європі та Північній Америці клапанна патологія, що потребує хірургічного або транскатетерного втручання. Її частота швидко зростає внаслідок старіння населення.

Діагностика тяжкого САК має включати оцінку градієнта тиску, площі аортального отвору, ступеня кальцифікації клапана, параметрів току і функції ЛШ. Кардіологічна команда при виборі найбільш адекватного типу втручання має враховувати клінічні характеристики (вік, очікувану тривалість життя, загальний стан), анатомічні особливості, відносні ризики хірургічного протезування і транскатетерної імплантації аортального клапана, можливість трансфеморальної TAVI, досвід місцевих фахівців, інформований вибір пацієнта тощо.

Втручання є доцільним для симптомних хворих як на тяжкий високоградієнтний САК, коли середній градієнт становить ≥ 40 мм рт. ст., пікова швидкість $\geq 4,0$ м/с і площа аортального отвору $\leq 1,0$ см² (або $\leq 0,6$ см²/м²), так і низькопотіковий (систолічний індекс ≤ 35 мл/м²) низькоградієнтний (< 40 мм рт. ст.) САК зі зниженою ФВ ЛШ ($< 50\%$) із доведеним скорочувальним резервом міокарда (I, B). Пацієнтам із тяжкими коморбідностями, які мають низькі шанси поліпшення якості життя та подовження тривалості життя > 1 рік, проведення процедури не рекомендоване (III, C).

Втручання слід проводити у безсимптомних пацієнтів із тяжким САК та систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ $< 50\%$) за відсутності іншої причини (I, B), а також тих, у кого симптоми проявляються під час проведення навантажувальних тестів (I, C).

Вибір втручання (хірургічне або транскатетерне) має базуватися на ретельній оцінці кардіологічною командою клінічних, анатомічних та процедурних факторів, зважуванні ризиків і користі кожного підходу для конкретного пацієнта. Надані рекомендації необхідно обговорити із хворим, щоб той міг зробити інформований вибір (I, C).

Хірургічне протезування аортального клапана (SAVR) варто виконувати у молодших пацієнтів із низьким хірургічним ризиком (віком < 75 років із показником за STS-PROM/EuroSCORE II $< 4\%$) або операбельних хворих, в яких проведення трансфеморального TAVI неможливе (I, B). TAVI рекомендоване пацієнтам віком ≥ 75 років або групи високого хірургічного ризику (із показником за STS-PROM/EuroSCORE II $> 8\%$) чи таким, що не підлягають хірургічному втручання (I, A). Крім того, SAVR є доцільним в осіб із тяжким САК, яким проводиться АКШ або операція на висхідній аорті чи іншому клапані (I, C). Решті хворих рекомендовано SAVR або TAVI згідно з індивідуальними клінічними, анатомічними та процедурними характеристиками (I, B).

НЕДОСТАТНІСТЬ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

НМК – друга за частотою після СМК КХС у Європі. Механізм розвитку патології (первинна або вторинна НМК) визначає підхід до лікування.

Щодо візуалізації, рутинна кількісна оцінка ефективної площі отвору регургітації є важливою для стратифікації ризику в пацієнтів із первинною НМК. Для визначення механізму первинної НМК тривимірна чотиривимірна ЕхоКГ є точнішою за двовимірну.

Якщо ЕхоКГ неінформативна для аналізу тяжкої первинної НМК, корисним може бути проведення МРТ серця. Первинну НМК характеризують один або більше первинних пошкоджень компонентів мітрального клапана. У західних країнах вони найчастіше мають дегенеративну етіологію (фіброеластичний дефіцит, пролапс), у країнах із низьким рівнем доходу – ревматичну. Крім того, причиною НМК може бути ендокардит.

Особам із тяжкою первинною НМК рекомендоване проведення пластики мітрального клапана у випадках, коли може бути досягнуте тривале відновлення (I, B). Хірургічне втручання слід виконувати в операбельних симптомних хворих, які не належать до групи високого хірургічного ризику (I, B), та безсимптомних пацієнтів із дисфункцією ЛШ (кінцевий систолічний діаметр ЛШ ≥ 40 мм та/або ФВ ЛШ $\leq 60\%$) (I, B). Транскатетерна реконструкція клапана «від краю до краю» – безпечна, але менш ефективна альтернатива, що може бути розглянута в осіб із протипоказаннями для проведення хірургічних втручань або високим операційним ризиком. За вторинної НМК стулки клапана та хорди структурно нормальні, а регургітація виникає внаслідок дисбалансу між силами, що закривають та тягнуть клапан, через порушення геометрії ЛШ і лівого передсердя (ЛП). Це найчастіше відбувається за наявності дилатаційної або ішемічної кардіоміопатії, як за значного розширення ЛШ та порушення функції ЛШ, так і після інферобазального інфаркту міокарда. Також вторинна НМК може виникати внаслідок розширення ЛП та дилатації мітрального кільця у хворих на тривалу ФП.

Пацієнтам із хронічною тяжкою вторинною НМК втручання, зокрема хірургічне, рекомендоване лише у випадках, коли симптоми НМК зберігаються, незважаючи на адекватне медикаментозне лікування (та серцеву ресинхронізуючу терапію за наявності показань), а також за рішенням мультидисциплінарної кардіологічної команди (I, B). Окрім того, хірургічне втручання на мітральному клапані слід проводити в осіб із супутньою патологією коронарних артерій або іншими хворобами серця, яким виконуватимуть АКШ чи інші кардіологічні операції (I, B).

Транскатетерну реконструкцію клапана «від краю до краю» слід розглянути у пацієнтів, які не підпадають під хірургічне втручання та мають високі шанси відповісти на терапію. Пристрої для підтримки кровообігу, трансплантація серця або паліативна допомога можуть бути доцільними як альтернатива для осіб із недостатністю ЛШ та/або ПШ на термінальній стадії.

СТЕНОЗ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

СМК переважно має ревматичну або дегенеративну етіологію. Обидва типи СМК частіше розвиваються у жінок. Ревматична гарячка – найпоширеніша причина СМК у світі, особливо у країнах, що розвиваються, та зазвичай уражає молодих пацієнтів.

Важливим механізмом ревматичного СМК є зрощення комісур із потовщенням стулок клапана. Клінічно значущим СМК вважають такий, за якого площа мітрального отвору становить $\leq 1,5$ см². Симптомним пацієнтам із клінічно значущим помірним або тяжким вторинним СМК рекомендовано черезшкірну мітральну комісуротомію у разі відповідної морфології клапана (I, B), а також за наявності протипоказань для хірургічного втручання чи високого хірургічного ризику (I, C). Хірургічне лікування мітрального клапана є доцільним для симптомних хворих, у яких проведення черезшкірної мітральної комісуротомії неможливе (I, C).

Дегенеративний СМК пов'язаний із кальцифікацією мітрального кільця та частіше вражає літніх пацієнтів, які до того ж можуть мати значні коморбідності, зокрема хвороби інших клапанів. Загалом для осіб із дегенеративним СМК прогноз несприятливий через високий ризик та технічні складнощі як хірургічних, так і транскатетерних втручань. Навіть за успішного проведення процедури і зниження трансклапанного градієнта середній тиск у передсерді залишається високим через низьку еластичність ЛП і ЛШ. Отже, у пацієнтів групи високого ризику із тяжким дегенеративним СМК ще належить оцінити перспективи транскатетерної імплантації мітрального клапана.

НЕДОСТАТНІСТЬ ТРИКУСПІДАЛЬНОГО КЛАПАНА

У >90% випадків недостатність трикуспідального клапана (НТК) є вторинною та виникає внаслідок дилатації ПШ через перевантаження тиском та/або об'ємом. Вторинна НТК зазвичай пов'язана з дисфункцією клапанів або міокарда лівих відділів серця, але може розвиватися й ізольовано. Також вторинна НТК буває віддаленим наслідком хірургічного втручання на лівих відділах серця. Серед причин первинної НТК слід відзначити інфекційний ендокардит, ревматичні хвороби серця, карциноїдний синдром.

Ремоделювання трикуспідального кільця може бути спричинене ФП навіть за відсутності патології лівих відділів серця. Також вторинна НТК часто розвивається в осіб із СН та зниженою ФВ ЛШ.

Своєчасне втручання у пацієнтів із НТК є критичним для запобігання незворотному вторинному пошкодженню ПШ та органній недостатності з подальшим підвищенням хірургічного ризику. Оперативні інтервенції рекомендовано хворим на тяжку первинну (*I, C*) або вторинну (*I, B*) НТК, яким проводять процедуру на клапанах лівих відділів серця. Ізольоване хірургічне втручання у тяжких випадках трикуспідальної недостатності (з/без попередніх процедур на клапанах лівих камер серця) потребує детальної оцінки супутніх хвороб, легеневої гемодинаміки та функції ПШ. Оперативну інтервенцію слід проводити у симптоматичних пацієнтів з ізольованою первинною НТК за відсутності дисфункції ПШ (*I, C*).

СТЕНОЗ ТРИКУСПІДАЛЬНОГО КЛАПАНА

Стеноз трикуспідального клапана (СТК) часто поєднується із НТК та зазвичай має ревматичне походження. Отже, СТК переважно асоційований з ураженням клапанів лівих камер серця, особливо СМК. Симптомним пацієнтам із тяжким СТК рекомендоване хірургічне втручання (*I, C*). Також воно є доцільним у хворих на тяжку СН, яким проводять операцію на клапанах лівих камер серця (*I, C*).

КОМБІНОВАНІ Й БАГАТОКЛАПАННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Один серцевий клапан може мати ознаки значного стенозу і недостатності. Також за деяких станів, особливо у разі наявності ревматичних та вроджених патологій серця, рідше – дегенеративних хвороб клапанів, інколи розвиваються багатоклапанні ураження. На сьогодні є недостатньо даних для надання рекомендацій таким пацієнтам відповідно до вимог доказової медицини. Тактика ведення осіб із багатоклапанними ураженнями диктується КХС, що переважає. Важливо оцінювати не лише ураження окремих клапанів, але й взаємодію між ними. Втручання слід розглядати для не тяжких множинних уражень, які асоційовані або можуть призвести до пошкодження ЛШ. Рішення щодо втручання на кількох клапанах слід приймати з урахуванням віку пацієнта, коморбідностей, ризику процедури. Вибір хірургічної техніки / втручання має враховувати наявність інших КХС.

ВИБІР КЛАПАННОГО ПРОТЕЗА

На вибір клапанного протеза впливають очікувана тривалість життя пацієнта, його спосіб життя, фактори середовища, ризику кровотеч та тромбоемболій унаслідок антикоагулянтної терапії, можливість повторних хірургічних або транскатетерних втручань та, що важливо, інформований вибір хворого. Механічні протези рекомендовані, якщо є інформована згода пацієнта на їх встановлення та відсутні протипоказання до тривалої антикоагулянтної терапії (*I, C*). Механічні протези також є доцільними для осіб, що мають ризик прискореної структурної деградації клапана (*I, C*). Відповідно, біологічні протези також рекомендовані, якщо є інформована згода хворого на їх встановлення (*I, C*). При цьому адекватна антикоагулянтна терапія проблематична (погана прихильність до лікування, недоступність) або протипоказана через високий ризик кровотеч (великі кровотечі в минулому, коморбідності, спосіб життя, професія тощо). Також біологічні протези варто встановлювати пацієнтам, у яких очікувана тривалість життя менша за очікуваний термін служби пристрою (*I, C*).

Біологічні протези рекомендовані у випадку операції з приводу тромбозу механічного клапана на тлі адекватної тривалої антикоагулянтної терапії (*I, C*). Клінічна оцінка протезованих клапанів має виконуватися щорічно, а також якнайшвидше після появи нових серцевих симптомів.

ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЗІВ

Перед хірургічним втручанням рекомендоване переривання застосування АВК для досягнення МНВ $<1,5$ (*I, C*). У разі переривання курсу АВК перехідна антикоагулянтна терапія є доцільною для пацієнтів, що мають принаймні одне з таких показань, як (*I, C*):

- механічний клапанний протез;
- ФП зі значним СМК;
- ФП із показником за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ для жінок та ≥ 2 для чоловіків;
- гостра тромботична подія протягом попередніх чотирьох тижнів;
- високий гострий тромбоемболічний ризик.

Перехідну терапію рекомендовано проводити нефракціонованим або низькомолекулярним гепарином підшкірно у терапевтичних дозах (*I, B*). У пацієнтів, яким було встановлено механічний клапан, слід розпочати/відновити застосування АВК у перший день після операції (*I, C*). Хворим, які перенесли клапанне хірургічне втручання та мають показання для постопераційної перехідної терапії, рекомендоване застосування нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину через 12-24 год після процедури (*I, C*). У пацієнтів, які приймають ацетилсаліцилову кислоту (АСК), необхідно не переривати використання препарату в періоді оперативного періоду (*I, C*). В осіб, які отримують подвійну антитромботичну терапію після чресшкірного коронарного втручання (ЧКВ) протягом одного місяця та потребують хірургічного втручання на клапанах серця за відсутності показань для призначення ОАК, слід відновити застосування інгібітора P2Y_{12} -рецепторів після операції, щойно мине загроза кровотеч (*I, C*).

Пацієнтам, які потребують довготривалого приймання ОАК після неускладненого ЧКВ або гострого коронарного синдрому (ГКС), рекомендовано ранню відміну (≤ 1 тижня) АСК та продовження подвійної терапії ОАК й інгібітором P2Y_{12} -рецепторів (бажано клопідогрелем) до шести місяців (до 12 місяців – у разі ГКС), якщо ризик тромбозу стенту низький, або ж імовірність кровотеч переважає ризик тромбозу стенту незалежно від застосованого типу (*I, B*). Припинення антикоагулянтної терапії у хворих, що отримують ОАК, рекомендоване через 12 місяців (*I, B*). Пацієнтам, яким хірургічним шляхом було імплантовано механічний протез клапана, необхідно приймати АВК упродовж життя (*I, B*). Особам із механічним протезом клапана НОАК не рекомендовані (*III, B*).

Хворим, яким було хірургічно імплантовано біопротез клапана, що мають інші показання для антикоагулянтної терапії, доцільно застосовувати ОАК (*I, C*). Пожиттєве приймання ОАК рекомендоване пацієнтам, які перенесли TAVI та мають інші показання для антикоагулянтного лікування (*I, B*), та не рекомендоване тим, хто переніс TAVI й не має інших показань для ОАК (*III, B*).

Для пацієнтів із ФП НОАК протипоказані у випадку клінічно значущого мітрального стенозу або імплантації механічних клапанів. Для запобігання інсульту в осіб, яким можуть бути призначені ОАК, НОАК мають переваги перед АВК у пацієнтів із САК, НАК або НМК та аортальним біопротезом, імплантованим >3 місяців тому. Загальні підходи до антитромботичної терапії у пацієнтів, як перенесли заміну або пластику клапанних протезів, представлені на рисунку 2.

ЛІКУВАННЯ ДИСФУНКЦІЙ КЛАПАННОГО ПРОТЕЗА

За обструктивного тромбозу механічного протеза критично хворим без серйозних коморбідностей проводять термінову заміну протеза (*I, B*). Фібриноліз (із використанням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену по 10 мг болюсно + 90 мг за 90 хв із нефракціонованим гепарином або стрептокіназою 1 500 000 Од. за 60 хв без нефракціонованого гепарину) слід розглянути, якщо хірургічна допомога недоступна, пов'язана з високим ризиком або за тромбозу правих протезів (*IIa, B*).

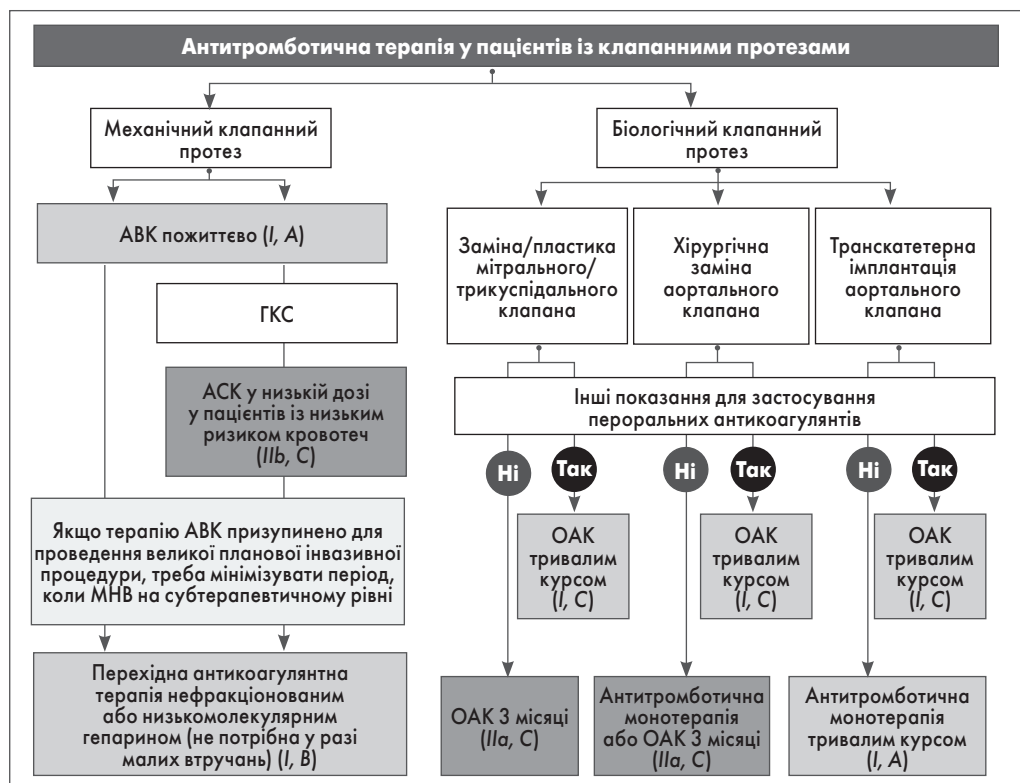


Рис. 2. Профілактика тромбозів у пацієнтів із клапанными протезами

Хірургічне лікування може бути доцільним у разі великих (>10 мм) необструктивних тромбозів протезів, ускладнених емболією (IIa, C). Тромбоз розвивається переважно в механічних клапанных протезах. Однак трапляються також тромбози біологічних протезів. У таких випадках, перш ніж розглянути повторне втручання, рекомендовано провести антикоагулянтну терапію АВК та/або нефракціонованим гепарином (I, C). Антикоагулянтне лікування, принаймні до нормалізації стану, може бути доцільним у пацієнтів із потовщенням та зниженням рухливості стулок клапана, які ведуть до збільшення градієнта (IIa, B). Якщо у пацієнта спостерігається парапротезний тік крові, що пов'язаний із ендокардитом чи спричиняє гемоліз, який потребує повторних переливань крові, або ж зумовлює виразну клінічну симптоматику, рекомендовано повторну операцію (I, C). Транскатетерне закриття фістули слід розглянути у разі відповідної парапротезної фістули із клінічно значущою регургітацією та/або гемолізом у хворих групи високого хірургічного ризику (IIb, C).

У випадку дисфункції біопротеза повторну процедуру необхідно виконувати у симптомних пацієнтів зі значним збільшенням транспротезного градієнта (після виключення тромбозу клапана) або значною регургітацією (I, C). Кардіологічна команда, при врахуванні анатомічних особливостей та властивостей протезу, має розглянути проведення транскатетерної трансформальної імплантації «клапан у клапан» в аортальній позиції у неоперабельних хворих та осіб групи високого хірургічного ризику (IIa, B). У безсимптомних пацієнтів із виразною дисфункцією біопротеза може бути доцільною повторна операція, якщо вона асоційована з низьким ризиком (IIa, C).

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.esccardio.org

Ведення осіб з ожирінням та пов'язаними з ним ускладненнями

Ожиріння — поширене хронічне захворювання, що має прогресувальний і рецидивувальний перебіг. Воно чинить суттєвий негативний вплив на якість життя пацієнтів, підвищує ризик довгострокових клінічних ускладнень, зокрема серцево-судинних (СС). Особи, які страждають на ожиріння, нерідко стикаються зі стигматизацією, що призводить до збільшення захворюваності та смертності незалежно від ваги та індексу маси тіла (ІМТ). Торік було розроблено канадські рекомендації на основі сучасних досягнень в епідеміології, патофізіології, діагностиці, профілактиці та лікуванні осіб з ожирінням, а також експертних суджень та досвіду хворих. При цьому акцент було зроблено на важливості поліпшення здоров'я та якості життя пацієнта, а не лише зниження ваги, а також зазначено важливість зниження ризиків, асоційованих з ожирінням. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даних рекомендацій.

За останні три десятиліття поширеність ожиріння неухильно зростала у всьому світі. Дане захворювання стало серйозною проблемою охорони здоров'я у багатьох країнах, при цьому воно пов'язане з чималими витратами, а також негативно впливає на фізичне та психічне здоров'я.

У межах епідеміологічних досліджень ожиріння визначають шляхом обчислення індексу маси тіла (вага/зріст у квадраті), за допомогою якого можна стратифікувати пов'язані з ним ризики для здоров'я на популяційному рівні. Найвність ожиріння встановлюють як $\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ та класифікують як ступені 1 (30-34,9), 2 (35-39,9) і 3 (≥ 40). Ожиріння спричинене складною взаємодією численних генетичних, метаболічних, поведінкових та факторів навколишнього середовища, причому останні вважаються безпосередньою причиною значного зростання поширеності цього захворювання.

Мозок відіграє центральну роль в енергетичному гомеостазі за рахунок регулювання споживання їжі та витрати енергії. В умовах енергетичного дисбалансу, коли споживання їжі перевищує витрати енергії, її надлишок перетворюється на жир і зберігається у жировій тканині. Терапія, спрямована на зміни цих нейрогормональних механізмів, здатна стати ефективним інструментом у довгостроковій перспективі.

Потенційні соматичні ускладнення, пов'язані з ожирінням:

- ЦД 2-го типу;
- захворювання жовчного міхура;
- неалкогольна жирова хвороба печінки;
- подагра.

Надлишкові, ектопічні жирові відкладення є джерелами адипоцитокінів та медіаторів запалення, які здатні впливати на метаболізм глюкози й жирів. Це призводить до зростання кардіометаболічного та онкологічного ризиків, а отже, зменшення тривалості життя на 6-14 років.

ТЕРАПЕВТИЧНІ КРОКИ У МЕЖАХ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ОСОБАМ З ОЖИРІННЯМ

На рисунку 1 наведені ключові положення ведення пацієнтів з ожирінням.

Крок 1: визнання ожиріння хронічним захворюванням та налагодження комунікації з пацієнтом

Фахівці у галузі охорони здоров'я мають розглядати ожиріння як хронічну хворобу, спричинену аномальним чи надмірним накопиченням жиру в організмі, що погіршує здоров'я, корелює з підвищеним ризиком передчасної захворюваності та смертності. Необхідно підвищувати обізнаність працівників медичних закладів про ожиріння, фактори ризику та пов'язані з ним проблеми для зменшення стигматизації, дискримінації та, відповідно, поліпшення догляду за хворими.

Не слід вважати, що всі пацієнти прагнуть лікуватися із приводу ожиріння. Спершу варто поговорити із хворим про його ставлення до ожиріння і на основі отриманої інформації вживати відповідних заходів, зокрема терапевтичних.

Крок 2: обстеження

Клініцисти мають пропагувати комплексний (холістичний) підхід до здоров'я з акцентом на нормалізації способу життя та встановленні основних причин підвищення ваги. Необхідно обстежити хворого на ожиріння за допомогою відповідних скринінгових та діагностичних методів для виявлення основних причин, ускладнень та бар'єрів на шляху терапії.

У клінічній практиці було запропоновано нові підходи до діагностики ожиріння. ІМТ не є точним показником для виявлення ускладнень, пов'язаних з ожирінням, хоча широко використовується для його оцінки та класифікації. Окружність талії (ОТ) незалежно асоційована зі зростанням серцево-судинного (СС) ризику, але все ж не є надійним предиктором вісцеральної жирової тканини на індивідуальній основі. Тож сукупне визначення ІМТ та ОТ у межах клінічної оцінки допомагає краще встановити фенотип ожиріння підвищеного ризику, особливо в осіб із нижчим ІМТ. У разі ІМТ поза межами норми (25-34,9 мг/м²) слід регулярно вимірювати ОТ для виявлення суб'єктів із підвищеною імовірністю вісцерального ожиріння та ризиків для здоров'я загалом.

Основні причини розвитку ожиріння включають біологічні фактори, такі як генетика, епігенетика, нейрогормональні механізми, супутні хронічні захворювання, застосування ліків, що спричиняють ожиріння, соціальне середовище, індивідуальний життєвий досвід та психологічні фактори (тривожність, компульсивне переїдання, синдром дефіциту уваги й гіперактивності тощо). Спілкування, психотерапевтична робота з пацієнтами важливі для розуміння та виявлення/усунення ключових причин ожиріння, а також розробки персоналізованої терапії з довгостроковою перспективою взаємодії лікаря та хворого.

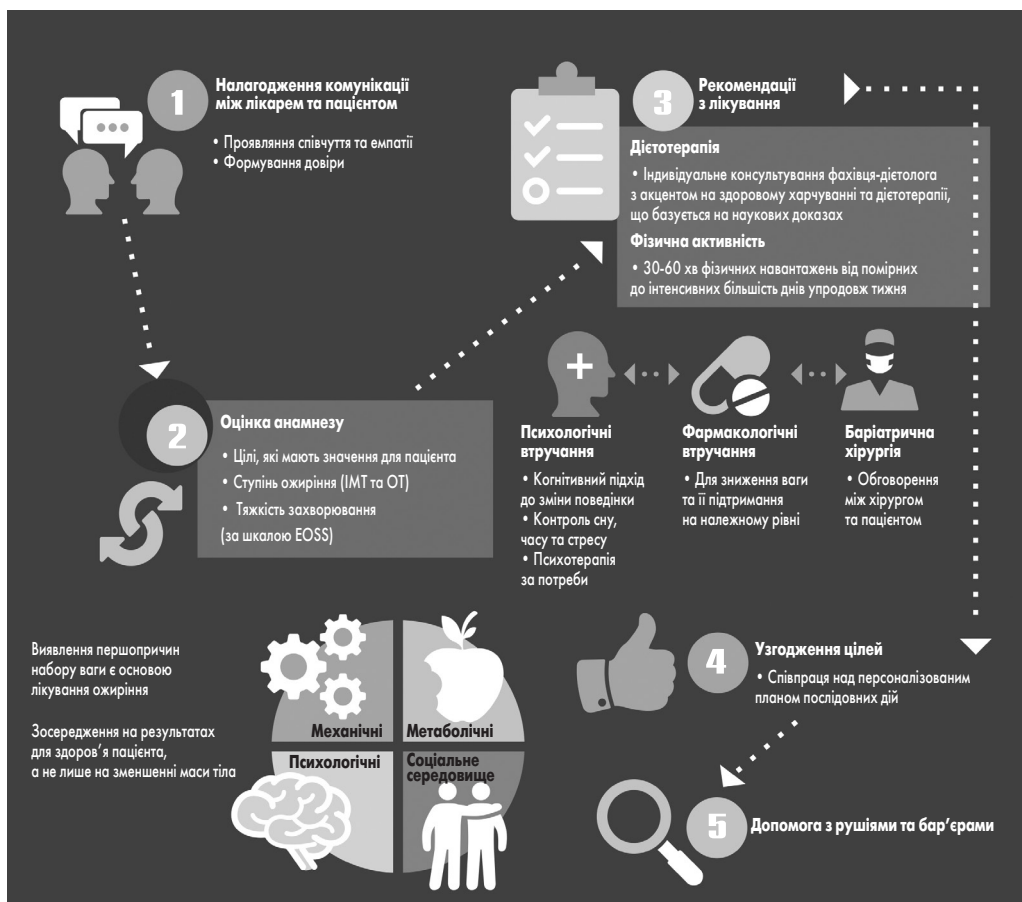


Рис. 1. Ключові положення ведення пацієнтів з ожирінням

На додаток, детальний анамнез для виявлення основних причин ожиріння, відповідне фізичне обстеження та лабораторні дослідження необхідні для визначення когорти пацієнтів, яка отримає найбільшу користь від лікування. Едмонтську систему класифікації ожиріння (EOSS), яка враховує метаболічні, фізичні та психологічні параметри хворих, було розроблено для полегшення вибору оптимального лікування. У популяційних дослідженнях показано, що EOSS є кращим предиктором смертності від будь-яких причин порівняно з обчисленням лише ІМТ або ОТ.

Окрім того, рекомендовано вимірювати артеріальний тиск (АТ) на обох руках, рівень глюкози натще або глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та виконувати ліпідограму для визначення кардіометаболічного ризику. За потреби слід також визначити вміст аланінамінотрансферази для скринінгу на наявність неалкогольної жирової хвороби печінки.

Крок 3: обговорення варіантів лікування

Для дорослих осіб, які страждають на ожиріння, потрібно застосовувати індивідуальний план лікування з урахуванням основних причин ожиріння та запровадженням змін у поведінці (наприклад, харчуванні, фізичній активності). Аеробні вправи (30-60 хв) упродовж тижня можуть сприяти незначному зменшенню маси тіла, поліпшенню кардіометаболічних параметрів та підтриманню належної ваги після схуднення. Довгострокове дотримання режиму належного харчування з огляду на індивідуальні вподобання, потреби та цілі лікування є важливим елементом контролю здоров'я та ваги.

Лікувальне харчування є основою терапії всіх хронічних захворювань, включно з ожирінням. Дієтотерапію слід застосовувати у поєднанні з іншими втручаннями (психологічними, фармакологічними, хірургічними) відповідно до стану здоров'я чи маси тіла окремого пацієнта. Зниження ваги за рахунок модифікації способу життя, що лежить в основі всіх терапевтичних стратегій, може сприяти значному зменшенню супутніх патологій, асоційованих з ожирінням. Психологічні та поведінкові методики допомагають клініцисту переконати пацієнта ініціювати зміни способу життя, яких можна дотримуватися із плином часу. Якщо цього недостатньо для належної втрати маси тіла та поліпшення самопочуття пацієнтів, доцільно розглянути інтенсивніші стратегії, як-то фармакологічні та хірургічні втручання.

Крок 4: узгодження цілей терапії

Оскільки ожиріння є хронічним захворюванням, лікування у довгостроковій перспективі передбачає тісну співпрацю пацієнта та клініциста. Необхідно узгодити із хворим реалістичні очікування, оптимальну терапію та стійкі цілі щодо зміни поведінки й результатів для здоров'я загалом. Через хронічний перебіг хвороби лікування має бути довготривалим та включати індивідуальний план дій для кожного окремого пацієнта.

Крок 5: налагодження взаємодії між лікарем та пацієнтом

Слід вдосконалити навчання та інформування медичних працівників для підвищення їхньої освіченості з метою надання ефективної допомоги особам з ожирінням. Також необхідно виділяти більше ресурсів охорони здоров'я для покращення доступу хворих до дієвих поведінкових, фармакологічних та хірургічних варіантів терапії.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Зменшення упередженості щодо ваги при лікуванні осіб з ожирінням

Медичні працівники мають оцінити власне ставлення до ожиріння, зокрема те, як це може вплинути на надання медичної допомоги (1a, A). Також потрібно враховувати, що внутрішня упередженість щодо ваги в осіб з ожирінням може впливати на їхню поведінку, здоров'я та результати терапії (2a, B). Слід уникати використання осудливих слів (1a, A), зображень (2b, B) та заходів (2a, B) під час роботи із хворими.

Епідеміологія ожиріння у дорослих

Клініцисти повинні розглядати ожиріння як хронічне захворювання, спричинене аномальним або надмірним накопиченням жиру в організмі, що погіршує здоров'я, з урахуванням підвищеного ризику передчасної захворюваності та смертності (2b, B).

Розробка науково обґрунтованих стратегій на рівні системи охорони здоров'я та політики має бути спрямована на боротьбу з ожирінням у дорослих (2b, B). Доцільно проводити регулярний контроль осіб з ожирінням на національному та регіональному рівнях, включно зі самозвітуванням (2b, B).

Скринінг

Фахівці у галузі охорони здоров'я, які беруть участь у скринінгу, обстеженні та лікуванні осіб, що страждають на ожиріння, мають обговорити із хворими їхню готовність розпочати лікування (4, D). На початковому етапі варто виміряти зріст, вагу та ІМТ у всіх дорослих пацієнтів (2a, B), а також ОТ в осіб з ІМТ 25-35 кг/м² (2b, B). При обстеженні хворих доцільно ретельно вивчити анамнез для виявлення першопричин збільшення маси тіла, а також ускладнень ожиріння та потенційних перешкод для лікування (4, D).

Рекомендовано вимірювати АТ на обох руках, рівень глюкози натще або глікований гемоглобін та ліпідний профіль для визначення кардіометаболічного ризику та, за потреби, вміст аланінтрансферази для виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки в осіб з ожирінням (3, D). На додачу, варто розглянути можливість використання EOSS для визначення ступеня ожиріння та прийняття клінічних рішень (4, D).

Важливість залучення у щоденне життя пацієнтів та роль психічного здоров'я в лікуванні ожиріння

Лікарям рекомендовано регулярно запитувати осіб з ожирінням, чи мають вони труднощі з самообслуговуванням, наприклад купанням, одяганням, контролем кишечника та сечового міхура, доглядом за шкірою, ногами тощо (3, C). Також у пацієнтів слід оцінювати ризик падінь, оскільки це може впливати на їхню здатність та інтерес до фізичних навантажень (3, C). Рекомендований регулярний контроль ваги, рівня глюкози та ліпідів у пацієнтів із психічними розладами та тих, хто приймає ліки, які можуть призвести до підвищення ваги (3, C). При виборі психотропних препаратів потрібно враховувати як їх ефективність, так і вплив на масу тіла (2a, B). Метформін та психотерапію, як-то когнітивно-поведінкова, слід розглядати для запобігання набору маси тіла в осіб із тяжкими психічними захворюваннями, які отримують антипсихотичні засоби із потенційним несприятливим явищем у вигляді підвищення ваги (1a, A). Лездексамфетамін та топірамат можна застосовувати додатково до психотерапії для зменшення патології харчової поведінки та маси тіла в осіб із зайвою вагою або ожирінням та розладом із приступами переїдання (1a, A).

Дієтотерапія

Рекомендації щодо харчування для дорослих мають бути персоналізовані з урахуванням цінностей, уподобань пацієнта та цілей лікування для запровадження безпечного, ефективного, адекватного дієтичного підходу з можливістю його тривалого дотримання (4, D). Індивідуальну дієтотерапію повинен призначати фахівець-дієтолог для нормалізації ваги, ОТ, контролю глікемії, досягнення цільового рівня ліпідів та АТ (1a, A). Дорослі з ожирінням, що мають предіабет або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, мають отримувати дієтотерапію для зменшення маси тіла й ОТ, а також поліпшення глікемічного контролю та АТ (2a, B).

Градація доказовості та сила рекомендацій

Рівні доказовості

- Рівень 1a: дані метааналізу РКД
- Рівень 1b: дані принаймні 1 РКД
- Рівень 2a: дані принаймні 1 контрольованого дослідження без рандомізації
- Рівень 3: дані неекспериментальних описових досліджень, таких як порівняльні, кореляційні та дослідження випадок/контроль
- Рівень 4: дані зі звітів / висновки експертних комітетів, клінічний досвід фахівців

Сила рекомендацій

- Клас А: безпосередньо на основі даних рівня 1
- Клас В: безпосередньо на основі даних рівня 2 або екстрапольованої рекомендації на основі даних рівня 1
- Клас С: безпосередньо на основі даних рівня 3 або екстрапольованої рекомендації з доказів рівня 1 чи 2
- Клас D: безпосередньо на основі доказів рівня 4 або екстрапольованої рекомендації на основі даних рівня 1, 2 чи 3

Примітки: РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.
Адаптовано за P.G. Shekelle et al., 1999

У дорослих з ожирінням та предіабетом можна розглянути інтенсивні поведінкові заходи, спрямовані на зниження ваги на 5-7%, для поліпшення глікемічного контролю, нормалізації АТ та ліпідних показників крові, зменшення імовірності ЦД 2-го типу (1a, A), мікросудинних ускладнень (як-то ретинопатія, нефропатія, невропатія), а також смерті через СС-патології та з будь-яких причин (1a, B). Для дорослих з ожирінням та ЦД 2-го типу доцільно розглянути інтенсивні втручання у життя, направлені на зменшення маси тіла на 7-15%, з метою досягнення ремісії ЦД 2-го типу, зниження частоти нефропатії, обструктивного апное сну та депресії (1a, A). На додаток, рекомендоване застосування бездієтного підходу для поліпшення якості життя хворих, психологічних результатів (загальне самопочуття, сприйняття образу тіла), зменшення СС-наслідків і когнітивних обмежень, нормалізації маси тіла та харчової поведінки, підвищення фізичної активності тощо (3, C).

Фізична активність

Аеробні вправи (30-60 хв на день від помірних до інтенсивних упродовж тижня) можна розглядати для дорослих, які прагнуть:

- незначно скинути вагу та схуднути (2a, B);
- зменшити абдомінальну та вісцеральну жирову тканину (1a, A), навіть без втрати ваги;
- підтримувати нормальну вагу після схуднення (2a, B);
- підвищити кардіореспіраторну витривалість та рухливість (2a, B).

Для дорослих із зайвою вагою або ожирінням тренування з обтяженням можуть сприяти підтриманню нормальної ваги або помірному збільшенню м'язової маси та рухливості (2a, B). При підвищенні інтенсивності вправ є нагода збільшити кардіореспіраторну витривалість та скоротити час, необхідний для досягнення переваг, що спостерігаються при аеробних тренуваннях середньої інтенсивності (2a, B). Оптимальна фізична активність із/без втрати ваги може вплинути на низку кардіометаболічних факторів ризику в дорослих із надмірною вагою або ожирінням, включно з гіперглікемією та чутливістю до інсуліну (2b, B), високим АТ (1a, B) і дисліпідемією (2a, B). Окрім того, регулярні фізичні навантаження можуть покращити якість життя, пов'язану зі здоров'ям, настрої (зменшити депресію, тривогу) та ставлення до образу тіла у цій популяції пацієнтів (2b, B).

Психологічні та поведінкові втручання

Існують багатокомпонентні психологічні втручання, що поєднують модифікацію поведінки (встановлення цілей, самоконтроль, розв'язання проблем), когнітивну терапію та стратегії, ґрунтовані на нормалізації режиму харчування й фізичної активності. Вони повинні бути включені у плани з контролю схуднення, поліпшення здоров'я та якості життя (1a, A) для забезпечення прихильності до терапії, впевненості та внутрішньої мотивації пацієнта (1b, A). Фахівці у галузі охорони здоров'я мають надавати довгострокову допомогу з постійним інформуванням осіб з ожирінням для підтримання впевненості у подоланні перешкод (самоефективність), внутрішньої мотивації (особисті глибокі причини для змін) та встановлення послідовних цілей. Вони повинні бути реалістичними й досяжними, допомагати самостійно контролювати поведінку та аналізувати невдачі шляхом адаптивного мислення (1a, A). Пацієнтам з ожирінням слід донести те, що успіх лікування пов'язаний із поліпшенням здоров'я, функціонування та якості життя завдяки встановленню досяжних поведінкових цілей, а не якомога більшою втратою ваги (1a, A).

Фармакотерапія

Ключові факти для медичних працівників

1. У Канаді разом зі здоровим способом життя для тривалої терапії ожиріння застосовують три лікарські засоби, як-то ліраглутид, комбінований препарат налтрексон/бупропіон та орлістат. Встановлено, що всі ці медикаменти ефективніше за плацебо зменшують масу тіла впродовж щонайменше одного року.
2. Лікарські засоби, що не схвалено для фармакотерапії ожиріння, не мають для цього використовуватися.
3. Індивідуальна відповідь на медикаментозне лікування ожиріння є гетерогенною і відрізняється у різних пацієнтів. Щоб обрати найвідповідніший препарат, треба розглянути його механізм дії, безпеку, потенційні побічні ефекти / толерантність до нього, протипоказання, взаємодію з іншими засобами, спосіб застосування та вартість.

Рекомендації

Фармакотерапію для втрати маси тіла можна використовувати в осіб з $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ або $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$ та ускладненнями, пов'язаними з надлишком жиру в організмі. Медикаментозне лікування має поєднуватися з лікувальною дієтотерапією, фізичною активністю та психологічними методами (ліраглутид 3,0 мг [2a, B], комбінація налтрексону/бупропіону [2a, B], орлістат [2a, B]). Фармакотерапію можна використовувати, аби підтримувати втрату маси тіла (що досягають завдяки здоровому способу життя) та попереджати її набір (ліраглутид 3,0 мг або орлістат) [2a, B].

Для осіб, в яких є цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та $IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$, медикаментозне лікування можна використовувати у поєднанні зі здоровим способом життя для втрати маси тіла та поліпшення глікемічного контролю (ліраглутид 3,0 мг [1a, A], комбінація налтрексону/бупропіону [2a, B], орлістат [2a, B]).

Медикаментозне лікування разом зі здоровим способом життя рекомендоване особам із предіабетом та надлишковою масою тіла чи ожирінням ($IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$), щоб загальмувати розвиток або попередити ЦД 2-го типу (ліраглутид 3,0 мг [2a, B], орлістат [2a, B]).

Не слід використовувати безрецептурні препарати, якщо їх не ухвалено для контролю маси тіла (4, D, консенсус). Для осіб, які мають надлишкову масу тіла або ожиріння та потребують фармакотерапії у зв'язку з іншими патологічними станами, запропоновано обирати лікарські засоби, що не асоційовані з набором ваги (4, D, консенсус).

Алгоритм вибору фармакотерапії в осіб з ожирінням наведено на рисунку 2.

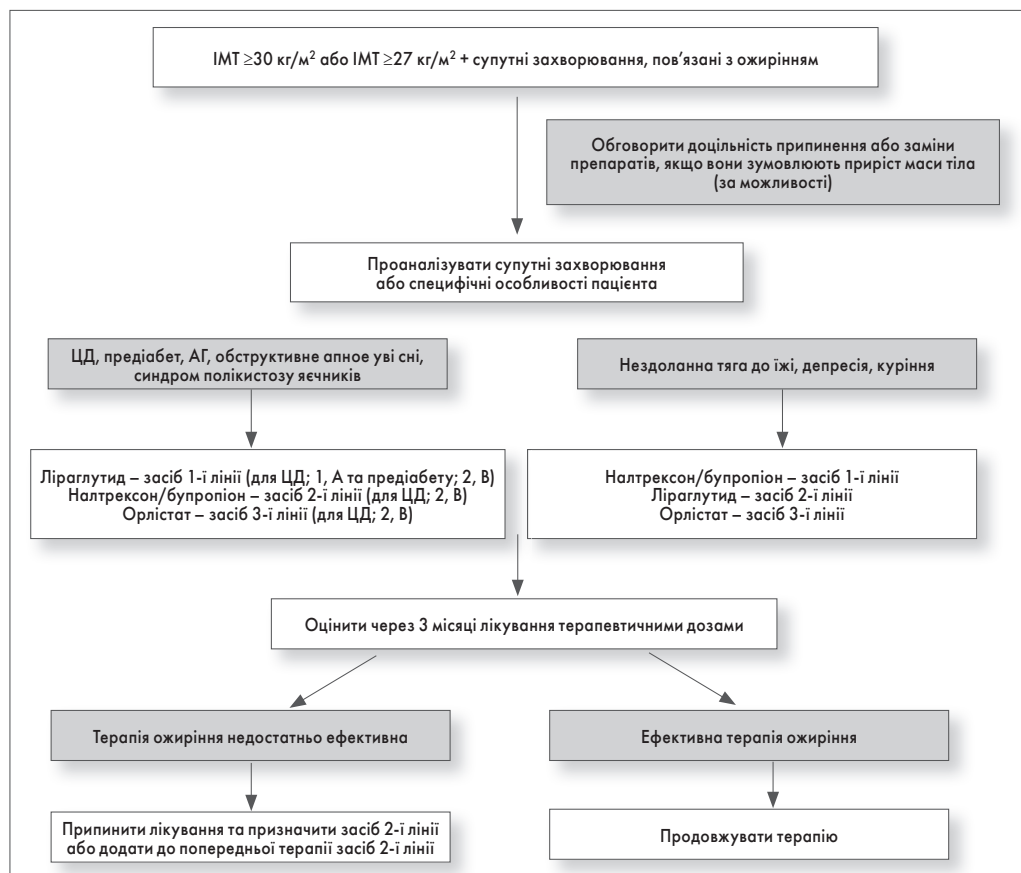


Рис. 2. Алгоритм вибору фармакотерапії в осіб з ожирінням

Примітка: * В Україні даний препарат відсутній.

Аналіз використання фармакотерапії при ожирінні

Існує кілька чинників, які треба розглянути для вибору належної фармакотерапії для пацієнтів із надлишковою масою тіла або ожирінням. Етіологія ожиріння є складною та гетерогенною. Необхідно розпізнавати та, за можливості, корегувати такі складові чинники, як психосоціальні, емоційні та гедоністичні. Механізм дії, побічні ефекти, безпеку й толерантність до кожного препарату треба розглядати в контексті супутніх хвороб і тих засобів, які вже приймає кожний окремий пацієнт. Із хворими слід обговорювати важливість медикаментів, шлях їх введення (пероральний або підшкірний) і кратність приймання, оскільки все це – бар'єри у прихильності до лікування. Важливо оцінити засоби, які пацієнт вже застосовує, адже вони можуть спричинити набір ваги. У деяких випадках доцільно обговорити приймання інших медикаментів.

Якщо клінічно значущої втрати маси тіла досягти за допомогою фармакотерапії не вдалося, необхідно розглянути інші чинники, котрі можуть бути причиною неефективності лікування. До них належать неадекватні дози, низька прихильність до терапії, бар'єри на шляху до змін у способі життя, а також психосоціальні й медичні фактори. Також треба усвідомлювати, що відповідь на лікування будь-яким медикаментом характеризується значною гетерогенністю. Якщо клінічно значущої ефективності терапії (впродовж трьох місяців використання повних доз / тих, до яких пацієнт максимально толерантний) досягти не вдалося, і при цьому немає явних причин неефективності лікування, необхідно розглянути інший засіб або підхід для корекції ожиріння.

На сьогодні неможливо передбачити, який саме засіб буде найефективнішим у конкретного пацієнта. Проте наразі відбувається еволюція точної медицини, складовими якої є гормональне та генетичне профілювання. Тому в майбутньому, ймовірно, стане можливим робити такий прогноз. Регуляторні органи рекомендують припинити медикаментозне лікування ожиріння, якщо впродовж трьох місяців приймання терапевтичної дози не вдалося втратити $\geq 5\%$ маси тіла. Однак фармакотерапію також призначають, щоб підтримати втрату ваги, якої було досягнуто завдяки попереднім змінам у способі життя або перебуванню на дуже малокалорійній дієті. Лікарські засоби проти ожиріння є частиною довготривалої терапії. Клінічні випробування цих медикаментів однозначно демонструють, що після припинення терапії маса тіла збільшується. Не рекомендовано починати фармакотерапію ожиріння у вагітних, жінок, які годують грудьми, та тих, хто намагається завагітніти. Немає даних, що дозволяють інформувати стосовно часу, коли треба припинити медикаментозне лікування ожиріння перед зачаттям.

Механізми дії та ефективність препаратів

Орлістат. Препарат є напівсинтетичним похідним ліпстатину та потужним селективним інгібітором панкреатичної ліпази. Отже, він пригнічує перехід харчових тригліцеридів (ТГ) до вільних жирних кислот, які здатні всмоктуватися. Як наслідок, близько 30% вживаних ТГ екскретується, переважно з калом, що спричиняє дефіцит калорій. Наразі орлістат – єдиний засіб для терапії ожиріння, який не має спрямованого специфічного впливу на апетит або механізми насичення. Препарат був ухвалений для терапії ожиріння в Канаді 1999 р. (таблиця).

Міністерство охорони здоров'я Канади ухвалило орлістат як засіб для зменшення маси тіла або зниження ризику її набору після попередньої втрати у пацієнтів з $\text{IMT} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ або $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ за наявності супутніх захворювань (наприклад, АГ, ЦД 2-го типу, дисліпідемії, надмірної кількості вісцерального жиру). Ухвалена доза становить 120 мг тричі на добу з їжею або впродовж 1 год після неї.

Згідно з результатами систематичного огляду і метааналізу рандомізованих контрольованих випробувань ефективності орлістату (120 мг три рази на добу), середня втрата маси тіла (за вирахуванням ефекту плацебо) складала 2,9% через один рік терапії.

Окрім того, 54 і 26% пацієнтів на орлістаті досягли втрати маси тіла ≥ 5 та $\geq 10\%$ відповідно порівняно з 33 і 14% осіб у групі плацебо. Показано, що орлістат ефективно підтримує масу тіла після її втрати на дуже низькокалорійній дієті впродовж восьми тижнів. У групі орлістату набір ваги був нижчим, ніж на тлі плацебо через три роки спостереження (4,6 кг vs 7,0 кг).

Лікування орлістатом асоційоване зі значними побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема жировими плямами на спідній білизні, жирними випорожненнями, флатуленцією з виділенням калу, збільшеною дефекацією та імперативними позивами до неї. Ці несприятливі явища можуть спокунати пацієнтів, які не бажають обмежувати харчові жири, до припинення терапії.

Довготривалий аналіз терапії ожиріння в Канаді показав, що впродовж 6 місяців, 1 та 2 років орлістат приймали 18, 6 і 2% осіб відповідно.

Також орлістат впливає на всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К). Пацієнтів треба інформувати про це й рекомендувати приймати мультивітаміни щонайменше за 2 год до або після приймання орлістату.

Орлістат протипоказаний хворим із хронічним синдромом мальабсорбції або холестаазом. У деяких пацієнтів на тлі препарату підвищується рівень оксалатів у сечі. Зафіксовано випадки оксалатної нефропатії з нирковою недостатністю. Також були рідкісні повідомлення про тяжке ураження печінки або гостру печінкову недостатність.

Орлістат впливає на абсорбцію вітаміну К. Тож якщо пацієнт приймає пероральні антикоагулянти, необхідно ретельно монітувати міжнародне нормалізоване відношення. Орлістат порушує всмоктування левотироксину та/або солі йоду. У хворих, які застосовують левотироксин, слід монітувати функцію щитоподібної залози. На додаток, спостерігалось зниження плазмового рівня циклоспорину в разі одночасної терапії орлістатом. Отже, у таких пацієнтів необхідно частіше перевіряти вміст циклоспорину. Орлістат змінює абсорбцію антиконвульсантів. Це пояснює, чому хворим, які приймають такі препарати, слід бути під наглядом, аби встановити, чи змінюється у них частота та/або тяжкість судом.

Зафіксовано вкрай невеликий ефект орлістату на втрату маси порівняно із плацебо. Також шлунково-кишкові побічні дії обмежують його призначення при ожирінні.

Ліраглутид. Це препарат для щоденного підшкірного введення, що є аналогом глюкагоноподібного пептиду 1 (ППІ-1) людини й діє на центральні проопіомеланокортинові (POMC)/CART нейрони. Засіб прискорює відчуття насичення, робить його тривалішим і пригнічує голод. Окрім того, ліраглутид транзитивно гальмує спорожнення шлунка.

Ліраглутид стимулює вивільнення інсуліну та пригнічує глюкагон, коли підвищується глюкоза. Препарат було ухвалено в Канаді для терапії ЦД 2-го типу в добовій дозі 1,2 або 1,8 мг. Майже максимальний терапевтичний ефект (зниження HbA_{1c}) досягається за дози 1,8 мг. У 2015 р. ліраглутид ухвалено в Канаді для тривалого лікування ожиріння незалежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу в добовій дозі 3,0 мг. Рекомендованою початковою дозою ліраглутиду є 0,6 мг/добу із наступним титруванням по 0,6 мг щотижнево до досягнення цільової дози 3,0 мг/добу.

Згідно з результатами досліджень, в осіб із нормоглікемією або предіабетом застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг впродовж одного року на тлі змін у способі життя зумовлювало втрату маси тіла на 8%. У групі плацебо (лише зміни способу життя) зниження ваги становило 2,6%. Якщо навести ці результати у вигляді категорійних даних, через один рік терапії 63,2% осіб, що приймали ліраглутид, втратили $\geq 5\%$ маси тіла, тоді як у групі плацебо таких пацієнтів виявилось 27,1%. Зменшення маси тіла на $\geq 10\%$ було зареєстроване в 33,1 та 10,6% осіб відповідно. Пацієнтів із предіабетом оцінювали через три роки. Стійка втрата ваги у групах ліраглутиду та плацебо складала 6,1 і 1,9% відповідно.

Якщо на низькокалорійній дієті втрата маси тіла становила 6%, призначення ліраглутиду в дозі 3,0 мг (із консультаціями щодо здорового способу життя) забезпечило додаткове зниження ваги на 6,2% наприкінці першого року лікування (порівняно з 0,2% у групі плацебо, де застосовували лише постійну консультацію зі здорової харчової поведінки). Пацієнтів, здатних підтримувати початкову втрату $\geq 5\%$ маси тіла, у групі ліраглутиду було більше (81,4%), ніж серед тих, хто отримував лише плацебо (48,9%). Осіб, в яких набір ваги становив $\geq 5\%$ маси тіла, на ліраглутиді виявилось менше (1,9%), ніж при застосуванні плацебо (17,5%).

Найпоширенішим побічним ефектом ліраглутиду є нудота внаслідок транзиторного гальмування шлункового спорожнення. Пацієнтів також турбують закріп, діарея, серцебиття й блювання. Повільніше титрування дози допомагає зменшити несприятливі реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Ліраглутид порівняно із плацебо підвищує ризик розвитку жовчних конкрементів на 1,4%.

Також ліраглутид при зіставленні з плацебо незначно підвищує ймовірність панкреатиту. Більшість таких випадків асоційована з жовчнокам'яною хворобою.

Ліраглутид протипоказаний пацієнтам із власним або родинним анамнезом медулярного раку щитоподібної залози або особистим анамнезом множинних ендокринних неоплазій 2-го типу. Це пояснюється тим, що на гризунах був продемонстрований підвищений ризик медулярного раку щитоподібної залози на тлі застосування даної молекули. У дослідженнях за участю людей ліраглутид не спричиняв розвитку даної патології. Ліраглутид гальмує спорожнення шлунка, що порушує всмоктування пероральних медикаментів, які приймає пацієнт.

Налтрексон/бупропіон. Налтрексону гідрохлорид / бупропіону гідрохлорид є комбінацією двох молекул. Налтрексон – антагоніст опіоїдних рецепторів, який застосовували впродовж десятиріч для терапії алкогольної та опіоїдної залежностей. Бупропіон широко використовується як антидепресант, що інгібує зворотне захоплення дофаміну та норадреналіну. В Канаді препарат із пролонгованим вивільненням налтрексон/бупропіон (загальна добова доза – 32 і 360 мг відповідно) було ухвалено для тривалої терапії ожиріння 2018 р. Бупропіон індукує відчуття насичення завдяки центральній дії, збільшуючи утворення та вивільнення α -меланоцитного стимулювального гормону та β -ендорфіну з проопіомеланокортинових клітин в аркуатних ядрах гіпоталамусу, блокуючи μ -опіоїдні рецептори. Налтрексон/бупропіон також впливає на мезолімбічну систему заохочення та знижує тягу до їжі. Наявність синергічної дії підтверджується тим, що самостійне приймання бупропіону або налтрексону не спричиняє клінічно значущої втрати маси тіла.

Кожна таблетка містить 8 мг налтрексону та 90 мг бупропіону. Згідно з рекомендованою схемою титрування, впродовж першого тижня приймають 1 таблетку з наступним збільшенням на 1 таблетку щотижня до досягнення підтримувальної дози (2 таблетки двічі на добу, загальна доза – 32/360 мг).

Налтрексон/бупропіон вивчали у пацієнтів із надлишковою вагою або ожирінням, які перебували на гіпокалорійній дієті (з дефіцитом 500 ккал/добу) та займалися фізичними вправами. Препарат зменшував масу тіла на 6,1 vs 1,3% у групі плацебо. Втрата ваги на $\geq 5\%$ спостерігалася у 48% пацієнтів, а на $\geq 10\%$ – у 25% порівняно з 16 і 7% відповідно у групі плацебо. За даними комбінованого аналізу результатів трьох випробувань було встановлено, що рання корекція тяги до їжі була предиктором значнішого успіху при втраті маси тіла.

До частих побічних ефектів налтрексону/бупропіону належать нудота, закреп, головний біль, блювання, розлади сну, синдром сухого рота, запаморочення й діарея. У більшості випадків нудота є транзиторною і виникає на тлі титрування доз препарату.

Налтрексон/бупропіон протипоказаний пацієнтам із неконтрольованою АГ. Застосування будь-яких опіатів абсолютно протипоказане при терапії налтрексоном/бупропіоном. Лікування опіатами має бути скасоване за 7-10 дб до початку призначення налтрексону/бупропіону. Це дозволяє попередити синдром відміни опіатів. Окрім того, бупропіон незначно підвищує ризик судом. Тому налтрексон/бупропіон протипоказаний при судомних синдромах, *anorexia nervosa*, булімії, раптовому припиненні приймання алкоголю, бензодіазепінів, барбітуратів чи протиепілептичних засобів. Налтрексон/бупропіон дозують з обережністю за використання будь-якого засобу, який зменшує судомний поріг. Інгібітори моноаміноксидази (іМАО) збільшують ймовірність гіпертензивної реакції. Отже, не слід призначати налтрексон/бупропіон менш ніж через 14 дб після відміни цих ліків. Налтрексон/бупропіон не можна приймати з їжею, яка має високий вміст жиру ($\geq 55\%$), оскільки такий раціон суттєво збільшує системний вплив препарату.

Значна кількість лікарських засобів може взаємодіяти з налтрексоном/бупропіоном. Це пояснюється здатністю бупропіону та його метаболітів інгібувати печінкову ферментну систему CYP2D6. Лікарі та фармацевти повинні знати, що перш ніж призначати налтрексон/бупропіон, треба врахувати його потенційні взаємодії з іншими препаратами. Пацієнтам, які вже приймають налтрексон/бупропіон, медикаменти, що метаболізуються системою CYP2D6, призначають у мінімальних рекомендованих дозах із наступним обережним титруванням (зокрема, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, β -блокатори, антипсихотичні, антиаритмічні препарати класу 1C, численні трициклічні антидепресанти, як-от циталопрам, метопролол, рисперидон, пропafenон, дезипрамін). Якщо хворий вже приймає ці медикаменти, слід розглянути доцільність зниження їх дози у разі призначення налтрексону/бупропіону. Бупропіон зменшує ефективність тамоксифену, тому їх не треба призначати одночасно.

Метаболізм бупропіону здійснюється переважно ферментною системою CYP2D6. Тому при використанні інгібіторів CYP2D6 (наприклад, тиклопідину, клопідогрелю) не слід призначати налтрексон/бупропіон у дозі, більшій за 1 таблетку двічі на добу. Необхідно уникати налтрексону/бупропіону в пацієнтів, які приймають індуктори CYP2D6, оскільки вони зменшують ефективність препарату, обмежуючи вплив бупропіону (наприклад, ритонавір, лопінавір, ефавіренц, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн). За одночасного приймання з дофамінергічними засобами (як-от леводопа, амантадин) налтрексон/бупропіон має токсичний вплив на центральну нервову систему.

Таблиця. Фармакотерапія ожиріння

Характеристика	Орлістат	Ліраглутид	Налтрексон/бупропіон
Шлях уведення	Пероральний	Підшкірний	Пероральний
Доза / частота призначення	120 мг 3 р/добу	3,0 мг/добу	16/180 мг 2 р/добу
Відносна (%) втрата маси тіла через 1 рік лікування порівняно із плацебо	-2,9%	-5,4%	-4,8%
Втрата маси тіла на тлі тривалішого лікування порівняно із плацебо	-2,8 кг через 4 роки	-4,2% через 3 роки	Не досліджено
% пацієнтів, які втратили $\geq 5\%$ маси тіла через 1 рік лікування	54% (vs 33% у групі плацебо)	63,2% (vs 27,1% у групі плацебо)	48% (vs 16% у групі плацебо)
% пацієнтів, які втратили $\geq 10\%$ маси тіла через 1 рік лікування	26% (vs 14% у групі плацебо)	33,1% (vs 10,6% у групі плацебо)	25% (vs 7% у групі плацебо)
Вплив на здатність підтримувати попередню втрачену масу тіла	На 2,4 кг менший набір маси тіла порівняно із плацебо через 3 роки терапії	-6% додаткової втрати маси тіла через 1 рік терапії порівняно із плацебо	Не досліджено
Вплив на предіабет	Зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу на 37,3% через 4 роки терапії	Зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу на 79% через 3 роки терапії	Не досліджено
Вплив на АТ через 1 рік лікування порівняно із плацебо	-1,9 мм рт. ст. (систолический АТ) -1,5 мм рт. ст. (діастолічний АТ)	-2,8 мм рт. ст. (систолический АТ) -0,9 мм рт. ст. (діастолічний АТ)	+1,8 мм рт. ст. (систолический АТ) +0,9 мм рт. ст. (діастолічний АТ)
Вплив на ліпідний профіль через 1 рік лікування порівняно із плацебо	-0,27 ммоль/л (загальний ХС) -0,21 ммоль/л (ХС ЛПНЩ) -0,02 ммоль/л (ХС ЛПВЩ) -0,00 ммоль/л (ТГ)	-2,3% (загальний ХС) -2,4% (ХС ЛПНЩ) +1,9% (ХС ЛПВЩ) -3,9% (ХС неЛПВЩ) -9,3% (ТГ)	-1,5% (ХС ЛПНЩ) +7,2% (ХС ЛПВЩ) -9,6% (ТГ)
Вплив на ЧСР через 1 рік лікування порівняно із плацебо	Змін немає	+2,4 уд./хв	+1,1 уд./хв
Вплив на HbA_{1c} у хворих на ЦД через 1 рік лікування порівняно із плацебо	-0,4%	-1,0%	-0,5%
Вплив на перебіг неалкогольного стеатогепатозу	Поліпшення немає	Поліпшення	Не досліджено
Вплив на перебіг синдрому полікістозу яєчників	Не досліджено	Втрата маси тіла на 5,2 кг через 6 місяців лікування порівняно із плацебо; даних щодо впливу на регулярність менструального циклу немає	Не досліджено
Вплив на перебіг остеоартриту	Не досліджено	Не досліджено	Не досліджено
Вплив на перебіг обструктивного апное уві сні	Не досліджено	Зменшення епізодів апное/гіпноє на 6/год	Не досліджено
Протипоказання	Холестаз, синдром хронічної мальабсорбції, вагітність	Панкреатит в анамнезі, медулярний рак щитоподібної залози у минулому або в родинному анамнезі, синдром множинної ендокринної неоплазії 2-го типу в минулому, вагітність	Неконтрольована АГ, приймання опіоїдів, судоми у минулому або наявність чинників ризику судом, раптова відмова від алкоголю, супутнє застосування ІМАО, тяжке ураження печінки, кінцева стадія ниркової недостатності, вагітність
Часті побічні ефекти	М'які, жирні випорожнення, метеоризм	Нудота, закреп, діарея, блювання	Нудота, закреп, головний біль, сухість у роті, запаморочення, діарея
Рідкісні побічні ефекти	Печінкова недостатність, нефролітіаз, гостре ниркове ураження	Панкреатит, холелітіаз	Судоми, погіршення депресії
Взаємодія з іншими лікарськими засобами	Жиророзчинні вітаміни, левотироксин, циклоспорин, пероральні антикоагулянти, протисудомні	Може змінювати всмоктування медикаментів внаслідок того, що гальмує спорожнення шлунка	Так (див. текст розділу)
Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; неЛПВЩ – ліпопротеїни всіх типів, окрім ліпопротеїнів високої щільності; ЧСР – частота серцевого ритму. Адаптовано за S.D. Pedersen et al., 2020			

Вплив фармакотерапії на стан здоров'я

Профілактика ЦД 2-го типу. ЦД 2-го типу є частим ускладненням ожиріння, а профілактика ЦД – важлива мета тривалої терапії ожиріння. Особа із предіабетом має високий ризик розвитку ЦД 2-го типу. Впродовж 3-5 років він виникає приблизно в 25% пацієнтів із підвищеною глікемією натщесерце або порушеною толерантністю до глюкози. За наявності предіабету втрата 1 кг маси тіла асоційована зі зниженням відносного ризику ЦД 2-го типу на 16%.

Фармакотерапія ожиріння здатна попереджати або гальмувати розвиток ЦД 2-го типу. Вплив орлістату на профілактику ЦД вивчали у клінічному випробуванні, де взяли участь 3305 осіб з ожирінням та нормальною (79%) або порушеною (21%) толерантністю до глюкози. Пацієнтів рандомізували на дві групи. В обох учасники змінювали спосіб життя, а далі в одній із них додавали орлістат, тоді як в іншій – плацебо. Через чотири роки лікування кумулятивна частота ЦД становила 6,2% у групі орлістату та 9% – плацебо, тобто ризик прогресування до ЦД зменшувався на 37,3%. Порівняно із нормоглікемією, за порушеної толерантності до глюкози пацієнти отримували від орлістату більше користі з точки зору його здатності знижувати частоту прогресування до ЦД. Вторинний аналіз показав, що первинна причина ефективнішої профілактики ЦД полягає у більшій втраті маси тіла.

Ліраглутид у дозі 3,0 мг виявився ефективним для попередження та гальмування розвитку ЦД 2-го типу в осіб із предіабетом. До клінічного випробування SCALE Obesity and Prediabetes було залучено 2254 пацієнтів, які приймали ліраглутид (n=1505) або плацебо (n=749) додатково до змін у способі життя. Впродовж 3-річного лікування 3,0 мг ліраглутиду порівняно із плацебо час до розвитку ЦД 2-го типу був у 2,7 раза довшим, а ризик знижувався на 79%. Такий позитивний вплив, найімовірніше, був зумовлений поєднанням антигіперглікемічного ефекту ліраглутиду з опосередкованою ним втратою маси тіла.

ЦД 2-го типу. При ожирінні порівняно з його відсутністю за ЦД 2-го типу контроль глікемії, АТ і ліпідного профілю є гіршим, а застосування ліпідознижувальних та антигіпертензивних засобів – частішим.

Розглядати вплив протидіабетичної терапії на масу тіла слід в контексті вибору препарату, який забезпечує найліпший контроль глікемії. Агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори котранспортера натрію/глюкози, крім поліпшення глікемічного контролю, також зумовлюють втрату ваги. Метформін, інгібітори дипептидилпептидази-4 та акарбоза на масу тіла зазвичай не впливають. Інсулін, стимулятор його вивільнення та тiazолідиндіони спричиняють набір ваги. Фармакотерапія ожиріння поліпшує контроль ЦД і може бути корисною для зменшення маси тіла.

Встановлено, що орлістат покращує глікемічний контроль за ЦД 2-го типу. До метааналізу було включено дані 2550 осіб із ЦД 2-го типу та ожирінням. Пацієнтів рандомізували на групи орлістату (120 мг тричі на добу) та плацебо. Було показано, що орлістат у середньому статистично значніше зменшував глікемію натщесерце та HbA_{1C} , ніж плацебо (1,39 vs 0,47 ммоль/л та 0,74 vs 0,31% відповідно). На тлі застосування орлістату втрата маси тіла становила 3,8 кг порівняно із 1,4 кг у групі плацебо. Первинною причиною поліпшення глікемічного контролю на тлі використання орлістату було зниження ваги, хоча препарат також мав позитивні метаболічні ефекти, що не залежали від впливу на масу тіла. Серед пацієнтів із мінімальною втратою ваги (1% від вихідного показника) орлістат статистично більш значущо знижував глікемію натщесерце (0,83 vs 0,02% ммоль/л) та HbA_{1C} (0,29 vs 0,14%).

У клінічному випробуванні SCALE ліраглутид у дозі 3,0 мг порівнювали з ліраглутидом по 1,8 мг та плацебо як доповнення до зміни способу життя в осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу. Через один рік на тлі застосування 3,0 мг ліраглутиду маса тіла зменшувалася на 6% (n=423) порівняно із 4,7% на ліраглутиді в дозі 1,8 мг (n=211) та 2% – плацебо (n=212). Клінічно значущої втрати ваги на $\geq 5\%$ досягли 54,3% пацієнтів на ліраглутиді в дозі 3,0 мг, 40,4% на ліраглутиді по 1,8 мг та 21,4% – плацебо. Зменшення маси тіла на $\geq 10\%$ відбулося у 25,2% осіб при використанні 3,0 мг ліраглутиду, 15,9% – 1,8 мг ліраглутиду та 6,7% – плацебо (лише модифікація способу життя). Ліраглутид у дозі 3,0 мг знижував рівень HbA_{1C} на 1,3% порівняно з 1,1 та 0,3% на ліраглутиді по 1,8 мг і плацебо відповідно. Крім того, ліраглутид у дозах 3,0 та 1,8 мг зменшував сумарне використання пероральних антигіперглікемічних засобів при зіставленні з плацебо.

У випробуванні COR-DM оцінювали ефективність та безпеку налтрексону/бупропіону (32/360 мг). Препарат призначали додатково до змін у способі життя дорослим з ІМТ 27-45 кг/м² і ЦД 2-го типу.

Пацієнти застосовували пероральні засоби або відповідну дієту. На терапії налтрексоном/бупропіоном хворі досягали втрати маси тіла на 5% порівняно з 1,8% у групі плацебо. Також на тлі лікування налтрексоном/бупропіоном втрата ваги $\geq 5\%$ мала місце у 44,5% осіб, тоді як у групі плацебо – 18,9%. Зменшення маси тіла $\geq 10\%$ спостерігалось у 18,5 та 5,7% пацієнтів відповідно. При застосуванні налтрексона/бупропіону вміст HbA_{1c} знижувався на 0,5% суттєвіше, ніж на тлі плацебо, а також більша кількість пацієнтів досягала значень $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ (44,1 vs 26,3% відповідно). Динаміка HbA_{1c} корелювала із такою масою тіла в обох досліджуваних групах. Проте серед тих, хто одержував налтрексон/бупропіон, кількість осіб, котрим було необхідно збільшувати дозу інших пероральних антидіабетичних засобів, порівняно із плацебо становила 22,3 та 35,2% відповідно.

Інші чинники СС-ризiku. Втрата маси тіла, якої досягають завдяки фармакотерапії, може сприяти не лише контролю глікемії, але й корекції чинників СС-ризiku. У метааналізі продемонстровано, що орлістат помірно поліпшував ліпідний профіль та злегка знижував АТ (таблиця). Ліраглутид порівняно із плацебо знижував систолічний АТ на 2,8 мм рт. ст., а також помірно корегував ліпідні показники. Серед осіб з ожирінням і предіабетом (період спостереження – три роки) частота серцевого ритму зростала на 2 уд./хв щорічно. Налтрексон/бупропіон помірно поліпшував параметри ліпідного профілю. Цей препарат зменшував позитивний ефект втрати маси тіла на АТ, імовірно, внаслідок того, що інгібує зворотне захоплення норадrenalіну. Налтрексон/бупропіон протипоказаний пацієнтам із неконтрольованою АГ, а в осіб з контрольованою АГ має призначатися з обережністю.

Не існує регуляторних вимог, щоб оцінювати СС-безпеку засобів для фармакотерапії ожиріння у клінічних випробуваннях із реєстрацією кардіоваскулярних кінцевих точок. Однак такі дослідження можуть бути затребувані регуляторними органами, особливо за виникнення будь-якого сумніву щодо несприятливого впливу на той чи інший чинник СС-ризiku.

Встановлено, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу ліраглутид у дозах 1,2-1,8 мг знижує частоту СС-подій і летальних випадків. Ці дані були прийняті Управлінням із контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) як достатній доказ СС-безпеки ліраглутиду в дозі 3,0 мг в осіб з ожирінням без ЦД 2-го типу.

У клінічному дослідженні LIGHT вивчали кардіоваскулярні кінцеві точки для оцінки СС-безпеки налтрексона/бупропіону. Після досягнення 25% від запланованої кількості великих несприятливих СС-подій (MACE) було опубліковано проміжні результати, які спонукали припинити випробування. Попри це було оголошено дані проміжного аналізу першої половини попередньо запланованих результатів. Виявилось, що відносний ризик для часу виникнення першого MACE становив 0,88 (95% довірчий інтервал 0,57-1,34) на користь налтрексона/бупропіону. Наведені дані не можна було використати для встановлення меншої ефективності препарату через припинення дослідження LIGHT. Наразі на етапі планування інше випробування, в якому вивчатимуться кардіоваскулярні кінцеві точки.

Для орлістату такі випробування відсутні.

Отже, дотепер немає рандомізованих клінічних випробувань лікарських засобів для терапії ожиріння, в яких було б продемонстроване зниження частоти СС-подій або летальних випадків в осіб без ЦД.

Інші супутні хвороби, пов'язані з ожирінням. Втрата маси тіла поліпшує перебіг супутніх хвороб, асоційованих з ожирінням, зокрема стеатозу печінки, синдрому полікістозу яєчників (СПКЯ), обструктивного апное сну та остеоартриту. У невеликому дослідженні 41 особу з ІМТ $> 27 \text{ кг/м}^2$, в яких неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ) верифікувався за допомогою біопсії, розподілили на дві групи. В обох пацієнти отримували дієту з калорійністю 1400 ккал/добу та вітамін Е (800 МО/добу). Проте в одній групі впродовж 36 тижнів призначали орлістат, а в іншій – плацебо. На тлі терапії групи не відрізнялися за позитивною динамікою печінкових ферментів та індексом активності хвороби. Також не спостерігалось значущих відмінностей за зменшенням маси тіла (на 8,3% при застосуванні орлістату та 6% – плацебо). Орлістат не збільшував втрату ваги, не поліпшував печінкових ферментів і гістопатологічних змін, не знижував інсулінорезистентності. Особи зі значнішою втратою маси тіла характеризувалися кращою динамікою індексу активності НАСГ як у групі орлістату, так і плацебо.

У невеликому випробуванні ($n=52$) терапія ліраглутидом у дозі 1,8 мг/добу сприяла повному зворотному розвитку НАСГ у 39% хворих порівняно із 9% у групі плацебо. Ці висновки базувалися на результатах біопсії печінки, яку виконували через 48 тижнів лікування. Отриманий позитивний результат можна пояснити комбінованою дією втрати маси тіла з безпосереднім позитивним впливом на печінку.

У невеликому дослідженні, що включало жінок із СПКЯ, терапія ліраглутидом у дозі 1,8 мг упродовж 26 тижнів сприяла «чистій» втраті маси тіла на 5,2 кг, зменшенню вмісту печінкового та вісцерального жиру та зворотному розвитку СПКЯ. У пацієток не оцінювали частоту менструацій, фертильність або прояви гірсутизму.

Немає досліджень належної якості, в яких би вивчали орлістат або налтрексон/бупропіон при СПКЯ.

Ліраглутид – єдиний засіб для фармакологічної терапії ожиріння, вплив якого на перебіг обструктивного апное сну оцінено у спеціальному дослідженні. У пацієнтів із помірним або тяжким обструктивним апное уві сні, що були не здатні чи не бажали користуватися CPAP-пристроєм, ліраглутид у дозі 3,0 мг на тлі змін способу життя значуще зменшував кількість подій апное/гіпноное (-12,2 події/год vs -6,1 події/год на тлі здорового способу життя без призначення засобу).

Вплив фармакотерапії ожиріння на перебіг остеопориту належним чином ще не вивчено.

Психічне здоров'я та якість життя пацієнтів

При виборі фармакотерапії психічних розладів (наприклад, депресії або психозу) необхідно враховувати вплив засобу на масу тіла. Це стосується також тих препаратів, які призначають при розладах харчової поведінки або синдромі гіперактивності й дефіциту уваги.

Зв'язок між психічним здоров'ям та ожирінням є складним. Проте у більшості досліджень встановлено, що успіх терапії ожиріння асоційований із покращанням показників психічного здоров'я. У деяких, але не всіх клінічних випробуваннях показано, що втрата маси корелює з поліпшенням якості життя пацієнтів. Оскільки більшість засобів для терапії ожиріння діє на мозок, важливо дослідити їх вплив на психічне здоров'я та впевнитися у безпеці.

Було продемонстровано, що ліраглутид у дозі 3,0 мг покращує пов'язану зі здоров'ям якість життя в осіб з ожирінням і предіабетом, а також асоційовану з масою тіла якість життя у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Також встановлено нейропсихіатричну безпеку цього засобу.

Доведено здатність налтрексону/бупропіону поліпшувати пов'язану з масою тіла якість життя більшою мірою, ніж плацебо. Учасники дослідження, які зазнавали найзначнішої втрати ваги, мали найбільше покращання якості життя, асоційованої з масою тіла. Цей ефект не залежав від того, чим була спричинена втрата ваги: налтрексоном/бупропіоном або плацебо. Отже, покращання якості життя залежить не стільки від лікарського засобу як такого, скільки від зменшення маси тіла.

Впродовж тривалого часу існувала стурбованість щодо того, чи не спричиняють антидепресанти (рідко й парадоксальним чином) погіршення депресії та/або суїцидальних ідей/поведінки на ранній фазі лікування. У плацебо-контрольованому клінічному випробуванні налтрексону/бупропіону в межах терапії ожиріння у дорослих пацієнтів упродовж 56 тижнів лікування не було зареєстровано жодного суїцидального випадку або спроби. Суїцидальні ідеї було встановлено у 3 із 1515 пацієнтів, які отримували плацебо, порівняно з 1 із 3239 хворих при лікуванні налтрексоном/бупропіоном. Тож завжди слід дотримуватися обережності (зокрема виявляти суїцидальну поведінку та ідеї) на тлі терапії налтрексоном/бупропіоном.

Баріатрична хірургія

У кандидатів для проведення баріатрії слід провести комплексне клінічне обстеження та оцінку харчування з коригуванням дефіциту поживних речовин (4, D). Відмова від куріння до процедури може мінімізувати перит- та післяопераційні ускладнення (2a, B). Баріатричну хірургію варто розглядати для осіб з ІМТ ≥ 40 кг/м² або з ІМТ ≥ 35 кг/м² та наявністю принаймні одного захворювання, пов'язаного з ожирінням (4, D; консенсусний висновок), з метою:

- зменшення загальної смертності (2b, B);
- ефективнішого довгострокового зниження ваги порівняно з лише медикаментозним лікуванням (1a, A);
- контролю та ремісії ЦД 2-го типу в поєднанні з оптимальною фармакотерапією (2a, B);

- значного поліпшення якості життя (3, С);
- тривалої ремісії більшості захворювань, пов'язаних з ожирінням, зокрема дисліпідемії, гіпертонії, стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту (3, С).

Проведення бариатрії слід розглядати у пацієнтів із погано контрольованим ЦД 2-го типу та ожирінням І ступеня (ІМТ 30-35 кг/м²) незважаючи на оптимальну фармакотерапію. Крім того, така процедура може бути корисною для зниження ваги та/або для контролю захворювань, асоційованих з ожирінням, в осіб із ожирінням І ступеня, у котрих оптимальне медикаментозне лікування та контроль поведінки виявилися недостатньо ефективними.

ВИСНОВКИ

Таким чином, ожиріння – складне й гетерогенне хронічне захворювання, асоційоване з підвищеним ризиком передчасної захворюваності та смертності серед хворих. Воно має різні прояви, потребує індивідуального лікування та тривалої підтримки. Ведення пацієнтів з ожирінням має базуватися на науково-обґрунтованих принципах лікування хронічних захворювань, життєвому досвіді хворих та виходити за межі спрощених підходів «менше їсти, більше рухатися» тощо.

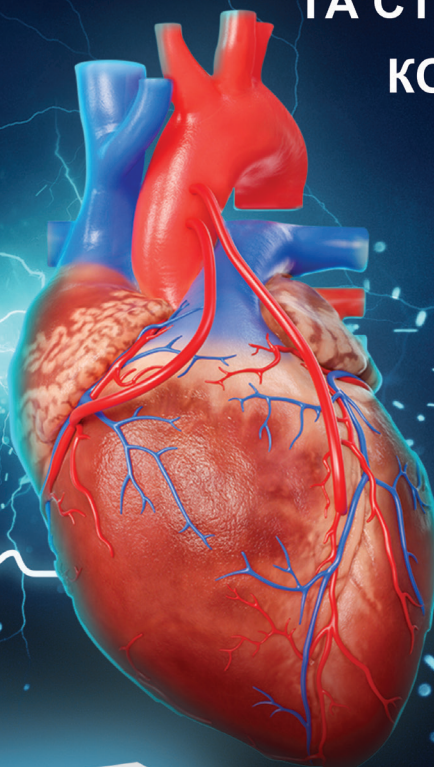
Для осіб з ожирінням необхідно забезпечити доступ до інформації та відповідних заходів, як-от лікувальне харчування, фізична активність, психологічні методики, фармакотерапія та хірургічне втручання, з метою поліпшення клінічних результатів та якості життя пацієнтів.

*Підготувала **Олена Коробка***

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.obesitycanada.ca*

Ліксарит

ЕФЕКТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ТА СТАБІЛЬНИЙ КОНТРОЛЬ РИТМУ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ лікарського засобу ЛІКСАРІТ

Склад: діюча речовина: flecainide acetate, 1 таблетка містить 100 мг флекаїнду ацетату. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїнд. Код АТХ C01B C04. **Фармакологічні властивості.** Флекаїнду ацетат — антиаритмічний засіб класу IC, призначений для лікування заспокоєного для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїнаїду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнд має три основні властивості: виражене притягнення швидких натрієвих каналів серця повільних точок дії та зміцнені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів, диференційований вплив засобу на тривалість зміни біопотенціального потенціалу м'язів шлуночків та волокон Пуркінє-С, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. Зазначеними електрофізіологічними властивостями флекаїнду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнд викликає слабке притягнення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним іотропним ефектом. **Показання.** — АВ-вузлова стійка тахікардія: аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування). — Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життю пацієнта, при відсутності відповіді на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії. — Пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умови наявності безсимптомної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небачаного підсилення аритмії. **Протипоказання.** — Реакція підвищеної чутливості до флекаїнду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. — Серцева недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною екстоїєю або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією. — Кардіогенний шок. — Довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання із значущими порушеннями гемодинамічних показників. — Знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардія тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонія тяжкого ступеня. — Застосування у комбінації з протиприпадковими засобами класу I (блокатори натрієвих каналів). — Синдром Бругада. — Якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнд не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді ніжної ланки Гіса або блокаді дистальних відділів. — Безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. **Побічні реакції.** Замороження, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задиханість, втомилюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** за рецептом. **Виробник.** Laboratorios Normon, S.A. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення NCUA/17741/01/01. UA-LIC-IM-042021-015



БРЕНДИ №1 В УКРАЇНІ^{1,2}

1. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. Продажі в упаковках за даними Proxima Research, у конкурентній групі - INN: Valsartanum+Hydrochlorothiazidum, період - Q1 2008 – Q1 2020
2. PharmExplorer, Ukraine Q12013- Q1 2020. Продажі в упаковках по даним Proxima Research, в конкурентній групі - INN: Valsartanum + Amlodipine Q1 2013 – Q1 2020

[illegible][illegible]

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Коронавіруси та серцево-судинна система: складні аспекти взаємозв'язку

У 2019 р. пандемія нової коронавірусної інфекції COVID-19 привернула увагу фахівців по всьому світу до важливості коронавірусів людини (CoV) як значної загрози здоров'ю людства. Так, за останні два десятиліття виникли три CoV – тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV), близькосхідний респіраторний синдром (MERS-CoV) та тяжкий гострий респіраторний синдром 2 (SARS-CoV-2). Як і багато інших вірусів, коронавіруси спричиняють розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ). Хоча коронавіруси мають спільні патофізіологічні аспекти, їх взаємозв'язок із серцево-судинною системою (ССС) є складним, із наявною різницею між ними. Під егідою Європейського товариства кардіологів (ESC) J.M. Pericas et al. цьогогоріч у березні підсумували найважливіші характеристики вірусних інфекцій, зокрема стосовно впливу на ССС, фактори ризику, пов'язані з клінічними проявами COVID-19, та поточні рекомендації з лікування серцево-судинних (СС) ускладнень, спричинених даною хворобою. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даної роботи.

Станом на травень 2020 року, на COVID-19 захворіли >16,5 млн осіб і померли >650 тис. осіб на планеті. SARS-CoV-2 уражає переважно ССС, при цьому рецептором і точкою проникнення до клітини є ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (АПФ2) (Prasad et al., 2020; Zheng et al., 2020; Gupta et al., 2020). Показано, що, окрім супутніх ССЗ як ключових факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19, дедалі більше підтверджується мульти-системна природа хвороби зі значним ураженням судин, серцево-судинної, цереброваскулярної систем та нирок.

ВПЛИВ ВІРУСІВ НА ССС

Негативний вплив на ССС чинять не лише коронавіруси. Дослідження показують, що різні типи гострих інфекцій, особливо вірусні, як-от грип, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), ентеровіруси, лихоманка денге, віруси Зіка, чикунгунья та герпеса, парвовірус В19 і респіраторно-синцитіальний вірус, здатні провокувати кардіальне ушкодження та пов'язані з цим СС-події, серед яких міокардит, гострі коронарні синдроми (ГКС), аритмії, серцева недостатність (СН), раптова серцева смерть тощо (Alvarez et al., 2017; Verdonschot et al., 2016).

Вірусна інфекція може призводити до розвитку ССЗ у значного відсотка пацієнтів, що часто не мають клінічних проявів. Серед осіб із грипом в 0,4-13% спостерігався гострий міокардит (до 50% фатальних випадків), а ризик інфаркту міокарда (ІМ) зростає у шість разів протягом семи днів після підтвердженої інфекції (Sellers et al., 2017; Kwong et al., 2018).

Також було доведено, що грипозна інфекція асоційована з вищим ризиком шлуночкових аритмій та госпіталізації через СН (Madjid et al., 2019; Kytomaa et al., 2019). На додаток, за останні два десятиліття дослідники широко розглядали взаємозв'язок ВІЛ та ССС. Так, 2010 р. в 19% осіб із ВІЛ було діагностоване принаймні одне ССЗ (Pinto, da Silva, 2018). Слід зауважити, що люди з ВІЛ (які отримують або не отримують лікування) мають значно вищий ризик розвитку ССЗ, і клінічно ССЗ проявляється в середньому майже на 10 років раніше, ніж у неінфікованій популяції (Hemkens, Bucher, 2014).

Певні особливості кореляції між вірусами та проявами ССЗ є специфічними. Наприклад, деякі віруси, такі як ентеровіруси або грипозна інфекція, часто спричиняють кардіальні ураження (переважно міокардит) у педіатричній популяції, інші ж, як-то коронавіруси, – ні.

Донедавна на ранній розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС) серед осіб із ВІЛ значною мірою впливали метаболічні порушення, викликані антиретровірусною терапією, у західних країнах, тоді як пошкодження перикарда, що часто пов'язані з туберкульозом, ВІЛ-асоційованими кардіоміопатією / легеневою гіпертензією, були найпоширенішими СС-ускладненнями серед пацієнтів із ВІЛ у країнах, що розвиваються (Thienemann et al., 2013). Хоча вакцинація у разі грипу, ймовірно, зменшує загальний тягар ССЗ серед літніх хворих, її вплив на частоту розвитку гострих коронарних подій досі незрозумілий (Cheng et al., 2020; Rodrigues et al., 2020).

Існують спільні особливості того, яким чином віруси викликають ураження ССС *de novo* або декомпенсацію наявних ССЗ. Запалення та окислювальний стрес є важливими факторами, що спричиняють розвиток ССЗ (Steven et al., 2019). Наприклад, вищий рівень С-реактивного білка (СРБ) асоційований із більшою смертністю після перенесеного ІМ (Ridker et al., 2005). Хоча патофізіологія кардіальних пошкоджень на тлі вірусних інфекцій досі переважно невідома, схоже, що при багатьох із них запальні патерни, що призводять до клінічних проявів ССЗ, є подібними. Загалом складне локалізоване запалення судин та стійке системне запалення з різною значущістю прокоагулянтних, мікроангіопатичних та тромботичних ефектів впливають на механізми, залучені до гострого та хронічного впливу на ССЗ. Безпосереднє інфікування ендотеліальних клітин як у серці, так і в судинному руслі було описане при кількох вірусних інфекціях, як-то спричинена вірусом Коксаки або парвовірусом В19, але при грипоznій цей процес залишається неясним (Pollack et al., 2015; Bültmann et al., 2003).

Також варто зазначити, що на додаток до вірусів на розвиток СС-подій можуть впливати різні фактори. Так, коінфекція з іншими вірусами чинить синергетичний ефект на ризик ССЗ та смерті (наприклад, грип А, В, ВІЛ та гепатит С), а також із бактеріями (як-то грип і *Streptococcus pneumoniae*) чи грибами (захворювання, викликані різними різновидами *Aspergillus*) (Goka et al., 2015; Sosner et al., 2012). Окрім того, одночасне застосування певних препаратів може діяти як підсилювач або буфер для розвитку СС-ускладнень (Izurieta et al., 2018; Gotsman et al., 2020; Modin et al., 2020).

НОВІ КОРОНАВІРУСИ: ВІРУСОЛОГІЯ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Хоча людські CoV, окрім високопатогенних, що виникли протягом останніх двох десятиліть, маловідомі, чотири роди сімейства *Coronaviridae* (альфа, бета, гамма та дельта) включають інші коронавіруси, які циркулюють серед людей протягом століть, переважно викликаючи легкі респіраторні захворювання (до 30% випадків застуди) (Corman et al., 2018). Коронавіруси отримали свою назву завдяки шипоподібним глікопротеїнам на поверхні частинок вірусу, які нагадують корону. Всі нові CoV (SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2) є бета-коронавірусами.

Ці три CoV передаються переважно респіраторним шляхом через великі крапельні вірусні частинки при тісному контакті з інфікованими (Pericas et al., 2020). Також вони можуть залишатися на поверхнях та становити небезпеку навіть через кілька днів (Richard et al., 2020; van Doremalen et al., 2020). Пресимптомна стадія та перші дні симптомів корелюють із вищим вірусним навантаженням, що пов'язано з більшою імовірністю передачі хвороби (He et al., 2020).

Вищезазначені CoV проникають до клітин-господарів шляхом зв'язування з рецепторами клітин – дипептидилпептидазою 4 (ДПП4) у разі MERS-CoV та АПФ2 – SARS-CoV і SARS-CoV-2. Вони переважно потрапляють до епітелію дихальних шляхів, але також були виявлені у клітинах різних систем органів, таких як кров (ДПП4), серце, нирки, мозок та печінка (АПФ2) (Xu et al., 2011).

Пандемія COVID-19 охопила більшу кількість країн і пацієнтів, ніж дві попередні пандемії нових CoV, до того ж інфекція SARS-CoV-2, імовірно, чинить суттєвіший вплив на CCC (Xiong et al., 2020; Wei et al., 2020). Тому було проведено більше досліджень, присвячених механізмам, що пов'язують SARS-CoV-2 із CCC, незважаючи на короткий проміжок часу з моменту початкового спалаху COVID-19. У попередніх випробуваннях науковці зосереджувалися на характеристиках патофізіології гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та дихальної недостатності, асоційованих із гіперзапальною фазою, що тісно корелює з цитокиновим штормом. Зокрема, у новіших дослідженнях був уведений термін «прокоагулянтна, або протромботична фаза» для позначення стадії, що характеризується порушенням згортання крові з виразною тенденцією до тромбозу на мікро- та макрорівнях (Lippi et al., 2020).

Клінічні стадії COVID-19 представлені на рисунку. Протягом перших днів від початку інфікування COVID-19 у пацієнтів зазвичай має місце перша фаза із симптомами, які нагадують вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, що характеризується лихоманкою та кашлем. Через 8-12 днів відбувається перехід у фазу запалення, під час якої можуть з'явитися легеневі симптоми у вигляді задишки. У хворих, які переходять у гіперзапальну фазу з відповідним ураженням легень, існує значна ймовірність розвитку ГРДС. Крім того, на цій стадії для пацієнтів характерний високий ризик тромботичних та емболічних подій через прокоагулянтний стан.

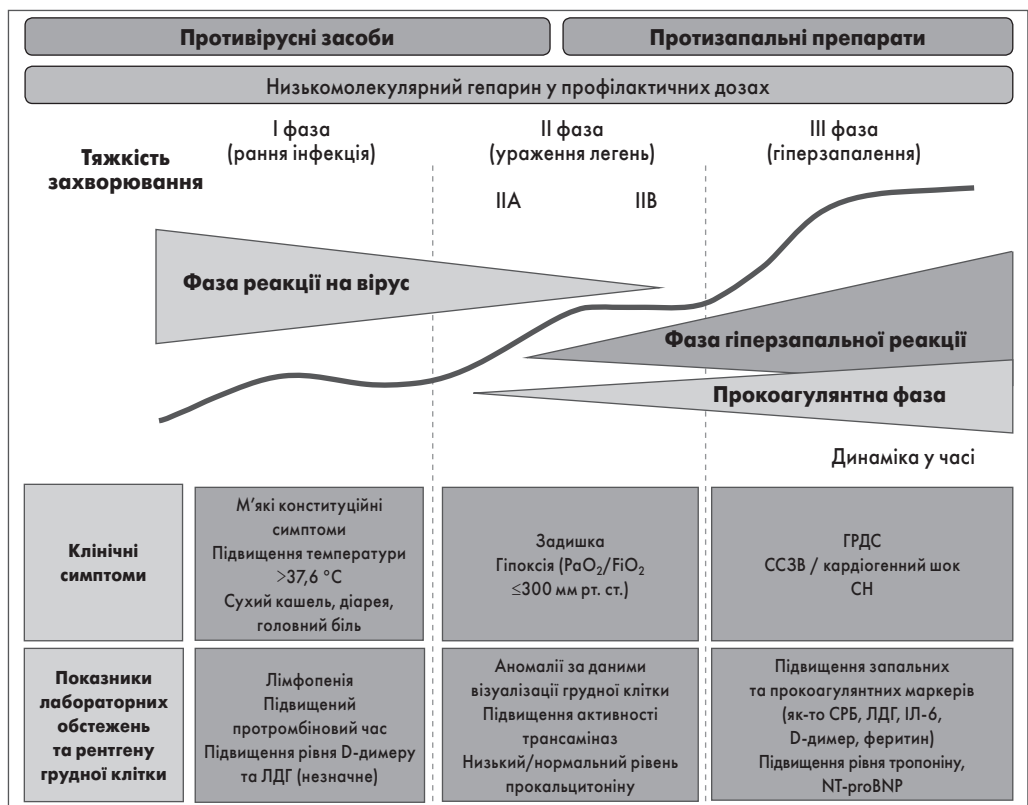


Рисунок. Клінічні фази COVID-19

Примітки: ІЛ – інтерлейкін, ЛДГ – лактатдегідрогеназа, NT-proBNP – N-кінцевий натрійуретичний пептид мозку, ССЗВ – синдром системної запальної відповіді.
Адаптовано за J.M. Pericas et al. (2020)

СС-ускладнення частіше проявляються орієнтовно через два тижні після появи симптомів COVID-19, але також можуть виникати дуже рано або навіть через кілька місяців (Guzik et al., 2020; Mitrani et al., 2020). У будь-якому разі пошкодження мікросудин, найімовірніше, розвивається на ранній стадії захворювання. Тому була створена рекомендація застосовувати превентивне антикоагулянтне лікування та виникла гіпотеза про те, що антитромботична терапія, можливо, має переваги у пацієнтів із COVID-19.

Тромбоз може розвиватися у 50% критично хворих, а також як вторинне ускладнення в осіб, що страждають на тяжкий респіраторний дистрес-синдром, але він буває також основним проявом у пацієнтів із легкими респіраторними симптомами (Klok et al., 2020; Poissy et al., 2020). Тромботичні події, від тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) до уражень ССС, були зафіксовані як єдині клінічні прояви COVID-19 або ж виявилися асимптоматичними. Наявність антифосфоліпідних антитіл було зафіксовано у деяких випадках тромбозу, хоча їх справжню патогенну роль у захворюванні ще потрібно встановити (Zhang et al., 2020).

Попередні дані щодо залучення ССС до патогенезу COVID-19 свідчать про те, що загальні точки їх перетину відповідають ангіопатії різного ступеня, що переважно вражає ендотелій. G. Goshua et al. (2020) оцінили маркери активації ендотеліальних клітин і тромбоцитів, а також фактори згортання крові, ендогенні антикоагулянти та фібринолітичні ферменти у 68 хворих на COVID-19 порівняно із 13 безсимптомними негоспіталізованими пацієнтами контрольної групи. Було показано, що сумісні з ендотеліопатією патерни частіше зустрічалися в осіб із COVID-19, і чим вищою була інтенсивність ендотеліопатії, тим гірші результати. На макрорівні B.V. Patel et al. (2020) за допомогою комп'ютерно-томографічної (КТ) ангіографії легень, двоенергетичної КТ та тромбоеластографії у 39 пацієнтів із COVID-19 виявили, що порушення легеневої перфузії та гіперкоагуляції, що свідчили про розвиток ангіопатії та тромбозу, були різною мірою наявними у всіх хворих.

У серії досліджень глибше вивчали зв'язок ССС та COVID-19 шляхом опису таких механізмів, як мікросудинне пошкодження внаслідок мікроангіопатії, асоційоване з імунною відповіддю господаря на SARS-CoV-2, пряме ураження клітин вірусною інфекцією, вплив вихідного ССЗ, як-то артеріосклероз і артеріальна гіпертензія (АГ), на ступінь тяжкості COVID-19, а також системної запальної реакції та дихальної недостатності на серце, систему кровообігу, судини інших органів тощо (Montone et al., 2020; Vinciguerra et al., 2020). L. Chen et al. (2020) показали, що перичити експресують особливо високий рівень АПФ2 у серці, що може лежати в основі місцевого мікросудинного запалення, індукованого SARS-CoV-2. Це може спричинити розвиток як ІМ з елевацією сегмента ST, так і міокардиту (Prasad et al., 2020).

За даними R.A. Montone et al. (2020), ці механізми здатні призводити до розвитку чотирьох груп потенційних проявів ССЗ:

- нестабільність бляшок та тромботична оклюзія, що зумовлюють гострий ІМ 1-го типу (ГІМ);
- гіпоксія, гіпотонія та аритмії, які призводять до ГІМ 2-го типу;
- гостра мікросудинна дисфункція, що викликає синдром Такоцубо;
- опосередкований вірусом лізис кардіоміоцитів та активація імунної системи, що спричиняють міокардит.

Детермінанти того, які саме пацієнти схильні до розвитку ССЗ, які шляхи переважають, і чому уражаються виключно або здебільшого певні органи ССС у конкретних хворих, залишаються до кінця невідомими. На додачу, бракує патологоанатомічних досліджень для глибшого вивчення цього питання.

Однак нещодавно внаслідок проведення 14 автопсій хворих на COVID-19 B.T. Bradley et al. (2020) встановили, що, хоча дифузне альвеолярне пошкодження було поширеним явищем, у п'яти випадках мали місце вогнищеві легеневі мікротромби, а в одному – лімфоцитарний міокардит із вірусною РНК у тканині; мікротромби виявилися рідкісними в інших органах, крім легень, і ендотеліт не був зафіксований.

СС-УСКЛАДНЕННЯ НА ТЛІ КОРОНАВІРУСІВ

У контексті трьох нових CoV різноманітність проявів CC3 є ширшою, а частота набагато вища на тлі SARS-CoV-2 порівняно із SARS-CoV та MERS-CoV (Assiri et al., 2013; Alhoggani, 2016). За винятком SARS-CoV-2, систематичних досліджень, в яких би оцінювали поширеність та фактори ризику CC-ускладнень при SARS-CoV та MERS-CoV, бракує. Однак для трьох CoV є спільним той факт, що патології серця й АГ, фактори ризику розвитку CC3, як-то ожиріння та цукровий діабет, були визначені як чинники ризику зростання тяжкості CoV і смертності (Liu et al., 2020). За даними кількох епідеміологічних досліджень, спостерігався підвищений ступінь тяжкості COVID-19 у пацієнтів з основними факторами CC-ризiku або коморбідними захворюваннями.

Існує чотири ступеня проявів CC3 на тлі COVID-19 для проведення оцінки:

1. CC-події, насамперед викликані інфекцією SARS-CoV-2.
2. CC-ускладнення у пацієнтів із декомпенсацією раніше підтверджених CC3 під час COVID-19.
3. CC3, частота або ступінь тяжкості яких могли змінитися з різних причин під час спалахів COVID-19 за різних умов.
4. Неприятливі ефекти деяких препаратів із боку CCC, що використовують для лікування COVID-19.

УРАЖЕННЯ МІОКАРДА: СТРЕСОВА КАРДІОМІОПАТІЯ, МІОКАРДИТ ТА КОРОНАРНІ СИНДРОМИ

Найбільш ретельно вивченим ураженням CCC на тлі COVID-19 є гостре пошкодження міокарда, що визначається як підвищення специфічних кардіальних маркерів, переважно високочутливого серцевого тропоніну I (hs-TnI) та N-кінцевого натрійуретичного пептиду мозку (NT-proBNP). Зростання цих біомаркерів може бути пов'язане насамперед із кардіальним навантаженням (особливо правого шлуночка) в умовах важкого пошкодження легень, респіраторного дистресу та подальшої легеневої гіпертензії, а також із безпосереднім ураженням міокарда, як у випадку ішемії міокарда або міокардиту.

У контексті гострого пошкодження міокарда подальші дослідження також стосувалися міокардиту. При вивченні даних ехокардіографії (ЕхоКГ) нерідко було виявлено знижену фракцію викиду лівого шлуночка за відсутності ІХС. Поширеність гострого пошкодження міокарда становить близько 20%, але у різних дослідженнях цей показник варіює (8-44%) (таблиця). Подібна частка пацієнтів також має підвищений рівень натрійуретичного пептиду в головному мозку.

Збільшення вмісту тропоніну, NT-proBNP та системних маркерів запалення (цитокінів, СРБ) зазвичай відбувається паралельно та пропорційно (Liu et al., 2020). Діагностика міокардиту в такій ситуації може бути складною. Необхідно враховувати кілька факторів:

- поріг збільшення серцевого біомаркера для визначення кардіального ураження нестійкий;
- дані електрокардіограми (ЕКГ) у багатьох дослідженнях відсутні, тому немає чіткої кореляції між клінічними проявами, відхиленнями лабораторних показників, змінами на ЕКГ та результатами коронарографії;
- часто відсутні дані систематичної магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, ендоміокардіальної біопсії та коронарографії для підтвердження діагнозу міокардиту.

Таблиця. Клінічні прояви/ускладнення, пов'язані з ССС на тлі COVID-19

Тип	Ускладнення	Прояви	Поширеність	Посилання
Серцеві	ГКС	Біль за грудною, підвищений рівень тропоніну, відхилення сегмента ST / зубця T ± аномалії на ЕхоКТ	Даних щодо поширеності ГМ серед пацієнтів із COVID-19 немає; в 11 із 83 хворих, які перенесли первинне ЧКВ у медичному центрі з 26 лютого по 10 травня 2020 р., було підтверджено інфекцію SARS-CoV-2. Повідомлялося про три випадки дисекції коронарної артерії та один – коронарного тромбозу	Stefanini et al. (2020), Choudry et al. (2020), Gill et al. (2020), Bennett et al. (2020), Ueki et al. (2020), Bangalore et al. (2020), Porovic et al. (2020), Courand et al. (2020), Kumar et al. (2020), Seif et al. (2020), Dominguez-Erquicia et al. (2020), Solani, Mansour (2020)
	Гостре ураження міокарда	Підвищення рівня серцевих біомаркерів	8-44%	Madjid et al. (2020), Lippi et al. (2020), Hendren et al. (2020), Shi et al. (2020), Guo et al. (2020), Fried et al. (2020), Yang et al. (2020), Zhou et al. (2020), Chen et al. (2020)
	Міокардит	Підвищення рівня серцевих біомаркерів, нормальна або знижена фракція викиду, набряк на МРТ, позитивний результат біопсії, нормальна коронарографія	Поширеність невідома. Доступні повідомлення про поодинокі випадки	Lindner et al. (2020), Xu et al. (2020), Inciardi et al. (2020), Hu et al. (2020), Sala et al. (2020)
	Стрес-індукована кардіоміопатія	Транзиторна дисфункція лівого шлуночка, нові аномалії на ЕКГ, підвищення рівня серцевих біомаркерів	Відсутні дані щодо поширеності стрес-індукованої кардіоміопатії серед пацієнтів із COVID-19. В одному дослідженні було показано, що загальна захворюваність значно зросла порівняно з періодом до COVID-19 [частка захворюваності – 7,8%]	Bangalore et al. (2020), Jabri et al. (2020), Tsao et al. (2020), Pasqualletto et al. (2020), Minhas et al. (2020)
	Аритмії	Передсердні аритмії, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків або повна серцева блокада	5,8-60%	Si et al. (2020), Wang (2020), Guo et al. (2020), Du et al. (2020), Li et al. (2020), Lazzenini et al. (2020), Bhatta et al. (2020)
	СН	Гостра або хронічна декомпенсована СН із систолічною дисфункцією міокарда	4,1-40%	Shi et al. (2020), Zhou et al. (2020), Ruan et al. (2020), Chen et al. (2020)
	Перикардіальний випіт	Результати ЕхоКТ та КТ ± тампонада серця	Повідомлення про випадкові знахідки на КТ грудної клітки (4%) та зареєстровано поодинокі випадки	Gill et al. (2020), Inciardi et al. (2020), Salehi et al. (2020), Allam et al. (2020), Purohit et al. (2020), Fox et al. (2020), Derveni et al. (2020), Asif et al. (2020), Farina et al. (2020), Dabbagh et al. (2020)
	Хвороба Kawasaki	Синдром мультисистемного запалення (шлунково-кишкові симптоми, генералізований біль у кінцівках ± перехідні аномалії коронарних артерій, знижена фракція викиду та регургітація крові через клапан у зворотний бік), ліхоманка, екзантема, кон'юнктивіт, лімфаденопатія	Даних про поширеність немає, хоча в обсерваційних дослідженнях було показано, що захворюваність після спалаху COVID-19 значно зросла. Доступна серія випадків (переважно у педіатричній популяції)	Shaigany et al. (2020), Sokolovsky et al. (2020), Verdani et al. (2020), Ramcharan et al. (2020), Chiotos et al. (2020), Grimaud et al. (2020)
	Кардіогенний шок	Гіпотонія, що потребує застосування вазоактивних препаратів, гіперперфузії тканин, вгортабельна фракція викиду	7,9-17%	Wang (2020), Chen et al. (2020), Tavazzi et al. (2020)
	Раптова зупинка серця		Даних про поширеність немає. В італійському дослідженні було виявлено збільшення на 52% випадків позалікарняної зупинки серця під час спалаху COVID-19 порівняно з аналогічним періодом за попередній рік. Повідомлення про поодинокі випадки	Baldi et al. (2020)
Судинні	ТЕЛА	Діагностують за допомогою КТ-ангіографії грудної клітки	10-50% (вище у пацієнтів відділення реанімації та інтенсивної терапії)	Klok et al. (2020), Middeldorp et al. (2020)
	ТТВ	Діагностують за допомогою УЗД	4-25% (вище у пацієнтів відділення реанімації та інтенсивної терапії)	Cui et al. (2020), Denelo-Rodriguez et al. (2020)
	Інсульт	Діагностують за допомогою КТ чи МРТ мозку	3,3-40%	Rohstein et al. (2020), Kremer et al. (2020), Chougat et al. (2020)

G.G. Stefanini et al. (2020) аналізували 28 хворих на COVID-19 із діагнозом ІМ та стійкою елевациєю сегмента ST (STEMI), в яких провели коронарографію. З них у 39,3% не було зареєстровано аномалій на ЕКГ. Водночас F.A. Choudry et al. (2020) порівняли дані 39 пацієнтів із COVID-19 та STEMI і 76 осіб без COVID-19 зі STEMI. Автори виявили, що в жодного хворого на COVID-19 зі STEMI не було отримано нормальних результатів коронарографії, але відзначалося вище навантаження коронарних тромбів. Тому класифікація деяких випадків як STEMI, а не міокардиту в дослідженні G.G. Stefanini et al. (2020) може бути суперечливою.

Також слід підкреслити важливість диференціації STEMI типу 1 та 2. Адже хоча черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) є обов'язковим при STEMI типу 1, воно може бути непотрібне у разі STEMI типу 2, особливо якщо пацієнти гемодинамічно стабільні. Серійні ЕКГ, рівні тропоніну та аналіз аномалій стінок лівого шлуночка важливі для розрізнення коронарного та некоронарного пошкодження міокарда. Необхідність інвазивної оцінки при ГКС високого ризику має відповідати чинним рекомендаціям незважаючи на наявність інфекції SARS-CoV-2. При цьому слід оцінювати ризики й переваги обстеження та забезпечувати адекватний індивідуальний захист для лікувальної бригади.

СН І КАРДІОГЕННИЙ ШОК

СН є вельми поширеним явищем у пацієнтів із SARS-CoV-2. Окрім гострого впливу на міокард, інфекція може також виступати декомпенсуючим фактором у хворих на хронічну СН. Застосування натрійуретичних пептидів, візуалізаційних досліджень та вивчення історії хвороби можуть допомогти у диференціальній діагностиці задишки та визначенні найкращої стратегії лікування (de Juan Baguda et al., 2020).

Кардіогенний шок трапляється рідко, хоча деяким пацієнтам на інтенсивній терапії можуть знадобитися вазопресори. Використання екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) має бути ретельно оцінене в контексті наявності медичних ресурсів. Як зазначають Y. Sandoval et al. (2020), некардіальні стани, такі як ТЕЛА, критичні стани та сепсис, а не первинні патології серця, ймовірно, є основною причиною ураження міокарда.

Як показано в таблиці, на тлі COVID-19 розвивається чимало СС-ускладнень. Що стосується кардіальних уражень, переважна частка клінічних проявів відповідає спектру, що охоплює гостре пошкодження міокарда, міокардит і стресову кардіоміопатію, що також може призводити до розвитку аритмій та СН / кардіогенного шоку в пацієнтів з/без раніше підтверджених ССЗ.

Слід зауважити, що COVID-19, безумовно, пов'язаний з ускладненнями з боку ССС, однак дослідження, проведені в різних країнах, показали різке зменшення кількості госпіталізацій із приводу гострих коронарних синдромів, для проведення ЧКВ, структурних втручань на серці та діагностичних процедур під час пандемії (Garcia et al., 2020; Solomon et al., 2020). Найімовірніше, це вказує на затримку діагностики та лікування ССЗ, а не різке зниження рівня захворюваності серед населення (Siripanthong et al., 2020).

Тромботичні події

Що стосується тромботичних подій в інших органах, окрім серця, на тлі COVID-19 ТЕЛА, очевидно, є найчастішим проявом. Її було зафіксовано майже у половини тяжкохворих в серіях випадків (Cui et al., 2020). Тромбоз глибоких вен (ТГВ) також виявляється приблизно у чверті пацієнтів у критичному стані (Poissy et al., 2020).

Обидва ускладнення можуть розвиватися у хворих, які отримують профілактичну антикоагулянтну терапію або раніше лікувалися антикоагулянтами із приводу наявних захворювань.

Це вказує на дві основні проблеми, з якими клініцисти зазвичай стикаються при оцінці поширеності та ризику серйозних тромбоемболічних ускладнень в осіб із COVID-19. Перша стосується часу виникнення. Хоча ТЕЛА і ТГВ частіше виявляють на пізніх фазах COVID-19, вони можуть розвиватися і на ранніх фазах разом із підвищеною запальною реакцією. Другою проблемою є питання діагностики.

Значна частка пацієнтів із ТЕЛА та ТГВ є безсимптомними або мають неспецифічні клінічні прояви (Middeldorp et al., 2020; Demelo-Rodriguez et al., 2020). Крім того, ці стани здебільшого діагностують у тяжкохворих, яким часто проводять ендотрахеальну інтубацію та призначають седативні засоби. На додаток, рівень D-димеру, фібриногену та інших маркерів згортання крові, що свідчать про тромбоемболічні ускладнення, зазвичай підвищений в осіб із COVID-19, що ускладнює встановлення порогового значення, яке би вказувало на необхідні додаткові тестування у безсимптомних пацієнтів. Отже, потрібні високий клінічний контроль та майже систематичне візуалізаційне дослідження у хворих групи ризику, інакше тромбоемболічні ускладнення можна вчасно не діагностувати.

Вплив на трансплантацію серця

Пандемія спричинила значне скорочення донорства та трансплантації органів, що, ймовірно, вплинуло на зростання ризику смерті серед тих, хто потребує оперативного втручання (Dominguez-Gil et al., 2020).

Вплив інфекції SARS-CoV-2 на пацієнтів із трансплантацією серця ще слід встановити, але попередні дані свідчать про високу ймовірність летальних наслідків (Latif et al., 2020). Хоча у даній популяції хворих існує нагальна потреба у додаткових даних, Міжнародне товариство трансплантації серця та легень (ISHLT) створило експертний комітет із метою надання рекомендацій щодо догляду за реципієнтами серцевого трансплантата в контексті SARS-CoV-2 (Aslam, 2020).

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СС-ПОДІЙ ПРИ COVID-19: ВПЛИВ НА ПРОГНОЗ

Показано, що пошкодження міокарда є основним прогностичним фактором смерті при COVID-19 (Shi et al., 2020). Точне визначення міокардіального ураження покращує прогнозування клінічних наслідків для пацієнтів із COVID-19 (Lorente-Ros et al., 2020; Mishra et al., 2020). На жаль, досліджень з оцінки факторів ризику розвитку СС-ускладнень у контексті COVID-19, а також пов'язаних із ними прогностичних чинників, бракує. Основні причини включають нечітке визначення кардіального ушкодження та відсутність багатофакторного аналізу для оцінки чинників ризику. Однак доступні дані кількох досліджень із цінними, хоча й попередніми висновками. Так, S. Shi et al. (2020) повідомили про патологію серця в 19,7% осіб із COVID-19. Порівняно з пацієнтами без кардіального ураження вони були старшого віку та мали значно вищі показники АГ, рентгенологічні ознаки запальної інфільтрації легеневої тканини, а також більший вміст лейкоцитів, СРБ, прокальцитоніну, міокардіальної креатинінкінази, міогемоглобіну, hs-TnI, NT-proBNP, аспартат-амінотрансферази та креатиніну.

L. Li et al. (2020) ретроспективно дослідили характеристики та фактори ризику пошкодження міокарда у 41,5% із 82 хворих когорти. Багатофакторний аналіз показав, що вік >70 років, СРБ >100 мг/л, лактатдегідрогеназа >300 Од./л та молочна кислота >3 ммоль/л були незалежними чинниками ризику міокардіального ураження. Ferrante et al. (2020) вивчили дані 332 осіб із підтвердженням COVID-19, з яких 37% мали пошкодження міокарда, визначене як hs-TnI >20 нг/л на момент госпіталізації.

Усім хворим було проведене КТ грудної клітки; діаметр легеневої артерії та показник індексації коронарного кальцію порівнювали між пацієнтами з/без ураження міокарда. Діаметр легеневої артерії був більшим в осіб із пошкодженням міокарда і незалежно асоціювався з підвищеним ризиком його розвитку. Крім того, показник індексації коронарного кальцію виявився нижчим у пацієнтів із міокардальним ураженням, для котрих він не був незалежним фактором ризику.

Щодо того, як вихідні ССЗ впливають на тяжкість COVID-19, слід зазначити, що така кореляція, ймовірно, частково пов'язана з віком та типом супутніх захворювань. До того ж після низки суперечливих повідомлень накопичені на сьогодні дані свідчать про те, що блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) – не асоційовані з більшою імовірністю ураження SARS-CoV-2 або вищим ступенем тяжкості чи ризику смерті у хворих на COVID-19 (Carruccio, Siani, 2020). Крім того, D. Lopez-Otero et al. (2020) виявили, що лікування інгібіторами АПФ / БРА (комбіноване та монотерапія) не впливало на СН або серйозні СС-події у 965 пацієнтів із COVID-19. Також у рекомендаціях низки міжнародних товариств, зокрема ESC, було зазначено про недоцільність припинення лікування інгібіторами АПФ / БРА під час пандемії COVID-19 (De Simone, 2020).

Попередні дані вказують на те, що генетичний поліморфізм у гені ACE2 може спричинити кардіальне ураження, зокрема звуження судин, запалення, окислення та фіброз (Lippi et al., 2020). Генетико-епігенетичні взаємодії у контексті COVID-19 є перспективним напрямом досліджень, що заслуговує на увагу та може допомогти краще висвітлити ключові аспекти взаємозв'язку SARS-CoV-2 та ССС.

ЛІКУВАННЯ СС-УСКЛАДНЕНЬ COVID-19

Фахівці у галузі охорони здоров'я, наукові товариства та експерти по всьому світу надали значну кількість рекомендацій щодо боротьби із COVID-19 від початку пандемії. Тож на сьогодні доступно чимало настанов стосовно оцінки ризику, діагностики, профілактики та лікування ускладнень ССЗ на тлі COVID-19, а також з адаптації систем та служб охорони здоров'я під час спалаху інфекції, зокрема проведення клінічних випробувань (Cosyns et al., 2020; George et al., 2020; Marchandot et al., 2020). У світлі нещодавно отриманих даних, що свідчать про стійкість симптомів, порушення роботи серця та зниження якості життя у значної частки хворих через кілька тижнів після гострої фази COVID-19, видається розумним вести нагляд за пацієнтами щонайменше шість місяців (Puntmann et al., 2020; Lindner et al., 2020; Knight et al., 2020).

Далі наведені ключові рекомендації щодо лікування СС-ускладнень у пацієнтів, які страждають на COVID-19.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ СС-УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА COVID-19

Профілактика

З огляду на те, що у пацієнтів із підтвердженими ССЗ підвищений ризик розвитку тяжких форм COVID-19 та смерті, уникнення інфікування має найбільший пріоритет. Отже, як хворі, так і медичний персонал у лікувальних закладах мають дотримуватися рекомендацій на локальному рівні. Оптимізація вторинної профілактики СС-ускладнень у пацієнтів з основним ССЗ та SARS-CoV-2 є дуже важливою.

Антитромбоцитарна терапія. Системне профілактичне лікування у пацієнтів, які не отримували антитромбоцитарного лікування до інфікування SARS-CoV-2, не рекомендоване. Одночасне приймання певних антиагрегантів та противірусних препаратів протипоказане (наприклад, дарунавіру/кобіцистату та клопідогрелю або тікагрелору). У разі наявності клінічних показань до антитромбоцитарної терапії доцільно застосовувати прасугрел, оскільки він має нижчий профіль медикаментозної взаємодії.

Антикоагулянтна терапія. Низькомолекулярний гепарин рекомендований у профілактичних дозах для госпіталізованих хворих на COVID-19. Варто розглянути можливість розширеної профілактики у пацієнтів із високими маркерами запалення (як-то D-димерх6). Систематичне припинення застосування антикоагулянтів у амбулаторних умовах не рекомендоване. Необхідно звернути увагу на потенційно серйозні фармакологічні взаємодії між деякими антикоагулянтами (наприклад, ривароксабаном, дабігатраном, апіксабаном тощо) та деякими протівірусними засобами (як-от лопінавір/ритонавір, дарунавір/ритонавір).

Діагностика

Систематичну оцінку показника hs-TnI рекомендовано проводити не у всіх пацієнтів, а лише з обґрунтованою підозрою на кардіальне ураження (тобто в осіб із підтвердженими супутніми захворюваннями, потенційними клінічними проявами або аномаліями на ЕКГ). Серед серцевих біомаркерів hs-TnI має переваги для виявлення кардіального пошкодження та стратифікації прогнозу. Систематичне застосування NT-proBNP у пацієнтів без СН або симптомів СН не рекомендоване.

Необхідно систематично оцінювати рівень D-димеру, адже він може слугувати маркером для виявлення безсимптомної ТЕЛА/ТГВ і корелювати із прогнозом. ЕКГ проводять у пацієнтів із симптомами, що вказують на порушення роботи серця, підвищеним умістом тропоніну та підозрою на ТЕЛА, а також тих, хто отримує протівірусні препарати з потенційним аритмогенним ефектом. В осіб із підозрою на гостре кардіальне ураження потрібно провести трансторакальну ЕхоКГ.

Визначення кардіальних автоантитіл у пацієнтів із міокардитом та антифосфоліпідних антитіл в осіб із тромботичними ускладненнями може бути корисним, але їх слід ретельно вивчати після виходу COVID-19 із гострої фази. Завершити діагностику міокардиту можна за допомогою МРТ серця. Коронарографія показана при STEMI, а також її слід враховувати при ІМ без елевачії сегмента ST (non-STEMI) високого ризику. Біопсію серця можна розглянути у пацієнтів із шлуночковою дисфункцією та гемодинамічною нестабільністю.

Лікування

Терапія інгібіторами РААС. Застосування інгібіторів АПФ та БРА не слід припиняти. Немає доказів, що підтвердили б їх використання як превентивне лікування для зниження ризику ураження або тяжкості SARS-CoV-2.

Протівірусне лікування. Чітких доказів ефективності протівірусних засобів для лікування СС-ускладнень бракує. Перед призначенням слід враховувати та контролювати можливі побічні явища із боку ССС, пов'язані з даними препаратами.

Протизапальна терапія. Даних стосовно впливу на СС-ускладнення на тлі COVID-19 бракує.

ЧКВ. Ця процедура має бути пріоритетною в осіб зі STEMI типу 1 та COVID-19. Що стосується інших ГКС, у пацієнтів із мінімальним або незначним ураженням легень рішення має приймати кардіологічна бригада. У хворих із супутніми значущими факторами ризику або помірним/тяжким ураженням легень при COVID-19 слід віддавати перевагу ЧКВ. Консервативне лікування варто проводити у разі підозри STEMI типу 2 або міокардиту і відсутності гемодинамічної нестабільності.

ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ У МЕДИЧНИХ УСТАНОВАХ

Заходи щодо запобігання інфікуванню у лікарнях передбачають використання засобів індивідуального захисту всіма медичними працівниками, зокрема членами реанімаційної бригади під час зупинки серця. Слід розглянути можливість застосування автоматичних пристроїв для серцево-легеневої реанімації хворого з метою мінімізації контакту.

Ендотрахеальну інтубацію та компресійне стиснення грудної клітки необхідно проводити тоді, коли медичний персонал повністю екіпірований спеціальними засобами індивідуального захисту для проведення безпечних маніпуляцій.

У лабораторіях катетеризації та електрофізіології вкрай важливо прийняти суворі заходи профілактики під час пандемії. Будь-яка неургентна/ургентна процедура потребує ретельної оцінки та систематичного скринінгу з використанням запобіжних заходів перед інвазивними втручаннями. Слід розглянути можливість забезпечення операційними з негативним тиском із комплексним відповідним захистом медичних працівників за наявності у хворого підозрюваної чи підтвердженої інфекції COVID-19.

Якщо це клінічно можливо, рекомендовано витримати паузу в 30 хв після ендотрахеальної інтубації пацієнта для входу в операційну (для медичного персоналу, що не бере участі у процедурі із забезпечення прохідності дихальних шляхів). Необхідно створити «зелений коридор» для безпечного переміщення хворого з операційної до палати інтенсивної терапії. Застосування респіратору із класом захисту FFP3 (плюс хірургічна маска поверх нього) та пластикової маски з налобною лупою є розумним запобіжним варіантом для усіх медичних працівників операційної замість традиційних хірургічних окулярів, щоб уникнути перехресного інфікування та внутрішньолікарняної передачі вірусу. У пацієнтів із COVID-19 не рекомендоване застосування інсуфляції вуглекислого газу, зазвичай використовуваної при операціях на відкритому серці, щоб уникнути аерозолізації.

Доцільно розглянути можливість використання телемедицини для надання медичної допомоги з метою зниження ризику перехресного інфікування, спричиненого тісним контактом. Спостереження за виписаними пацієнтами із COVID-19 та СС-ускладненнями передбачає періодичні візити до лікаря кожні 1-3 місяці протягом принаймні шести місяців із моніторингом ЕКГ. ЕхоКГ проводять за клінічними показаннями. Частоту відвідувань та додаткові обстеження слід адаптувати до клінічної ситуації хворого. Для подальших консультацій варто розглянути можливість застосування телемедицини.

У межах кардіологічної реабілітації потрібно сконцентрувати зусилля на основних складових, як-то контроль способу життя та психосоціальна підтримка, з індивідуальним підходом. Особисті зустрічі слід замінити на віддалену оцінку фахівцем та дистанційне медичне консультування (за допомогою телефону, текстових повідомлень, електронних листів, відеозв'язку та веб-додатків). Для COVID-19-позитивних пацієнтів варто відкласти реабілітаційну програму вправ та оцінювати можливість відновлення індивідуально.

ВИСНОВКИ

Три людські CoV, що виникли протягом останніх двох десятиліть (SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2), становлять серйозний ризик для світового здоров'я. Окрім того, що CoV найбільшою мірою уражають легені, нерідко вони призводять до розвитку індукованої гіперзапальною відповіддю поліорганної недостатності. Частими ускладненнями коронавірусів є також серцево-судинні. SARS-CoV-2 має більшу схильність до розвитку ССЗ і здатний спричинити ураження серця, тромбоемболічні події та різні СС-події. Порушення функціонування ССС на тлі COVID-19, особливо пошкодження міокарда та ТЕЛА, пов'язане з гіршим прогнозом. Нині, на жаль, доступно небагато даних про фактори ризику розвитку СС-ускладнень у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Необхідні подальші дослідження для поглиблення знань у галузі патофізіології, а також щодо факторів ризику, прогнозу та лікування ССЗ в осіб із COVID-19.

Підготувала Олена Коробка

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.oxfordmedicine.com*

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

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

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

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

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Вплив ССЗ на результати інфікування COVID-19

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

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

Етнічна належність також корелює з більшою сприйнятливістю та наслідками інфекції COVID-19 (Khunti et al., 2020). Дані з Великої Британії показують, що третина пацієнтів, які потрапили до відділення інтенсивної терапії (BIT) через COVID-19, були представниками етнічних меншин (Intensive Care National Audit and Research Centre, 2020).

Звіти із США підтверджують ці факти (Resnick et al., 2020). Існує багато потенційних механізмів, що можуть чинити вплив на цей зв'язок, таких як соціально-економічні, культуральні чинники чи фактори способу життя, генетична схильність тощо (Miller et al., 2020).

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

Таким чином, можна дійти таких висновків:

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

СС-прояви та клінічний перебіг COVID-19

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

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

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

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Механізми, що лежать в основі розвитку ССЗ

Коронавіруси – це оболонкові віруси з одноланцюговою РНК, виступи на поверхні яких відповідають шипованим білкам (Cui et al., 2019). Новий бетакоронавірус SARS-CoV-2, що спричиняє COVID-19, є дуже вірулентним, а його здатність до передачі вища, ніж у попереднього вірусу SARS (спалах 2003 р.).

При цьому спостерігаються значна кількість інфікованих людей та тривала стійкість вірусу на забруднених поверхнях (van Doremalen et al., 2020). Вірусний інкубаційний період становить 2-14 днів (переважно 3-7 днів) (Guo et al., 2020).

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

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

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

COVID-19 є насамперед респіраторним захворюванням, але багато пацієнтів також страждають на ССЗ, зокрема АГ, гостре пошкодження міокарда та міокардит (рис. 1) (Zheng et al., 2020). Це може бути вторинним явищем щодо патології легень, оскільки гостре ураження легень саме по собі призводить до збільшення серцевого навантаження і може мати серйозні наслідки, особливо в осіб із наявною СН. ССЗ також можуть бути первинним явищем, враховуючи важливу патофізіологічну роль РАС/АПФ-2 у серцево-судинній системі та той факт, що АПФ-2 експресується у серці, судинних клітинах і перичитах людини (Chen et al., 2020).

Зв'язок між АГ, АПФ-2 та COVID-19

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

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

У нещодавньому обсерваційному дослідженні за участю понад 8910 пацієнтів із 169 лікарень Азії, Європи та Північної Америки не було виявлено негативної кореляції іАПФ або БРА із внутрішньолікарняною смертністю (Mehra et al., 2020).

Водночас у китайському дослідженні в 1128 госпіталізованих хворих застосування іАПФ/БРА асоціювалося з нижчим ризиком інфікування COVID-19 або серйозних ускладнень чи смерті (Bean et al., 2020; Mancía et al., 2020). Отримані дані відповідають рекомендаціям основних медичних спільнот, згідно з якими пацієнти, які приймають БРА, не повинні припиняти лікування (Inciardi et al., 2020).

Гостре пошкодження міокарда й міокардит при COVID-19

Міокардит розвивається у пацієнтів із COVID-19 через кілька днів після початку лихоманки. Це свідчить про пошкодження міокарда, спричинене вірусною інфекцією. Механізми ураження міокарда, викликаного SARS-CoV-2, можуть бути пов'язані з регуляцією АПФ-2 у серці та коронарних судинах (Chen et al., 2020). Дихальна недостатність та гіпоксія при COVID-19 також здатні спричинити пошкодження міокарда, а імунні механізми його запалення можуть бути особливо важливими (Madjid et al., 2020).

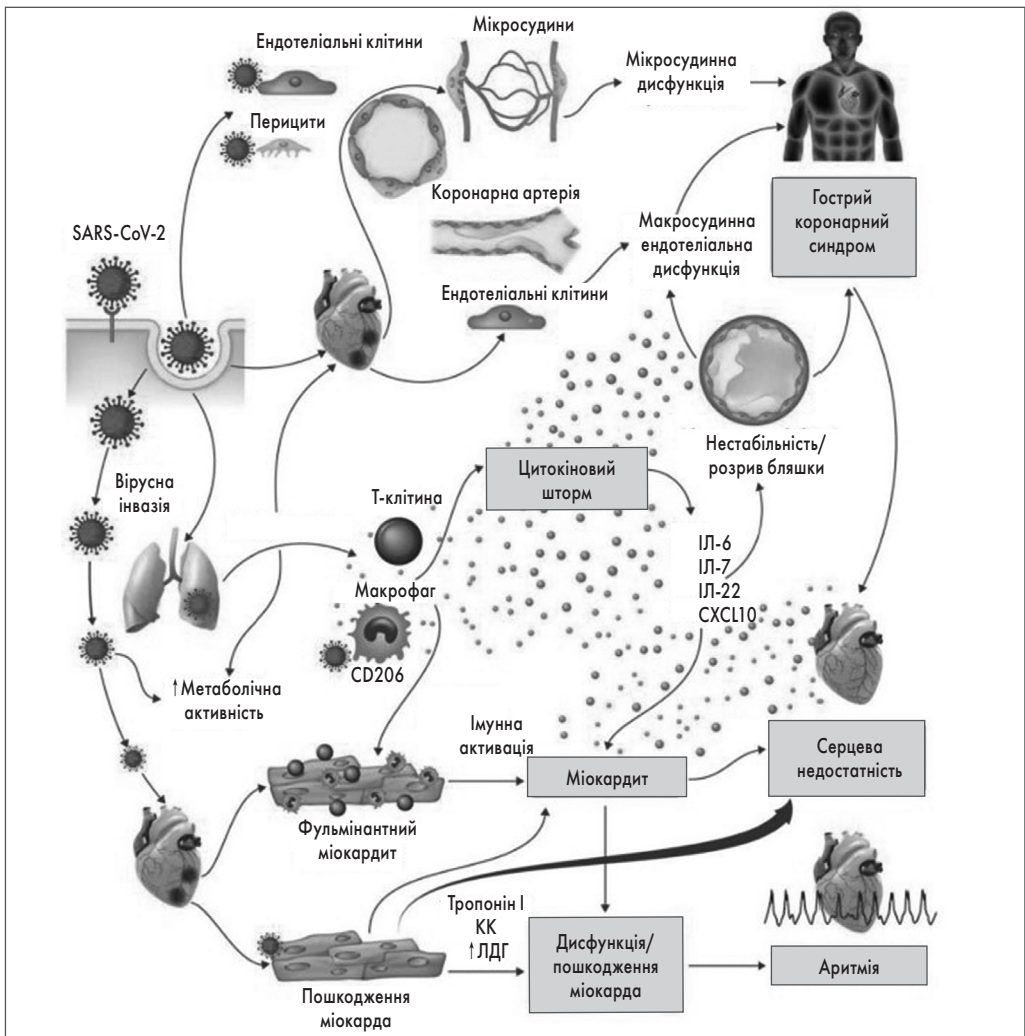


Рис. 1. Вплив COVID-19 на СС-систему: основні прояви та гіпотетичні механізми

Примітка: КК – креатиніназа, ЛДГ – лактатдегідрогеназа.

Порушення регуляції імунної системи та ССЗ на тлі COVID-19

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

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

СТРАТЕГІЇ ДІАГНОСТИКИ SARS-COV-2

Високочутлива та високоспецифічна лабораторна діагностика необхідна для виявлення випадків хвороби, відстеження контактів та вживання ефективних ті раціональних заходів стримування інфекції (Chan et al., 2020). Згідно з епідеміологічним аналізом, ССЗ асоційовані з ризиком тяжких наслідків COVID-19, тому тестування слід особливо широко застосовувати серед хворих на ССЗ (Zheng et al., 2020; Chen et al., 2020). ПЛР у реальному часі залишається найкориснішим лабораторним діагностичним тестом на COVID-19 у всьому світі (BOO3, 2020).

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

ДІАГНОСТИКА ССЗ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19 КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

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

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

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

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

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

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

Кореляція рівня біомаркерів та ССЗ у пацієнтів із COVID-19

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

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

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

Методи візуалізації

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

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

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

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

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

1. Пацієнти з COVID-19 можуть мати кардіальні події, спричинені або не спричинені інфекцією. До них належать ГКС (STEMI та NSTEMI), гостра СН, аритмії, тромбоемболічні ускладнення, КШ та зупинка серця. Ці синдроми потребують швидкої діагностики й лікування, та їх не можна залишати без уваги через наявність COVID-19.
2. Інфекційне пошкодження серця також може призвести до появи клінічних проявів, схожих на кардіальні події, що також слід розглядати як диференціальний діагноз.
3. В осіб із COVID-19 можуть спостерігатися симптоми, що імітують СС-події, зокрема біль за грудиною, задишка та шок, навіть за відсутності ураження міокарда.

СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ

ГКС без елевачії сегмента ST

Лікування пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST має ґрунтуватися на стратифікації ризику (Roffi et al., 2016). Тестування на SARS-CoV-2 слід проводити якомога швидше після першого звернення до лікаря, незалежно від стратегії терапії, щоб вжити адекватних запобіжних заходів та розпочати лікування. Пацієнтів слід класифікувати на чотири групи ризику (дуже високий, високий, помірний, низький) та відповідним чином лікувати.

При лікуванні пацієнтів із підвищенням рівня тропоніну та відсутністю гострих клінічних ознак нестабільності (як-то зміни на ЕКГ, рецидив болю) застосовують переважно консервативний підхід. Неінвазивна візуалізація за допомогою КТ-коронарографії може прискорити стратифікацію ризику та дозволить уникнути інвазивного підходу (Kucharski et al., 2020).

Для хворих групи високого ризику терапевтична стратегія спрямована на стабілізацію стану із плануванням раннього (<24 год) інвазивного лікування. Однак час інвазивної тактики може бути більшим за 24 год залежно від часу отримання результатів тестування.

Пацієнтів із помірним ризиком слід ретельно обстежити з огляду на альтернативні діагнози, як-то ІМ II типу, міокардит або пошкодження міокарда внаслідок дихальної чи поліорганної недостатності, або синдрому Такоубо. Якщо будь-який із диференціальних діагнозів здається переконливим, слід розглянути неінвазивний підхід та віддати перевагу КТ-коронарографії.

ІМ з елевацією сегмента ST

Відповідно до сучасних рекомендацій, реперфузійна терапія показана пацієнтам із симптомами ішемії тривалістю <12 год та стійким підйомом сегмента ST щонайменше у двох суміжних відведеннях ЕКГ незалежно від результату тесту на COVID-19 (Ibanez et al., 2018).

Загальні рекомендації щодо ведення хворих на ІМ з елевацією сегмента ST:

1. З огляду на максимальний час від діагностики STEMI до реперфузії, що становить 120 хв, первинне черездістальне коронарне втручання (ЧКВ) залишається методом вибору як реперфузійна терапія, якщо це можливо протягом зазначеного періоду. Якщо неможливо дотримуватися цільового часу, а фібриноліз не протипоказаний, він має стати лікуванням першої лінії.

Табл. 1. Рекомендації з тромболітичної терапії

Рекомендація	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Якщо тромболізіс рекомендований як реперфузійна стратегія, його необхідно розпочати якомога швидше, переважно на догоспітальному етапі	I	A
Рекомендований фібрин-специфічний препарат (тенектеплаза, альтеплаза або ретеплаза)	I	B
У пацієнтів віком ≥75 років слід розглянути половинну дозу тенектеплази	IIa	B
Антитромбоцитарні препарати при тромболізісі		
Показане пероральне або в/в застосування АСК	I	B
Клопідогрель (навантажувальна доза – 300 мг, потім 75 мг/добу, пацієнтам ≥75 років – навантажувальна доза 75 мг) рекомендований на додаток до АСК	I	A
ПАТТ (АСК + інгібітор P2Y ₁₂ -рецепторів) показана до 12 місяців пацієнтам, які отримали тромболізіс і подальше ЧКВ	I	C
Антикоагулянтна терапія при тромболізісі		
Антикоагулянтна терапія рекомендована пацієнтам, які лікувалися тромболітиками до процедури реваскуляризації або під час стаціонарного лікування до 8 діб Антикоагулянт може бути:	I	A
Еноксапарин в/в, надалі – підшкірно (краще, ніж НФГ)	I	A
НФГ за масою тіла, починаючи з болюсу із подальшою в/в інфузією	I	B
Якщо пацієнт отримав стрептокіназу: фондапаринукс в/в болюсно, через 24 год – підшкірно	IIa	B
Втручання після тромболітичної терапії		
Екстрена ангіографія і ЧКВ рекомендовані пацієнтам із СН/КШ	I	A
Екстрена ангіографія і ЧКВ показані у разі розвитку повторної ішемії або ознак реоклюзії після успішного тромболізісу	I	B
Примітка: ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія, НФГ – нефракціонований гепарин.		

2. Оскільки результати тесту на SARS-CoV-2 для пацієнтів зі STEMI доступні не одразу, усі вони вважаються потенційно інфікованими. Всі хворі повинні пройти тестування на SARS-CoV-2 якомога швидше, незалежно від стратегії реперфузії.

3. Слід розглянути можливість проведення негайної повної реваскуляризації, щоб уникнути поетапних процедур та зменшити час перебування в лікарні.

Рекомендації з тромболітичної терапії наведені у таблиці 1.

Кардіогенний шок

При розгляді категорії пацієнтів із КШ та позалікарняною зупинкою серця доцільно відзначити, що їхнє ведення критично залежить від часу, що потребує мультидисциплінарного підходу, можливого проведення механічної підтримки кровообігу (МПК) тощо. Інвазивна коронарографія є основою лікування, однак слід мінімізувати ризик поширення внутрішньо-лікарняних інфекцій.

У пацієнтів із супутньою інфекцією COVID-19 необхідно ретельно зважувати доцільність проведення МПК, враховуючи розвиток коагулопатії на тлі COVID-19, та необхідність у спеціальному лікуванні (положення лежачи на спині) при гострому ураженні легень. У разі потреби в екстракорпоральній мембранній оксигенації варто віддати їй перевагу як тимчасовій процедурі.

У разі гострої ниркової недостатності слід обмежено застосовувати безперервну замісну ниркову терапію відповідно до встановлених критеріїв.

У більшості критичних хворих необхідно щоденно аналізувати стан згідно з динамічною оцінкою органної недостатності (SOFA) та системою оцінки терапевтичних втручань (TISS) з метою покращення процесу прийняття рішень.

Хронічні коронарні синдроми

У пацієнтів із хронічними коронарними синдромами (ХКС) зазвичай низький ризик розвитку СС-подій, що дозволяє у більшості випадків відкласти діагностичні та/або інтервенційні процедури. Слід оптимізувати та/або посилити медикаментозну терапію залежно від клінічного стану хворого.

Також необхідно забезпечити дистанційне клінічне спостереження для заспокоєння пацієнтів та виявлення потенційних змін у клінічному статусі, коли потрібна госпіталізація окремих хворих груп високого ризику.

Нестероїдні протизапальні препарати визначені як потенційний фактор ризику серйозних клінічних проявів SARS-CoV-2 (Basille et al., 2017). Можливий вплив тривалої терапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК) було поставлено під сумнів. Однак при використанні у низькій дозі при ХКС препарат має дуже обмежену протизапальну дію. Отже, пацієнти із ХКС не повинні відміняти АСК для вторинної профілактики.

Терапія статинами асоціювалася зі сприятливими результатами у пацієнтів, госпіталізованих із приводу грипу або пневмонії (Douglas et al., 2011). З іншого боку, у деяких осіб із COVID-19 було відзначено виразний рабдоміоліз або підвищення активності печінкових ферментів на тлі терапії (Xu et al., 2020). У таких випадках застосування статинів доцільно тимчасово припинити. Симптомних пацієнтів із дуже високою клінічною ймовірністю обструктивної ІХС зазвичай направляють для проведення інвазивної коронарографії без попереднього неінвазивного діагностичного тестування (Knuuti et al., 2020). Однак у хворих слід спершу спробувати розпочати фармакотерапію з можливою спеціальною реваскуляризацією лише у разі клінічної нестабільності (Maron et al., 2020).

Необхідно відзначити, що реваскуляризація, як-от черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або аортокоронарне шунтування (АКШ), може бути відкладена у більшості пацієнтів з ІХС. Як альтернативу можна розглянути гібридну реваскуляризацію АКШ/ЧКВ або навіть повну ЧКВ залежно від клінічного стану хворого та локальних умов.

Гостра серцева недостатність

Пацієнти із супутніми ССЗ мають більшу ймовірність розвитку виразніших проявів та ускладнень COVID-19. У метааналізі шести досліджень (n=1527) АГ і ССЗ були наявні у 17,1 та 16,4% госпіталізованих хворих на COVID-19, що асоціювалися із ризиком, у 2 та 3 рази вищим щодо тяжчого COVID-19 відповідно (Li et al., 2020).

Гостра СН може ускладнити клінічний перебіг COVID-19, особливо у тяжких випадках. Основні механізми розвитку гострої СН при COVID-19 включають гостру ішемію міокарда, інфаркт або запалення, ГРДС, гостре ураження нирок та гіперволемію, індуковану стресом кардіоміопатію, міокардит та тахіаритмію. «Ковідна» пневмонія може призвести до погіршення гемодинамічного статусу внаслідок гіпоксемії, дегідратації та гіпоперфузії.

Клінічна картина, наявні супутні ССЗ та результати візуалізації грудної клітки, що свідчать про СН (наприклад, кардіомегалія та/або двосторонній плевральний випіт), мають першочергове значення. Значно підвищений рівень BNP/NT-proBNP також вказує на гостру СН. Слід розглянути можливість використання трансторакальної ЕхоКГ біля ліжка хворого. У пацієнтів із/без COVID-19 застосовують однакову стратегію лікування гострої СН. Дані щодо гострої СН при COVID-19 є рідкісними. В одному звіті у 23% госпіталізованих хворих розвинулася СН, тоді як її частота у летальних випадках була значно вищою порівняно з тими, хто вижив (52 vs 12%) (Zhou et al., 2020).

Хронічна серцева недостатність

Ризик інфікування COVID-19 може бути вищим у хворих на хронічну СН через похилий вік та наявність супутніх захворювань. В осіб із СН та підозрою на COVID-19 рутинна клінічна оцінка, вимірювання температури за допомогою безконтактних приладів, ЕКГ (із приводу аритмії, ішемії міокарда, міокардиту), рентген грудної клітки (на предмет кардіомегалії, «ковідної» пневмонії) та лабораторні результати (щодо підвищення швидкості осідання еритроцитів, фібриногену і С-реактивного білка, лімфоцитопенії) можуть мати важливе діагностичне значення. Для подальшого обстеження можна використовувати трансторакальну ЕхоКГ та КТ грудної клітки.

Стабільні амбулаторні пацієнти із СН мають утримуватися від відвідувань лікарні. У хворих на хронічну СН слід продовжувати медикаментозну терапію відповідно до поточних рекомендацій (включно з β-блокаторами, іАПФ, БРА або сакубітрилом/валсартаном та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів) незалежно від COVID-19. За можливості слід використовувати телемедицину для надання медичної допомоги та спостереження за стабільними хворими на СН.

Артеріальна гіпертензія

Самоізолювані пацієнти з АГ не повинні відвідувати лікарню для регулярних оглядових візитів під час пандемії. Вони можуть використовувати періодичний моніторинг АТ вдома та відеоконференції або телефонні консультації за потреби.

Є дані, що зв'язок між АГ та ризиком тяжких ускладнень або смерті від інфекції COVID-19 ускладнюється відсутністю поправки на вік та супутні захворювання, пов'язані зі старінням та АГ. Наразі немає доказів того, що АГ сама по собі є незалежним фактором ризику серйозних подій або смерті від інфекції COVID-19.

Дані серії сучасних обсерваційних когортних досліджень свідчать про те, що попереднє або поточне лікування іАПФ чи БРА не збільшує ймовірності зараження COVID-19 або розвитку тяжких ускладнень на тлі інфекції порівняно з пацієнтами, які приймають інші антигіпертензивні препарати. Лікування АГ має відповідати поточним рекомендаціям ESC / Європейського товариства з гіпертензії (ESH) 2018 р. незалежно від пандемії COVID-19.

Хворі на АГ можуть мати підвищений ризик серцевих аритмій на тлі основного ССЗ або високої частоти гіпокаліємії у разі наявності тяжкої форми COVID-19. Ймовірно, знадобиться тимчасово скасувати антигіпертензивну терапію в госпіталізованих пацієнтів, у яких розвинулася гіпотонія або гостре ураження нирок внаслідок тяжкої інфекції COVID-19.

Особам, які раніше лікували АГ та потребують інвазивної вентиляції легень, парентеральні антигіпертензивні препарати показані лише тим, у кого виникла стійка тяжка АГ.

Згідно з настановою ESC/ESH (2018), блокада PАС за допомогою іАПФ або БРА є основою антигіпертензивної терапії (Williams et al., 2018). Рекомендованим методом лікування АГ для більшості пацієнтів є комбінації іАПФ чи БРА із блокатором кальцієвих каналів (БКК) або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком.

Гостра легенева емболія

У всіх пацієнтів, госпіталізованих з інфекцією COVID-19, слід розглянути доцільність проведення антикоагулянтної терапії у стандартних профілактичних дозах. Варто враховувати можливість розвитку гострої тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих на COVID-19 на тлі несподіваного порушення дихання, нового епізоду / незрозумілої тахікардії, падіння АТ, не пов'язаного з тахіаритмією, гіповолемією або сепсисом, змін на ЕКГ (що виникли вперше), які свідчать про наявність ТЕЛА, та ознак тромбозу глибоких вен кінцівок. У разі підтвердження гострої ТЕЛА лікування має базуватися на стратифікації ризику відповідно до чинних рекомендацій ESC.

Пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К (НОАК), можуть взаємодіяти з деякими досліджуваними препаратами для лікування COVID-19, зокрема лопінавіром/ритонавіром. У таких випадках слід уникати призначення НОАК. Не повідомлялося про серйозні взаємодії між досліджуваними препаратами для лікування COVID-19 та антикоагулянтами на основі гепарину.

Аритмії

При спостереженні за пацієнтами з імплантованими кардіальними пристроями слід якомога частіше застосовувати дистанційний моніторинг. Процедури планової абляції та імплантації кардіальних пристроїв слід відкласти, а термінові проводити лише у виняткових випадках після ретельного розгляду всіх варіантів фармакологічного лікування.

У госпіталізованих пацієнтів із ФП / тріпотінням передсердь (ТП) без гемодинамічної нестабільності припинення антиаритмічної терапії та початок застосування препаратів для контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) із метою безпечної ініціації використання гідроксихлорохіну та/або азитроміцину є розумним терапевтичним варіантом. Але спершу слід розглянути фармакологічні взаємодії, зокрема противірусних, антиаритмічних та антикоагулянтних препаратів. У тяжкохворих із гемодинамічною нестабільністю через повторювану гемодинамічно нестабільну шлуночкову тахікардію / фібриляцію шлуночків або ФП/ТП аміодарон внутрішньовенно є препаратом вибору серед антиаритміків. Однак бажано уникати його поєднання з гідроксихлорохіном та азитроміцином.

Особливу увагу слід приділяти профілактиці піруетної тахікардії в умовах COVID-19 та використанню противірусних препаратів, що подовжують інтервал QT (як-то гідроксихлорохін, азитроміцин), у поєднанні з антиаритміками, електролітним порушенням, дисфункцією нирок та/або брадикардією. Так, при піруетній тахікардії варто відмінити всі препарати, що подовжують QT, прагнути до цільового показника $K^+ > 4,5$ мекв/л, застосовувати рутинне додавання магнію внутрішньовенно, уникати брадикардії < 50 /хв.

Можливість проведення ЕхоКГ слід розглянути у пацієнтів із новими злоякісними шлуночковими аритміями, не пов'язаними з подовженням інтервалу QT, для оцінки функції шлуночків та ураження міокарда.

Після вилікування COVID-19 в осіб із ФП/ТП доцільно переглянути препарати для контролю ЧСС та серцевого ритму, а також продовжувати тривалу антикоагулянтну терапію на основі оцінки CHA₂DS₂-VASc. Медикаментозні взаємодії між антикоагулянтами та препаратами для лікування COVID-19 наведені у таблиці 2. Потрібно розглянути необхідність постійної стимуляції при брадикардії та катетерної абляції, вторинної профілактичної імплантації дефібрилятора серця або портативного дефібрилятора при шлуночковій тахіаритмії.

Табл. 2. Взаємодії між антикоагулянтами та препаратами для лікування COVID-19

Антикоагулянти		НОАК				Коментарі	АВК			НМГ, НФГ				
		Дабігатран	Апиксабан	Едоксабан	Ривароксабан		Варфарин	Аценокумарол	Фентрокумон	Еноксапарин	Фондапаринукс	Дальтепарин	Гепарин	
Препарати для лікування COVID-19	Хлорохін	↑	↑	↑	↑	Можна використовувати будь-який НОАК з обережністю								
	Гідроксихлорохін	↑	↑	↑	↑									
	Азитроміцин	↑		↑	↑	При КЛкр <30 мл/хв треба уникати застосування дабігатрану При КЛкр <50 мл/хв ривароксабан треба використовувати з обережністю	↑						↑	
	Атазанавір	↑	↑	↑	↑	Знижену дозу едоксабану (30 мг/добу) може бути використано з обережністю	↑		↑					
	Лопінавір/ритонавір	↔ чи ↑	↑	↑	↑	Дабігатран може бути використано (з обережністю) крім при КЛкр <30 мл/хв	↑	↑	↑					
	Рибавірин						↑							
	Ремдесивір													
	Фавіпіравір													
	Бевацизумаб													
	Екулізумаб													
	Тоцилізумаб		↑		↑	Можна бути використаний будь-який НОАК (з обережністю)	↑	↑	↑					
	Фінголімод													
Інтерферон														
Пірфенідон														
Метилпреднізолон							↑						↑	
Нітазоксанид							↑	↑	↑					
Примітки: КЛкр – кліренс креатиніну, НМГ – низькомолекулярний гепарин, НФГ – нефракціонований гепарин, АВК – антагоністи вітаміну К. Білий колір: дані не знайдено; темно-сірий колір: клінічно значущі взаємодії відсутні або ж потенційна взаємодія є слабкою, не впливає на моніторинг чи корекцію дози; світло-сірий колір: потенційна взаємодія може потребувати додаткового моніторингу; сірий колір: потенційна взаємодія може потребувати корекції дози; темний колір: препарат не слід застосовувати разом. ↑ – потенційний підвищений вплив на антикоагулянт; ↓ – потенційний знижений вплив на антикоагулянт; ↔ – відсутній потенційний вплив на препарат.														

Примітки: КлКр – кліренс креатиніну, НМГ – низькомолекулярний гепарин, НФГ – нефракціонований гепарин, АВК – антагоністи вітаміну К.

Білий колір: дані не знайдено; темно-сірий колір: клінічно значущі взаємодії відсутні або ж потенційна взаємодія є слабкою, не впливає на моніторинг чи корекцію дози; світло-сірий колір: потенційна взаємодія може потребувати додаткового моніторингу; сірий колір: потенційна взаємодія може потребувати корекції дози; темний колір: препарати не слід застосовувати разом.

↑ – потенційний підвищений вплив на антикоагулянт; ↓ – потенційний знижений вплив на антикоагулянт; ↔ – відсутній потенційний вплив на препарат.

Алгоритм ведення пацієнтів із порушенням серцевого ритму на тлі COVID-19 представлений на рисунку 2.

Міокардит

Обмежений клінічний досвід вказує на те, що SARS-CoV-2 може призвести до розвитку фульмінантного міокардиту. Міокардит слід запідозрити в осіб із COVID-19 та гострим боєм за грудиною, змінами сегмента ST, серцевою аритмією та гемодинамічною нестабільністю. Можуть бути наявними дилатація ЛШ, значне підвищення рівня серцевого тропоніну та рівня BNP/NT-proBNP без тяжкої ІХС тощо. Також міокардит варто запідозрити у хворих на COVID-19 та гостру СН / КШ без раніше наявних ССЗ.

КТ-коронарографія є оптимальним підходом для виключення супутньої ІХС. Кардіальна МРТ, за наявності, може слугувати для подальшої діагностичної оцінки. Ендоміокардіальна біопсія не рекомендована хворим на COVID-19 із підозрою на міокардит.

Чітких рекомендацій щодо лікування міокардиту, пов'язаного із SARS-CoV-2, немає.

Шлуночковий допоміжний пристрій та трансплантація серця

Пацієнти із шлуночковим допоміжним пристроєм мають більшу сприйнятливості до інфекції. Щоб цього уникнути, слід дотримуватися строгих профілактичних заходів. У реципієнтів трансплантата серця може бути підвищений ризик розвитку тяжкої форми COVID-19, тому рекомендовано чітко дотримуватися профілактичних заходів, щоб уникнути інфікування. Існує обмежена кількість даних щодо проявів та прогнозу COVID-19 у реципієнтів трансплантата серця. Однак різні клінічні результати при попередніх спалахах коронавірусу (SARS та MERS), свідчать про те, що госпіталізація, ретельний моніторинг та відповідне лікування хворих на COVID-19, що перенесли трансплантацію серця, є необхідними (AlGhamdi et al., 2015; Kumar et al., 2003).

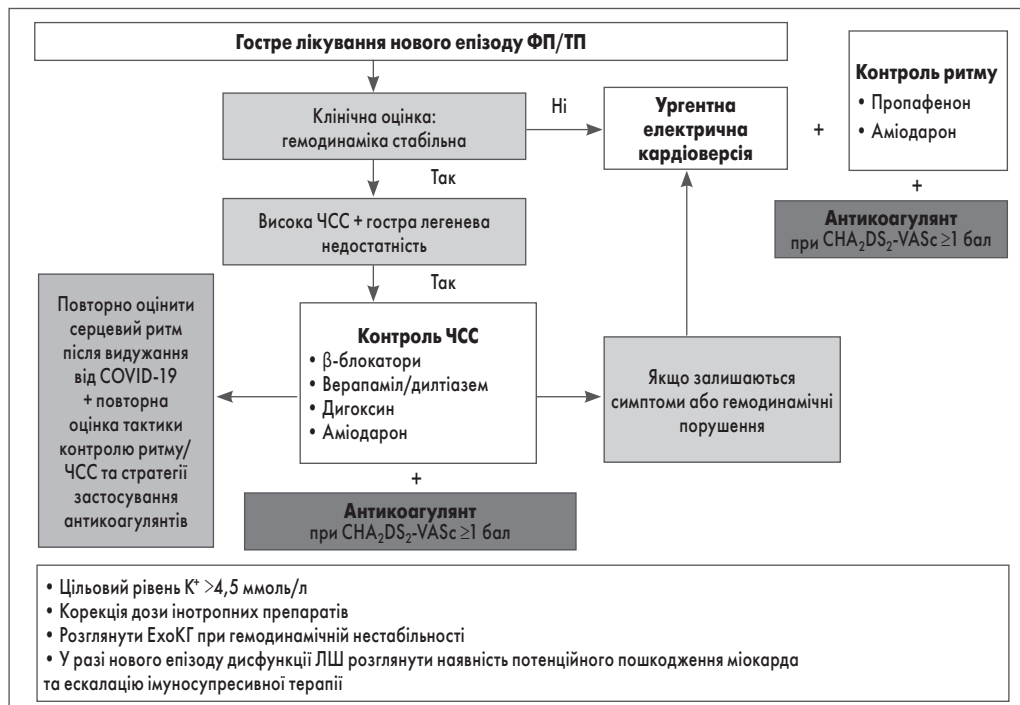


Рис. 2. Порушення серцевого ритму

Табл. 3. Потенційні фармакологічні взаємодії між кардіологічними засобами та препаратами для лікування COVID-19

Препарати для лікування COVID-19	Кардіологічні засоби	Дія
Хлорохін та гідроксихлорохін	β-блокатори Препарати, що подовжують інтервал QT	Моніторинг ЕКГ
Метилпреднізолон	Варфарин	Моніторинг МНВ
Антиретровірусні препарати	Варфарин	Моніторинг МНВ
	Статини	Розпочати з низької дози розувастатину чи аторвастатину
	НОАК	Уникати призначення апіксабану чи ривароксabanу
	Антиаритміки	Препарати, що подовжують інтервал QT, або дигоксин у низькій дозі призначати з обережністю
Примітка: МНВ – міжнародне нормалізоване відношення.		

Вада серцевого клапана, аортальний стеноз та мітральна регургітація

Пацієнти із вадою серцевого клапана (особливо з асоційованою недостатністю лівого/правого шлуночка чи легеневою гіпертензією) можуть мати високий ризик під час пандемії COVID-19. Скоординований розподіл ресурсів на лікарняному та регіональному рівнях важливий для підтримки потенціалу інтенсивної терапії.

Що стосується аортального стенозу, пріоритет слід надавати пацієнтам із неприйнятною та СН, а також особам із високим (чи дуже високим) градієнтом тиску та/або порушенням функції ЛШЛ. Нетермінові процедури варто відкласти на основі об'єктивних критеріїв, оцінених кардіологічною бригадою. Ширше запровадження транскатетерної імплантації аортального клапана на розсуд кардіологічної бригади може забезпечити оптимальне використання медичних ресурсів.

Більшість пацієнтів із мітральною регургітацією є стабільними, тож хірургічне або транскатетерне втручання можна відкласти. Пріоритет слід надавати лікуванню осіб із гострою мітральною регургітацією, що ускладнює гострий ІМ або інфекційний ендокардит, та хворим на тяжку симптоматичну первинну/вторинну мітральну регургітацію, які не відповідають на фармакотерапію та лікування медичними приладами, а отже, потребують госпіталізації. Тип втручання залежить від вибору кардіологічної бригади.

КОРЕГУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ССЗ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

Інфекція COVID-19 здатна спричинити дестабілізацію хронічних ССЗ. Також до цього може призвести переривання пероральної терапії ССЗ, тому пацієнтів слід інформувати про важливість звернення до клініциста, перш ніж самостійно змінювати лікування. Існує кілька методів фармакотерапії, які, ймовірно, доведеться відкорегувати, коли буде розпочато сукупну специфічну терапію із приводу COVID-19. Ці методи лікування зазвичай ініціюють під час госпіталізації, потенційні медикаментозні взаємодії наведено в таблиці 3.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Профілактика, діагностика й терапія венозного тромбоемболізму в пацієнтів із COVID-19

Наприкінці грудня 2019 р. було виявлено новий бета-коронавірус — коронавірус-2, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2). У березні 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я офіційно оголосила пандемію COVID-19. Згідно з новими даними, тяжка форма коронавірусної інфекції COVID-19 може ускладнитися виразною коагулопатією, що проявляється як мікротромбозом, так і венозним тромбоемболізмом (ВТЕ). Це зумовило нагальну потребу у створенні практичних рекомендацій щодо профілактики, діагностики та лікування ВТЕ у пацієнтів із COVID-19. Група експертів L.K. Moores et al. від Американської колегії спеціалістів із захворювань органів грудної клітки (ACCP) на підставі даних доказової медицини, а за їх відсутності — консенсусу з використанням модифікованого методу Дельфі розробила відповідний документ. Представляємо до вашої уваги резюме цих рекомендацій.

ОБҐРУНТУВАННЯ

В осіб із COVID-19 вищий ризик розвитку тромбозу порівняно із хворими, госпіталізованими з приводу інших респіраторних інфекцій, та, відповідно, летальних випадків. Тож метою експертної групи ACCP було узагальнення наявних доказів та розробка рекомендацій із профілактики, діагностики та лікування ВТЕ у пацієнтів із COVID-19 на допомогу клініцистам для належного догляду та призначення оптимальної терапії.

Автори вважають цей документ корисним з огляду на серйозність клінічної ситуації та актуальним, а також визнають можливість корегування рекомендацій через швидкість оновлення даних.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У госпіталізованих пацієнтів із гострою формою COVID-19 за відсутності протипоказань доцільно виконувати тромбопрофілактику антикоагулянтними препаратами.

2. Якщо немає протипоказань, у хворих із тяжким перебігом COVID-19 рекомендовано проводити профілактику тромбоутворення антикоагулянтами.

3. Використання низькомолекулярного гепарину (НМГ) або фондапаринуксу в межах антикоагулянтної терапії має переваги над нефракціонованим гепарином (НФГ). Також рекомендовано проводити профілактику тромбоутворення за допомогою НМГ, фондапаринуксу або НФГ, а не прямим оральним антикоагулянтом (ПОАК).

Експертний коментар. У рекомендаціях для зазначеної когорти пацієнтів перевагу надано НМГ та фондапаринуксу перед НФГ, щоб обмежити навантаження на медичний персонал. Використання ПОАК не рекомендоване через асоційований із ними високий ризик швидкого клінічного погіршення стану хворих.

Окрім того, цілком імовірно, що значна частка пацієнтів отримуватимуть супутню терапію (противірусні засоби або інші досліджувані методи лікування), яка може суттєво вплинути на фармакодинаміку та, відповідно, ризик кровотечі, пов'язаний із ПОАК.

4. У пацієнтів із вірусом SARS-CoV-2 у критичному стані доцільною є тромбопрофілактика антикоагулянтами із застосуванням НМГ на відміну від НФГ. Також рекомендовано проводити профілактику тромбоутворення НМГ або НФГ, а не фондапаринуксом або ПОАК.

Експертний коментар. У рекомендаціях для зазначеної групи хворих перевагу надано НМГ порівняно з НФГ, щоб обмежити навантаження на медичний персонал. Експертна група настійно застерігає від використання ПОАК у пацієнтів у критичному стані через гемодинамічну нестабільність, значну ймовірність взаємодії з іншими ліками та високу частоту гострого ураження нирок. На додачу, бракує доказів щодо використання антикоагулянтів з метою тромбопрофілактики у тяжкохворих без COVID-19.

5. У тяжкохворих або пацієнтів із гострою формою COVID-19, госпіталізованих до лікарні, не рекомендовано використовувати антитромбоцитарні засоби для профілактики ВТЕ.

6. У госпіталізованих осіб із гострою формою вірусу SARS-CoV-2 рекомендовано проводити тромбопрофілактику антикоагулянтами у стандартній дозі порівняно із НМГ двічі на добу (підвищувати дозування залежно від ваги) або повній лікувальній дозі відповідно до настанов.

Експертний коментар. Хоча відомо про наявність підвищеного ризику розвитку ВТЕ у госпіталізованих хворих на COVID-19, наразі бракує даних рандомізованих контрольованих досліджень, щоб обґрунтувати збільшення інтенсивності антикоагулянтної терапії у межах профілактики тромбоутворення.

7. У тяжкохворих на COVID-19 з метою тромбопрофілактики доцільне використання антикоагулянтних засобів у стандартній дозі порівняно із НМГ двічі на добу (підвищувати дозування залежно від ваги) або повній лікувальній дозі згідно з наявними рекомендаціями.

Експертний коментар. Існують неофіційні та обсерваційні дані, які свідчать про підвищений ризик ВТЕ у тяжкохворих на COVID-19. Проте не встановлено, чи вищий цей ризик у пацієнтів із COVID-19 у найбільш критичному стані за такий в інших нехірургічних тяжкохворих, що перебувають у відділенні інтенсивної терапії. Також бракує даних щодо ризику виникнення кровотечі у цій популяції пацієнтів. Однак, з огляду на ступінь тяжкості захворювання, у пацієнтів із COVID-19 у критичному стані, найімовірніше, спостерігається високий ризик несприятливих ускладнень у вигляді кровотечі. Крім того, досі не встановлено, чи має дана когорта хворих вищий ризик розвитку ВТЕ при лікуванні антикоагулянтами у стандартних дозах в межах профілактики тромбоутворення відповідно до чинних рекомендацій.

8. У пацієнтів із COVID-19 рекомендовано проводити профілактику тромбозу лише у межах стаціонара, на відміну від тромбопрофілактики під час перебування у стаціонарі з її продовженням після виписки.

Експертний коментар. Слід розглянути можливість продовження тромбопрофілактики у хворих на COVID-19 із низькою ймовірністю кровотечі після виписки з лікарні, якщо нові дані щодо ризику ВТЕ та кровотечі свідчать про користь таких терапевтичних заходів.

9. У пацієнтів із COVID-19 у критичному стані слід відмовитися від механічних заходів профілактики тромбоутворення на користь фармакологічних.

Експертний коментар. Докази стосовно переваг поєднання механічних та фармакологічних методів тромбопрофілактики у тяжкохворих на COVID-19 відсутні. Однак, малоімовірно, що додавання механічних заходів профілактики у цій популяції пацієнтів може завдати серйозної шкоди. Лікарям слід дотримуватися наявних рекомендацій щодо використання механічних засобів профілактики тромбозу.

10. У пацієнтів із COVID-19 у критичному стані, які мають протипоказання до фармакологічної тромбопрофілактики, автори рекомендацій пропонують використовувати механічні методи.

11. Також у даній популяції хворих не варто проводити рутинне ультразвукове дослідження (УЗД) для виявлення безсимптомного тромбозу глибоких вен (ТГВ).

Експертний коментар. Незважаючи на те що автори рекомендацій не радять виконувати рутинне УЗД у тяжкохворих на COVID-19, на їхню думку, клініцисти мають розглядати можливість проведення УЗД у пацієнтів за наявності вагомих доказів, щоб запідозрити ВТЕ. В межах УЗД також слід проводити обстеження нижніх кінцівок, особливо у таких клінічних ситуаціях, як неояснювана дисфункція правого шлуночка, неояснювана/рефрактерна гіпоксемія, або ж в осіб із підозрою на тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), які не можуть пройти повноцінне діагностичне дослідження (мають нестабільний стан для транспортування або прогресувальну ниркову недостатність). Варто зазначити, що навіть якщо тромб не візуалізується на УЗД нижніх кінцівок, ТЕЛА не слід повністю виключати.

12. У госпіталізованих пацієнтів із гострою формою COVID-19 та проксимальним ТГВ або ТЕЛА доцільною є початкова парентеральна антикоагулянтна терапія НМГ із корекцією дози за вагою або НФГ внутрішньовенно. Застосування НМГ із корекцією дози за вагою дозволить обмежити навантаження на медперсонал та уникнути розвитку псевдорезистентності до гепарину. За відсутності взаємодії з іншими ліками хворим слід призначити стартову пероральну антикоагулянтну терапію апіксабаном або ривароксабаном. Дабігатран та едоксабан можна застосовувати після початкової парентеральної антикоагуляції. Антагоністи вітаміну К (АВК) можливо використовувати після початкового парентерального антикоагулянтного лікування.

Експертний коментар. Автори понизили останню рекомендацію АССР щодо використання пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, через високий ризик швидкого клінічного погіршення стану. Крім того, ймовірно, що значна частка цих хворих отримуватимуть супутню терапію (протівірусні засоби або інші досліджувані методи лікування), що може суттєво вплинути на фармакодинаміку та ризик кровотеч, пов'язаних із ПОАК. Таким чином, НМГ із корекцією дози за вагою або НФГ мають переваги перед оральними антикоагулянтами.

13. Для амбулаторних пацієнтів із COVID-19 та проксимальним ТГВ або ТЕЛА за відсутності взаємодії з іншими ліками рекомендоване використання апіксабану, дабігатрану, ривароксабану або едоксабану. Початкова парентеральна антикоагуляція необхідна перед прийманням дабігатрану та едоксабану. Для пацієнтів, які не отримують терапію ПОАК, доцільним є призначення АВК порівняно із НМГ (для зручності та комфорту хворого). Лікування АВК можна застосовувати після початкового парентерального антикоагулянтного лікування.

14. Для тяжкохворих на COVID-19 із проксимальним ТГВ чи ТЕЛА автори пропонують призначати парентеральну, а не пероральну антикоагулянтну терапію. Пацієнтам, які отримують парентеральні антикоагулянти, рекомендовано НМГ або фондапаринукс порівняно із НФГ.

Експертний коментар. НФГ може бути кращим за НМГ або фондапаринукс у хворих із високим ризиком кровотечі (зокрема пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю) або осіб із очевидною або неминучою гемодинамічною декомпенсацією через ТЕЛА, які потребують первинного реперфузійного лікування. Рішення щодо використання НФГ має бути зважене з ризиками, пов'язаними з додатковим навантаженням на медичний персонал та резистентністю до гепарину, як зазначено вище.

15. Для пацієнтів із COVID-19 та проксимальним ТГВ або ТЕЛА рекомендовано антикоагулянтну терапію протягом принаймні трьох місяців.

16. У більшості хворих на COVID-19 та гостру, об'єктивно підтверджену ТЕЛА, яка не супроводжується гіпотонією (систоличний АТ <90 мм рт. ст. або падіння АТ $\geq$ 40 мм рт. ст. тривалістю понад 15 хв), не слід проводити системний тромболізис.

17. У пацієнтів із COVID-19 та гострою, об'єктивно підтвердженою ТЕЛА із гіпотонією (систоличний АТ <90 мм рт. ст.) або ознаками обструктивного шоку як наслідку ТЕЛА, що не мають високого ризику кровотечі, рекомендовано проводити системний тромболізис.

18. В осіб із COVID-19 та гострою ТЕЛА із серцево-легеневою декомпенсацією через ТЕЛА, що проявляється прогресивним підвищенням частоти серцевих скорочень, зниженням систоличного АТ, що лишається >90 мм рт. ст., зростанням центрального венозного тиску, погіршенням газообміну, ознаками шоку (як-от холодний піт, зменшення сечовиділення, сплутаність свідомості), прогресивною дисфункцією правих відділів серця за даними ехокардіографії або підвищенням серцевих біомаркерів, у котрих ще не розвинулася гіпотонія та наявний низький ризик кровотечі, після початку антикоагулянтної терапії слід провести системний тромболізис.

19. Необхідно відмовитися від будь-яких інструментальних методів лікування (системний, катетер-спрямований тромболізис або тромбектомія) для більшості пацієнтів без об'єктивно підтвердженого ВТЕ.

Експертний коментар. Тромболізис може бути розглянутий в окремих пацієнтів, у котрих зупинка серця викликана ТЕЛА, а візуалізація недоступна. Лікарі мають брати до уваги диференційний діагноз перевантаження правого шлуночка (раніше наявна легенева гіпертензія, високий позитивний тиск у кінці видиху, тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром), перш ніж розпочинати проведення тромболізу.

20. У пацієнтів із COVID-19, які отримують тромболітичну терапію, рекомендоване виконання системного тромболізу через периферичні вени замість катетер-спрямованого тромболізу.

21. В осіб із COVID-19 та рецидивним ВТЕ, незважаючи на антикоагулянтну терапію НМГ із корекцією дози за вагою (та документованим комплаєнсом), доцільно збільшити дозу НМГ на 25-30%.

22. У пацієнтів із COVID-19 та рецидивним ВТЕ, незважаючи на антикоагулянтну терапію апіксабаном, дабігатраном, ривароксабаном чи едоксабаном (та документований комплаєнс), або застосування АВК (у терапевтичному діапазоні), рекомендовано змінити лікування на НМГ із корекцією дозування за вагою.

ВИСНОВКИ

Рекомендації АССР (2020) щодо профілактики, діагностики та лікування ВТЕ в осіб із COVID-19 були розроблені для розв'язання загальних та нагальних клінічних питань, з якими стикаються лікарі при веденні таких хворих. Експертна група має надію, що даний документ буде корисним для всіх фахівців у галузі охорони здоров'я, які надають медичну допомогу цій популяції пацієнтів. Хоча доказів стосовно оптимальних стратегій профілактики, діагностики й терапії ВТЕ у хворих на COVID-19 наразі небагато, клінічні дослідження тривають та дані, відповідно, оновлюються.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.chestjournal.org

Серцево-судинні захворювання і COVID-19: механізми ураження та клінічні особливості

На сьогодні пандемія COVID-19 вразила понад 214 млн людей і стала причиною більш як 4,4 млн смертей із грудня 2019 р. Спочатку вважалося, що це гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), але згодом стало зрозуміло, що COVID-19 – системне захворювання. Хвороба характеризується цитокиновим штормом, що веде до ендотеліального запалення/дисфункції, тромбозу мікро- та макросудин і може спричинити пошкодження інших органів, окрім легень. Робоча група з коронарної патофізіології та мікроциркуляції, робоча група із тромбозу Європейського товариства кардіологів (ESC), Асоціація невідкладної кардіологічної допомоги (ACVC) у співпраці з Європейською асоціацією ритму серця (EHRA) 2021 р. розробили консенсусний документ, в якому були проаналізовані дані щодо механізмів ураження серцево-судинної системи у пацієнтів із COVID-19, а також їх клінічні особливості. Пропонуємо до вашої уваги огляд основних положень цього матеріалу.

За даними останніх досліджень, складається бентежне уявлення про ризик серйозних ускладнень у літніх пацієнтів та осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або тих, хто знаходиться у групі підвищеного серцево-судинного ризику. Крім того, було виявлено, що певні біологічні зміни, викликані COVID-19 у всіх органах, є довготривалими. Поки ще не уточнені, ці зміни називають післягострими наслідками інфекції SARS-CoV-2, або тривалим COVID.

ССЗ залишаються основними причинами захворюваності та смертності у всьому світі та щорічно викликають до 17,8 млн смертей. Неможливо передбачити вплив післягострого періоду COVID-19 на майбутні серцево-судинні результати.

ФАКТОРИ РИЗИКУ ССЗ ТА ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ НА ТЛІ COVID-19

У низці досліджень продемонстровано, що найбільш значущі кардіометаболічні фактори ризику, асоційовані з COVID-19, це:

- артеріальна гіпертензія (АГ);
- цукровий діабет (ЦД);
- ожиріння;
- куріння.

Порівняльний аналіз даних більш ніж 900 тис. пацієнтів із COVID-19 у США показав, що майже 30% госпіталізацій були пов'язані з ожирінням, 26% – АГ, 21% – ЦД і 12% – серцевою недостатністю (СН).

На АГ у світі страждає 1,13 млрд осіб, найбільша частка – віком ≥ 60 років. Метааналіз даних пацієнтів із перенесеним COVID-19 продемонстрував, що наявність АГ асоційована із майже 2,5-кратним підвищенням ризику тяжкості перебігу захворювання та госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Разом із тим, у дослідженнях OpenSafely у Великій Британії, де взяли участь понад 17 млн пацієнтів, науковці кількісно оцінювали широкий спектр клінічних факторів ризику смерті від COVID-19. За отриманими результатами, не було виявлено жодних зв'язків між ізольованою АГ (що визначається як зареєстрований діагноз або артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст. при останньому вимірюванні) та смертністю від COVID-19. На противагу, вік, ЦД, ожиріння, злоякісні новоутворення, неврологічні та автоімунні захворювання в анамнезі корелювали з підвищеною імовірністю летальних випадків.

Поширеність ЦД 2-го типу в світі становить 9,3% (463 млн осіб). Попередні дані повідомляли про вищу поширеність ЦД тяжкої форми порівняно з легким та помірним ступенем хвороби (16,2 *vs* 5,7% відповідно). Рівень летальності при COVID-19 вищий серед пацієнтів із ЦД, ніж у таких без супутнього ЦД (7,3 *vs* 2,3%). Дослідження OpenSafely продемонструвало лінійну залежність між вмістом глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) ≥ 58 ммоль/моль ($\geq 7,5\%$) та підвищеним ризиком смерті. Цікаво, що за даними OpenSafely було виявлено більшу ймовірність летальних випадків у молодих осіб із ЦД, ніж літніх хворих на ЦД. Вчені висунули гіпотезу, що біологічний вік молодшої особи із ЦД відповідає хронологічному віку літнього пацієнта без ЦД.

Наступним фактором, що призводить до розвитку ССЗ і смертності, є ожиріння. Епідеміологічні дані демонструють залежність між індексом маси тіла (ІМТ), тяжкістю перебігу COVID-19 і смертністю – ризик нижчий при значеннях ІМТ, близьких до нормальних. У пацієнтів віком до 60 років з ІМТ 30–34 $\text{кг}/\text{м}^2$ імовірність госпіталізації у ВІТ збільшується вдвічі, ніж при ІМТ $< 30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Водночас в осіб з ІМТ ≥ 35 ризик зростає у 3,6 раза. Аналогічно, при ІМТ $> 35 \text{ кг}/\text{м}^2$ ризик необхідності інвазивної механічної вентиляції підвищується у сім разів. Таким чином, взаємозв'язок між ожирінням і тяжкістю перебігу COVID-19 може погіршити ситуацію і для пацієнтів більш молодих вікових груп.

Куріння залишається одним із основних факторів ризику ранньої смерті та незалежним чинником ризику розвитку ССЗ і патологій дихальних шляхів, погіршення стану імунної системи та, як наслідок, збільшення захворюваності на інфекційні хвороби. Дані низки ранніх обсерваційних досліджень продемонстрували зворотну залежність між курінням і тяжкою формою COVID-19. Водночас серед курців спостерігається підвищення у 1,79 раза лікарняної смертності порівняно із пацієнтами, які курили раніше або ніколи не мали цієї згубної звички. Дані також можуть бути екстрапольовані для користувачів вейпів, електронних сигарет або IQOS.

ЯКІ МЕХАНІЗМИ ЗВ'ЯЗКУ COVID-19 І ССЗ?

Протромботичний і прокоагулянтний вплив COVID-19 відіграє вирішальну роль у клінічних результатах захворювання. Вірусна інфекція уражає ендотеліальні клітини, які відповідають на ушкодження активацією системи коагуляції. Своєю чергою внаслідок дисфункції ендотеліальних клітин відбуваються:

- підвищення експресії тканинного фактора;
- вивільнення фактора Віллебранда;
- підсилення поверхневої експресії молекул адгезії лейкоцитів класу селектин, таких як Р-селектин і Е-селектин;
- утворення тромбу із залученням лейкоцитів.

Вірус взаємодіє з ендотеліальним рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2) і, як наслідок, знижує конверсію ангіотензину II в ангіотензин 1-7. Ангіотензин II викликає не тільки утворення тромбу, але й вироблення інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, перешкоджаючи фібринолізу і розчиненню тромбу.

У низці клінічних досліджень вдалося істотно проявити протромботичний стан при COVID-19. Було визначено значно підвищені маркери активації ендотелію/тромбоцитів та наявність прозапальних цитокинів у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Крім того, цитокиновий шторм викликає порушення коагуляції, що призводить до підвищення активності фактора згортання VIII, утворення тромбіну та, як наслідок, рівня D-димеру, що також асоційовано зі зменшенням кількості тромбоцитів. Тромбоцитопенія, яка є вторинною причиною надмірного споживання тромбоцитів у пошкодженій тканині або наслідком імунно-посередкованого пошкодження гемопоетичних стовбурових клітин, була пов'язана із 3-кратним підвищеним ризиком тяжкого перебігу COVID-19.

На додачу, дані свідчать про те, що АПФ2 активно експресується у серцевих періцитах, що при впливі COVID-19 може привести до дестабілізації. У гістопатологічних зразках пацієнтів із COVID-19 спостерігалася наявність вірусних часток усередині ендотеліальних клітин, із накопиченням запальних та ознаками загибелі ендотеліальних і запальних клітин.

Важливо відзначити, що ендотеліїт розвивається у багатьох судинних руслах, що спричиняє розвиток глобальної мікроциркуляторної дисфункції.

УРАЖЕННЯ МІОКАРДА І COVID-19

Згідно з четвертим універсальним визначенням інфаркту міокарда (ІМ), пошкодження міокарда (гостре або хронічне) відбувається за принаймні одного значення серцевого тропоніну >99-го перцентилу. За новими даними, ураження міокарда часто зустрічається серед пацієнтів із COVID-19. Однак досі існує плутанина щодо патофізіологічних процесів, що лежать в основі цього ушкодження. Розглянемо кілька ключових моментів, які стосуються пошкодження міокарда і COVID-19.

Механізм підвищення тропоніну, ймовірно, багатофакторний та включає кардіоміопатію, пов'язану із сепсисом, як відповідь на системне гіперінтенсивне запалення. Кардіоміопатія є наслідком коронарних тромботичних подій і розривів бляшок, мікросудинного пошкодження, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та тромбозу, реакцією на гіпоксію, пов'язану із ГРДС, і пряму вірусну кардіотоксичність.

Чи є гіперкоагуляційний стан і системне запалення, що спостерігаються при COVID-19, унікальними – слід вивчати докладніше. Адже отримані дані не можуть відобразити реальні масштаби проблеми. Причинами можуть бути:

1. Зниження рівня звернень по медичну допомогу безсимптомних або підозрюваних пацієнтів із COVID-19 та, як наслідок, збільшення позалікарняних зупинок серця і раптової смерті, що могли бути вторинними відносно ІМ.

2. Ускладнена диференціальна діагностика, оскільки нелокалізований біль у грудях буває симптомом гострого COVID-19, що лежить в основі гіпоксемії та наступної тахікардії, які також можуть викликати електрокардіографічні зміни.

Після ретельної оцінки та розуміння клінічного контексту, в якому були отримані результати вимірювання тропоніну, пацієнти з підвищенням показників мають бути класифіковані як такі, що мають І чи ІІ тип гострого ІМ або ІІІ тип гострого неішемічного пошкодження міокарда.

Як зазначено вище, масивна системна запальна реакція, пов'язана із COVID-19, може призвести до підвищеної схильності до руйнування бляшок і утворення тромбів, що спричиняє розвиток ІМ І типу. Гістопатологічне дослідження зразків автопсії показало, що у пацієнтів, які помирають від гострих системних інфекцій, спостерігається вищий вміст макрофагів і Т-клітин у коронарному адвентиції та періадвентиціальній жировій клітковині. Це дозволяє встановити зв'язок між гострими системними інфекціями і локальним збільшенням кількості запальних клітин у коронарних артеріях. Окрім того, запальні клітини можуть призводити до нестабільності бляшки шляхом експресії активних молекул, як-то цитокіни, протеази, фактори коагуляції, кисневі радикали і вазоактивні молекули.

У дослідженнях виявлено, що пацієнти із COVID-19 часто мають хронічні ССЗ, такі як АГ, кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця (ІХС) або СН. Усі ці стани можуть бути поясненням хронічного стабільного підвищення тропоніну >99-го перцентилу при ІМ ІІ типу через низку причин. По-перше, системне запалення асоційоване з виразними гемодинамічними змінами, зокрема опосередкованою симпатичною активацією тахікардією, що призводить до збільшення потреби міокарда у кисні. По-друге, пряма дія патогенів та їх непрямої вплив через запальні цитокіни і хемокіни спричиняють утворення реактивних видів кисню, пов'язаних із мітохондріальною дисфункцією. Це зумовлює підвищення утилізації кисню мітохондріями та, отже, збільшення потреби міокарда в кисні.

Крім того, гострі респіраторні інфекції здатні викликати ГРДС, який може призвести до гіпоксії та подальшого зниження вмісту кисню в артеріях, тим самим потенційно ще більше обмежуючи доставку кисню до клітин міокарда. Інтенсивне вивільнення цитокінів і хемокінів може спричинити не тільки запалення судин, але й аномальну регуляцію їх тонуусу, що провокує розвиток коронарних кровотеч, зниження судинного тонуусу і коронарного вазоспазму.

Ці процеси, своєю чергою, здатні викликати порушення серцевої перфузії та навіть інфаркт. Підвищені кардіометаболічні потреби у таких пацієнтів як відповідь на системну інфекцією або сепсис у поєднанні з гіпоксією внаслідок ГРДС можуть порушувати співвідношення потреби міокарда в кисні та призводити до додаткового пошкодження міокарда. Невідповідність такого попиту і пропозиції кисню в міокарді може викликати кардіогенний шок.

Також з'являються повідомлення про те, що гостре неішемічне пошкодження міокарда (III тип), ймовірно, є основною причиною підвищення рівня тропоніну. Первинні некардіальні стани, такі як тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), критичний стан і сепсис, можливо, також викликають міокардит/міоперикардит та є причинами гострого неішемічного ураження міокарда. Пригнічення функції міокарда здатне призвести до підвищення діастолічного тиску наповнення лівого шлуночка, а в поєднанні з системною вазодилатацією – до зниження діастолічного артеріального тиску, тим самим ще більше знижуючи ефективний тиск у коронарних судинах. Ці гемодинамічні зміни особливо впливають на субендокардіальні шари лівого шлуночка, які найбільшою мірою залежать від перфузії під час діастолі, а отже, найуразливіші до ішемії.

Ще одна причина гострого неішемічного пошкодження міокарда – це ТЕЛА. У дослідженні за участю 184 пацієнтів ВІТ із COVID-19-асоційованою пневмонією ТЕЛА була найчастішим тромботичним ускладненням (81%).

Іншим потенційним механізмом, що призводить до гострого неішемічного пошкодження міокарда, є пряме ураження через рецептори АПФ2, які наявні в міокарді та є функціональними рецепторами для COVID-19. У хворих на СН має місце збільшення експресії АПФ2, що може пояснити підвищений ризик ураження міокарда.

На сьогодні опубліковано декілька випадків міокардиту, пов'язаного із COVID-19, з різними клінічними проявами. Пацієнти з підвищеною імунною відповіддю можуть мати маніфестний гострий міокардит із глибоким пошкодженням міокарда або кардіогенним шоком. Однак варто пам'ятати, що наявні дані більше відповідають клінічній підозрі на міокардит. Молекулярний аналіз показав відсутність геному SARS-CoV-2 у міокарді пацієнта з діагнозом COVID-19. Ендоміокардіальний, біопсійно доведений, лімфоцитарний міокардит вказує на те, що виявлення SARS-CoV-2 у дихальних шляхах є недостатнім для доказу того, що міокардит викликаний інфікуванням COVID-19. Відповідно до поточних рекомендацій ESC, діагноз вірусного міокардиту має бути діагнозом виключення.

На додаток, нещодавно були зареєстровані випадки міокардиту на тлі імунізації вакциною проти COVID-19 на основі мРНК, особливо у молодих чоловіків (середній вік – 25 років). За даними Міністерства охорони здоров'я Ізраїлю, приблизний рівень захворюваності становив 24 випадки на 1 млн після введення другої дози. Проте справжня частота цього небажаного явища невідома. З огляду на ризики, занепокоєння із приводу рідкісних побічних явищ після імунізації не повинні підірвати впевненість у користі вакцинації.

ТРОМБОЕМБОЛІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19

Порушення коагуляції є визнаною ознакою тяжкої інфекції COVID-19. Як було зазначено, запалення, активація ендотелію, підвищена реактивність тромбоцитів, зміни факторів згортання і стаз спричиняють артеріальний та венозний тромбоз. В умовах COVID-19 у кількох дослідженнях було показано, що стан гіперзапалення може призвести до легеневого мікротромбозу й легеневої внутрішньосудинної коагулопатії.

Як відомо, всі госпіталізовані пацієнти схильні до ризику розвитку венозної тромбоемболії, тоді як особи із ГРДС, тяжким сепсисом і ті, що перебувають у ВІТ, – до набагато вищого ризику. Це зумовлено низкою факторів, як-то:

- специфічні для хворого чинники (вік, ожиріння, супутня дихальна недостатність або СН);
- фактори, пов'язані з ВІТ (серед яких седація, імобілізація, вазопресори, центральні венозні катетери).

Коагулопатія відображає тяжкий перебіг захворювання і несприятливий прогноз – дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові відзначене у 71% суб'єктів, які померли від COVID-19.

Крім того, в осіб з ураженням міокарда спостерігається підвищений рівень D-димеру, фібриногену і низький – антитромбіну, протромбінового часу й активованого часткового тромбoplastинного часу порівняно із пацієнтами, які не мають ССЗ.

Згідно з результатами останніх метааналізів, загальна частота тромбозу, пов'язаного із COVID-19, у госпіталізованих пацієнтів становить 15-21%. Цей показник у чотири рази вищий серед тяжкохворих, що поступили у ВІТ. Окрім того, зафіксовано серію випадків, де у 20 осіб із COVID-19 розвинулася гостра ішемія кінцівок протягом трьох місяців.

Щоб пом'якшити протромботичний стан, асоційований із COVID-19, у поточному консенсусному документі йдеться про доцільність стандартної тромбопрофілактики з використанням низькомолекулярного (НМГ) чи нефракціонованого гепарину (НФГ) замість пероральних антикоагулянтів у всіх госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 протягом гострого періоду. Фібринолітична терапія із застосуванням тканинного активатора плазміногену при рефрактерному гострому ушкодженні легень і ГРДС асоційована з поліпшенням оксигенації, вентиляції та гемодинамічного статусу.

ГОСТРА СН І COVID-19

Зростає кількість досліджень, що вказують на наявність СН у пацієнтів із COVID-19 навіть без фонового ССЗ. Серед госпіталізованих хворих частота розвитку гострої СН варіювала від 23 до 33%. Як згадувалося раніше, гостра СН може бути зумовлена негативною інотропною дією цитокінів та прозапального АПФ / ангіотензину II або пошкодженням міокарда. Однак в умовах COVID-19 правий шлуночок (ПШ) піддається вищому ризику розвитку недостатності через його фізіологічний зв'язок із легеневим кровообігом. Дисфункція і недостатність ПШ спричиняють швидке погіршення гемодинаміки, аритмії та раптову смерть.

У міру розвитку пандемії, за даними ехокардіографічних досліджень було показано, що у пацієнтів із COVID-19 спостерігалися:

- розширення ПШ (12-15%);
- дисфункція ПШ (16-35%);
- підвищений систолічний тиск у легеневій артерії, навіть за відсутності кардіоміопатії.

Крім того, багато тяжкохворих на COVID-19 потребують вентиляції під позитивним тиском, що своєю чергою впливає на перед-, післянавантаження, комплаєнс шлуночків і може ще більшою мірою призводити до розвитку недостатності ПШ.

АРИТМІЇ ТА COVID-19

Аритмії є поширеним ускладненням в осіб із COVID-19. У нещодавньому міжнародному дослідженні, яке включало понад 4500 пацієнтів, аритмії зустрічалися у 18% випадків, причому фібриляція/тріпотіння передсердь були найчастішим порушенням серцевого ритму при COVID-19. Небезпечні для життя аритмії (шлуночкова тахікардія / фібриляція шлуночків) можуть виникати у 4-6% госпіталізованих хворих на COVID-19, зокрема частіше – у разі підвищеного рівня серцевого тропоніну. Таким чином, діагностичне обстеження пацієнта завжди має передбачати моніторинг серцевого ритму.

На даний час точна природа аритмій невідома. Існує кілька механізмів:

- наявність у пацієнта попередніх проаритмічних станів (як-то структурні захворювання серця, порушення іонних каналів);
- прямий кардіотропний ефект вірусу SARS-CoV-2;
- циркуляція цитокінів, що також можуть викликати порушення серцевого ритму.

Крім того, тахікардія, що пов'язана із запаленням або в результаті підвищеної симпатичної активації β-адренергічних рецепторів, може спричиняти виникнення небезпечних для життя аритмій, особливо у пацієнтів із супутніми ССЗ. Електролітні порушення внаслідок швидкого погіршення функції нирок також інколи відіграють роль потенційних провокувальних чинників і мають ретельно контролюватися.

Зупинка серця – як у лікарні, так і поза нею, часто зустрічається у тяжкохворих на COVID-19 і асоційована із негативним прогнозом для виживання, особливо серед пацієнтів ≥80 років.

Приміром, в Ухані (Китай) були отримані неоптимістичні дані: тільки 4 із 136 осіб із зупинкою серця у стаціонарі вижили протягом 30 днів, і лише в одного був сприятливий неврологічний результат, незважаючи на те, що 93% пацієнтів перебували під наглядом, а у 89% реанімацію було розпочато менш ніж через 1 хв. За результатами дослідження, проведеного у Швеції, особи із COVID-19 мали 3,4-кратний підвищений ризик смертності впродовж наступних 30 днів після гострої коронарної події порівняно з неінфікованими пацієнтами. Слід зазначити, що це дослідження підкреслює необхідність моніторингу ритму, який потенційно може врятувати життя хворого. Дихальна недостатність і протромботичні події, ймовірно, вносять основний вклад у патогенез зупинки серця в цій клінічній ситуації. Хоча немає прямих доказів того, що SARS-CoV-2 безпосередньо викликає зупинку серця, цитокіновий шторм може спричиняти мультиорганну дисфункцію і зупинку серця.

COVID-19 І СТАТЕВИЙ ДИМОРФІЗМ

Все більше даних у США і західноєвропейських країнах документально підтверджують підвищену сприйнятливості до інфекції SARS-COV-2 серед жінок порівняно з чоловіками у віці до 50 років. Натомість чоловіків різного віку на 20% частіше за жінок госпіталізують із COVID-19; також рівень потреби в інтенсивній терапії у них вищий, як і ризик смертності (в 1,74 раза) порівняно з жінками.

Ймовірне пояснення цих даних полягає в тому, що супутні захворювання та фактори ризику, як-от АГ, ССЗ, хронічні патології легень і тютюнокуріння, частіше зустрічаються у чоловіків, аніж жінок. Загалом вплив біологічної статі на розвиток хвороби вивчений недостатньо, але необхідно заповнювати ці прогалини у знаннях, адже вони можуть призвести до втрачених можливостей для кращого реагування системи охорони здоров'я на пандемію COVID-19.

ТЕРАПІЯ І КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

Гостра необхідність в ефективному лікуванні привела до впровадження терапії, яка не має вагомих наукових доказів. Існує багато клінічних досліджень, у яких вивчають лікування та профілактичні заходи щодо COVID-19. Підсумуємо найважливіші з них.

Ремдесивір. За результатами випробування адаптивного лікування COVID-19, Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) затвердило умовний дозвіл на застосування ремдесивіру для терапії COVID-19 у дорослих із пневмонією, яким потрібен додатковий кисень. Було продемонстровано переконливі докази про коротший час до видужання у групі ремдесивіру порівняно із плацебо (10 *vs* 5 днів). Однак у листопаді 2020 р. ВООЗ оприлюднила положення проти застосування ремдесивіру в госпіталізованих пацієнтів незалежно від тяжкості захворювання, оскільки наразі немає доказів того, що даний препарат покращує виживання та інші клінічні наслідки у цих хворих. Проміжні результати дослідження Solidarity, яке провело ВООЗ, свідчать про те, що ремдесивір має незначний вплив або взагалі не впливає на смертність в осіб, госпіталізованих із COVID-19.

Дексаметазон. Багатоцентрове рандомізоване відкрите дослідження терапії COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів показало, що у хворих, рандомізованих для приймання дексаметазону, смертність була нижчою порівняно з тими, хто отримував стандартне лікування. Проте у підгрупі учасників, які не потребували додаткового кисню під час терапії, жодної користі від застосування дексаметазону не спостерігалось. Таким чином, згідно з ВООЗ, для госпіталізованих пацієнтів із тяжким або критичним COVID-19 рекомендовано дексаметазон + ремдесивір або тільки дексаметазон. Якщо дексаметазон недоступний, можна використовувати альтернативні глюкокортикостероїди, такі як преднізолон, метилпреднізолон або гідрокортизон.

Інгаляційні кортикостероїди. Нещодавнє відкрите рандомізоване контрольоване випробування ефективності інгаляційних кортикостероїдів при COVID-19 показало, що раннє введення інгаляційного будесоніду порівняно зі звичайною терапією зменшувало ймовірність потреби у наданні невідкладної медичної допомоги та скорочувало час на одужання у дорослих амбулаторних хворих із легким перебігом COVID-19.

Однак даних дослідження недостатньо, і вони не можуть виключити можливість шкоди від застосування інгаляційних кортикостероїдів, таких як будесонід або циклезонід, в амбулаторних пацієнтів із легкою формою COVID-19, які мають нормальний рівень SpO_2 . Тому ЕМА не рекомендує застосування інгаляційних кортикостероїдів у цій популяції.

Інші засоби. На ранній стадії пандемії широко використовували гідроксихлорохін та хлорохін. Невеликі ранні випробування, в яких оцінювали ефективність гідроксихлорохіну, не продемонстрували клінічних переваг. Наступне велике багатоцентрове дослідження показало, що смертність впродовж 28 днів серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у групі лікування гідроксихлорохіном була навіть вищою, ніж при звичайному догляді (62,9 vs 59,6%). Крім того, комбіноване застосування гідроксихлорохіну та азитроміцину може подовжити інтервал QT, що призводить до зростання ризику раптової смерті й інших несприятливих подій.

Після огляду нових даних випробування RECOVERY також не було виявлено сприятливого впливу лопінавіру/ритонавіру на 28-денну смертність у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 порівняно зі стандартним лікуванням. Було зроблено висновок, що ремдесивір, гідроксихлорохін, лопінавір та інтерферон чинили незначний ефект або взагалі не впливали на летальність від COVID-19, ініціювання вентиляції легень чи тривалість перебування у стаціонарі.

Імуномодулювальна терапія. Інтенсивна гіперзапальна реакція у відповідь на вірусну інфекцію викликала потребу в ліках, здатних модулювати імунну відповідь, включно з інгібіторами інтерлейкіну (IL)-1 (анакіра) або IL-6 (сарілумаб, силтуксимаб, тоцилізумаб). Останні випробування цих імуномодулювальних методів лікування показали суперечливі результати. Використання тоцилізумабу часто асоціювалося з поліпшенням результатів і зниженням смертності, тоді як доказів ефективності анакінри, силтуксимабу чи сарілумабу при COVID-19 на даний час недостатньо.

Нейтралізуювальні моноклональні антитіла. Дані з приводу того, що стійка реплікація SARS-CoV-2 віщує тяжкість перебігу COVID-19, привели до розробки методів терапії з метою запобігання прогресуванню COVID-19 від початку інфікування. У трьох випробуваннях раннє лікування нейтралізуювальними моноклональними антитілами (mAb) REGN-COV2 (комбінацією казіривімабу та імдевімабу) або поєднане застосування бамланівімабу та етесевімабу значно знижували вірусне навантаження SARS-CoV-2 і пов'язані з цим госпіталізацію/смертність порівняно із плацебо в амбулаторних пацієнтів із нещодавно діагностованим COVID-19 без потреби у додатковому кисні. ЕМА видала умовний дозвіл на застосування, а Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) ухвалило ці нейтралізуювальні mAb із дозволом на екстрене використання в осіб із COVID-19 легкої та середньої тяжкості у віці від 12 років, які не потребують додаткового кисню і мають високий ризик прогресування захворювання до тяжкого перебігу.

Дана група препаратів має потенціал для застосування як із метою профілактики, так і для лікування інфекції, оскільки блокує вірусне прикріплення та проникнення у клітини людини, нейтралізуючи вірус. Бамланівімаб/етесевімаб та казіривімаб/імдевімаб є рекомбінантними нейтралізуювальними моноклональними антитілами людського IgG1.

НАСЛІДКИ COVID-19

Значна частка пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, не одужують повністю протягом місяців після виписки з лікарні і продовжують відчувати виснажливі симптоми. Цей стан часто називають тривалим COVID, або післягострим синдромом COVID-19. Він може зберігатися за відсутності вірусу й відрізняється за формою та тяжкістю.

Останні дані показали, що понад 13% інфікованих людей повідомляють про симптоми гострого COVID-19, які зберігаються протягом чотирьох тижнів, 4,5% – восьми тижнів і 2,3% – 12 тижнів. Ці наслідки викликають серйозне занепокоєння, оскільки потенційно впливають на мільйони людей у всьому світі, збільшення витрат на охорону здоров'я та зростання інвалідності.

У межах досліджень із цього питання було запропоновано включити дві категорії для визначення синдрому:

1. Підгострий, або постійний симптоматичний COVID-19, який включає ознаки та симптоми, що тривають від 4 до 12 тижнів, окрім гострої інфекції, пов'язаної з COVID-19.

2. Хронічний, або пост-COVID-19-синдром, який включає ознаки та симптоми, що зберігаються або наявні після 12 тижнів від початку гострого COVID-19 і не асоційовані з альтернативними діагнозами.

Серед найпоширеніших симптомів, про які повідомляли пацієнти, були втома / м'язова слабкість (50-63%), кашель (15%), задишка, зокрема при навантаженні (23-43%), артралгії (27%), біль у грудях (22%), постійне серцебиття / аритмія (5%), втрата пам'яті (34%), тривога/депресія (23%), труднощі з концентрацією уваги (28%) та порушення сну (26-31%). Дані двох великих когортних досліджень показали, що у 14-30% осіб із COVID-19 розвинулися клінічні наслідки, які потребували медичної допомоги або госпіталізації протягом чотирьох місяців після гострої фази захворювання.

Точна причина післягострого COVID-19 наразі невідома, і потрібно докласти значних зусиль, щоб розкрити ці патогенетичні механізми.

Слід зазначити, що між COVID-19 і ССЗ існує двосторонній зв'язок. Пацієнти із ССЗ мають підвищений ризик тяжкого COVID-19 та смерті. З іншого боку, набряк міокарда, фіброз та пов'язані з ним ускладнення спостерігаються у пацієнтів, які одужують після COVID-19. Дані досліджень свідчать про те, що ураження серця наявні приблизно у 80% хворих, та тривале запалення міокарда зберігається у 60% випадків із середнім інтервалом часу 71 день після діагнозу COVID-19, навіть у безсимптомних пацієнтів.

В одному дослідженні 45-денний кумулятивний ризик венозної тромбоемболії після виписки становив 0,2%. В іншій когорті повідомлялося, що показник цього клінічного стану після виписки був 4,8 на 1000 і несуттєво відрізнявся від венозної тромбоемболії, пов'язаної з іншими гострими захворюваннями. Сукупна частота тромбозів (як-то ТЕЛА, внутрішньосерцевий тромб та ішемічний інсульт) протягом 30 днів склала 2,5%. Ризик розвитку тромботичних подій у пост-COVID-19-періоді може корелювати із тривалістю і тяжкістю гіперзапалення. На жаль, брак даних щодо тривалості гіперзапального стану після гострої фази не дозволяє відповісти на запитання, чи необхідна довгострокова тромбопрофілактика.

Незважаючи на масив даних, що з'являються щодня, SARS-CoV-2 залишається інфекцією з невизначеними епідеміологією та патофізіологією процесу захворювання. У міру вивчення хвороби зростає розуміння, що COVID-19 – це макро- та мікросудинна хвороба, і серцево-судинна система виступає однією з мішеней ураження.

Підготувала Ольга Загора

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

Ведення пацієнтів із ревматологічними автоімунними, запальними та метаболічними захворюваннями кісток на тлі COVID-19

Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE) торік розробив короткі рекомендації щодо ведення осіб із ревматологічними автоімунними, запальними та метаболічними захворюваннями кісток на тлі інфекції COVID-19. У березні 2021 р. документ було доповнено положеннями настанови Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS) із ревматології для пацієнтів під час пандемії коронавірусу. Рекомендації створено на основі ретельного розгляду наявних доказів, національних та міжнародних настанов, клінічних суджень фахівців із досвідом ведення хворих з огляду на пандемію COVID-19. Документ покликаний забезпечити максимальну безпеку пацієнтам та медичному персоналу, допомогти лікарям при прийнятті рішень щодо оптимальної терапії, містить поради із захисту та самоізоляції, а також рекомендації з організації медичної допомоги на основі поширеності COVID-19. Спеціалісти мають будувати клінічні судження, ґрунтуючись на власному досвіді, індивідуальних особливостях, потребах та уподобаннях хворих. Пропонуємо до вашої уваги короткий виклад поточних рекомендацій.

КОМУНІКАЦІЯ З ПАЦІЄНТАМИ ТА МІНІМІЗАЦІЯ РИЗИКУ

Необхідна регулярна комунікація з пацієнтами для підтримання їхнього психологічного стану, зменшення занепокоєння та страху, які вони можуть відчувати із приводу COVID-19. При цьому слід звести до мінімуму безпосереднє контактування із хворими: скоротити кількість візитів до лікаря, спілкуватися за допомогою телефону або відеозв'язку, текстового повідомлення чи електронної пошти. Також пацієнтам слід мінімізувати купівлю ліків в аптеках, приміром шляхом користування службами доставки. За можливості доцільно збільшити доступ до забору зразків крові на рівні громади.

У разі виникнення будь-яких питань із приводу ревматологічних препаратів або погіршення стану пацієнтам слід рекомендувати звертатися до лікаря-ревматолога (або, якщо неможливо зв'язатися, до служби первинної медичної допомоги). Особам із ревматологічними автоімунними, запальними захворюваннями та метаболічними розладами кісткової тканини, які обов'язково мають відвідувати медичні установи, слід наполегливо радити дотримуватися соціальної дистанції та запобіжних заходів як надзвичайно вразливим групам хворих щодо інфікування COVID-19.

ПАЦІЄНТИ БЕЗ ПІДТВЕРДЖЕНОГО COVID-19

Якщо пацієнти мають відвідувати ревматологічне відділення, слід рекомендувати їм, за можливості, приходити до лікарні без члена сім'ї або опікуна та користуватися власним транспортом, щоб знизити ризик зараження або поширення інфекції COVID-19. Дітей має супроводжувати лише хтось один із батьків чи опікун. Варто мінімізувати ймовірність інфікування пацієнтів шляхом заохочення не приїжджати раніше призначеного часу та надсилання SMS-повідомлень, коли лікар готовий їх прийняти, щоб хворі могли зачекати на вулиці або в автіві. Також необхідно забезпечити для таких пацієнтів «зелений коридор» через лікарню до відділення та скоротити, а в ідеалі – виключити час, який вони проводять у місцях очікування. Під час перебування у клініці хворим слід оперативно надати медичну допомогу / провести консультацію та швидко призначити лікування.

ПАЦІЄНТИ ІЗ ПІДОЗРЮВАНИМ АБО ПІДТВЕРДЖЕНИМ COVID-19

Слід мати на увазі, що у хворих, які отримують імуносупресанти, інколи зустрічаються атипичні прояви COVID-19. Наприклад, в осіб, які приймають преднізолон, лихоманка може не розвиватися, а в тих, хто лікується інгібіторами інтерлейкіну 6, імовірна відсутність підвищення рівня С-реактивного білка. Якщо у пацієнта, в якого раніше не було підтверджено COVID-19 або підозрюється наявність інфекції, при зверненні до лікаря мають місце відповідні симптоми, потрібно дотримуватися рекомендацій щодо виявлення та первинного клінічного ведення можливих випадків. Вони включають також інформацію про тестування та ізоляцію хворих.

Ведення пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим COVID-19 слід здійснювати з огляду на відповідні настанови щодо профілактики та контролю інфекції на локальному рівні. Вони також містять рекомендації щодо переведення/транспортування пацієнтів та терапевтичні варіанти для амбулаторних хворих.

Для всіх пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим COVID-19 рекомендовано:

- продовжувати терапію гідроксихлорохіном та сульфасалазином;
- уникати раптового припинення застосування преднізолону;
- робити ін'єкції кортикостероїдів лише пацієнтам зі значною активністю захворювання і за відсутності альтернативних варіантів;
- мати на увазі, що у деяких осіб із ревматичними патологіями та підтвердженим COVID-19, які тривалий час отримують кортикостероїди, наявний ризик надниркового кризу, та, відповідно, потрібне використання кортикостероїдів у вищій дозі.

Дорослі пацієнти мають тимчасово припинити застосовувати інші протиревматичні хворобомодифікувальні препарати, інгібітори янус-кінази та біологічну терапію і звернутися до ревматолога для уточнення лікування. Залежно від періоду напіввиведення деяких ліків, імуносупресія може тривати деякий час після припинення терапії.

Для отримання детальнішої інформації слід ознайомитися з інструкціями для медичного застосування окремих препаратів. Якщо у пацієнта діагностовано COVID-19, і його не було ізольовано до відвідування лікаря або госпіталізації, потрібно дотримуватися рекомендацій для медичних працівників на локальному рівні.

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ

Необхідно окремо обговорити з кожним пацієнтом переваги терапії порівняно з ризиком інфікування COVID-19. Клініцист має вирішити, чи потрібні зміни в лікуванні (якщо так – які саме) під час пандемії, зокрема щодо дозування, способу введення та механізму дії лікарських засобів. Варто заохочувати спільне прийняття рішень лікарем та пацієнтом стосовно оптимальної терапії. При цьому клініцист має враховувати доступність медичних ресурсів та препаратів для хворих. Якщо пацієнти отримують або збираються отримувати імуносупресивне лікування, їм слід дотримуватися рекомендацій щодо вакцинації проти COVID-19.

Клінічне рішення на основі ризику

При прийнятті рішення щодо ініціювання лікування препаратом, який впливає на імунну відповідь, слід обговорити ризики та переваги із хворим або його батьками/опікунами. Необхідно враховувати наступні моменти у контексті COVID-19:

- чи щеплені пацієнти від COVID-19;
- стан пацієнтів (слід зважати на те, що в окремих хворих можуть бути наявні додаткові фактори ризику, через які їх слід віднести до групи вищого ризику);
- яка терапія застосовується; використання імуносупресантів може бути важливішим для визначення ризику, ніж основний стан хворого;
- будь-які додаткові фактори ризику: застосування препаратів у високих дозах, лікування декількома імуносупресантами, захворювання в активній фазі;

• супутні патології або ускладнення, наприклад інтерстиціальне захворювання легень, як-то легеневий фіброз, легенева гіпертензія, слабкість дихальних м'язів, астма, хронічне обструктивне захворювання легень, хвороби серця, гломерулонефрит або порушення функції нирок, нейтропенія, патологія печінки, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця або гіпертензія;

- вагітність;
- літній вік (після 70 років).

Доцільно враховувати той факт, що в осіб з автоімунними захворюваннями сполучної тканини або васкулітом можуть бути наявні такі ускладнення, як слабкість дихальних м'язів, інтерстиціальне захворювання легень, легенева гіпертензія або хвороба серця, що може підвищити ризики, пов'язані з COVID-19. Клінічні стани, асоційовані з потенційно вищим ризиком порівняно із загальною популяцією, наведені у таблиці 1.

Табл. 1. Клінічні стани, асоційовані з потенційно вищим ризиком порівняно із загальною популяцією	
Клінічні стани	Класифікація ризику
Системний червоний вовчак	Від середнього до дуже високого
Системна склеродермія	Від середнього до дуже високого
Міозит, поліміозит, дерматомиозит, антисинтетазний синдром	Від середнього до дуже високого
Первинний синдром Шегрена	Середній або високий
Синдром перекриття при ЗСТ	Середній або високий
Інтерстиціальне захворювання легень, асоційоване із ЗСТ або РА	Високий або дуже високий
Легенева гіпертензія, асоційована із ЗСТ або РА	Високий або дуже високий
Рецидивний поліхондрит	Від середнього до дуже високого
ANCA, ГПА, ЕГПА або мікроскопічний поліангіїт	Від середнього до дуже високого
Аортит	Від середнього до дуже високого
Артеріїт Такаю	Від середнього до дуже високого
ГКА або скроневиїт артеріїт	Від середнього до дуже високого
Хвороба Бехчета	Від середнього до дуже високого
Вузликовий поліартеріїт	Від середнього до дуже високого
Васкуліт	Від середнього до дуже високого
Хвороба Стілла у дорослих	Від середнього до дуже високого
Автозапальні синдроми	Від середнього до дуже високого
IgG4-асоційоване захворювання	Від середнього до дуже високого
РА	Середній або високий
Псоріатичний артрит	Середній або високий
Анкілозівний спондиліт чи аксіальний спондилоартрит	Середній або високий
ЮІА	Середній або високий
Ревматична поліміалгія	Середній
Тяжка форма недосконалого остеогенезу (типи 3 і 4)*	Високий або дуже високий
Прогресувальна осифікувальна фібродисплазія	Високий або дуже високий
Тяжкий кіфоз або сколіоз через рідкісні захворювання кісток**	Високий або дуже високий
Примітки: ЗСТ – захворювання сполучної тканини, РА – ревматоїдний артрит, ANCA – васкуліт, асоційований з антинейтрофілії цитоплазматичними антитілами, ГПА – гранулематоз із поліангіїтом, ЕГПА – еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом, ГКА – гігантоклітинний артеріїт, IgG4 – імуноглобулін, ЮІА – ювенільний ідіопатичний артрит. * Якщо має місце обмеження рухливості або деформація стінки грудної клітки чи зменшення життєвої ємності легень; ** наприклад, гіпофосфатазія, недосконалий остеогенез 1-го типу, синдром Хайду-Чейні.	

Імуносупресанти й методи підтримувальної терапії, пов'язані з потенційним підвищенням ризику для пацієнта, представлені у таблиці 2.

Застосування лікарських засобів

Нестероїдні протизапальні препарати. Пацієнтам, які застосовують нестероїдні протизапальні препарати із приводу хронічного стану, як-то ревматоїдний артрит, лікування не рекомендовано припиняти.

Кортикостероїди. Хворі на преднізолоні не мають раптово припиняти терапію. Перевагу слід віддавати пероральним кортикостероїдам. Внутрішньовенне (в/в) або внутрішньом'язове застосування кортикостероїдів (наприклад, метилпреднізолону) доцільне тоді, коли користь перевищує ризик. Детальніші рекомендації щодо використання кортикостероїдів представлені у настанові Британського товариства ревматологів (BSR).

Табл. 2. Імуносупресанти та методи підтримувальної терапії, пов'язані з потенційним підвищенням ризику для пацієнта	
Препарат або метод	Класифікація ризику
Преднізолон: ≥ 10 мг/добу (або еквівалент) протягом більш ніж 4 тижнів + 1 інший імуносупресант	Від високого до дуже високого
Преднізолон: ≥ 20 мг/добу (або еквівалент) протягом більш ніж 4 тижнів (0,5 мг/кг у дітей із вагою < 40 кг)	Дуже високий
Преднізолон: 10-19 мг/добу (або еквівалент) протягом 4 тижнів у режимі монотерапії	Високий
Азатіоприн	Від середнього до високого
Циклоспорин	Від середнього до високого
Циклофосамід	Дуже високий
Гідроксихлорохін	Низький
Лефлуномід	Від середнього до високого
Метотрексат	Від середнього до високого
Мофетил мікофенолат	Від середнього до високого
Сиролімус	Від середнього до високого
Сульфасалазин	Низький
Такролімус	Від середнього до високого
Абатацепт	Високий
Адаліумаб	Від середнього до високого
Анакінра	Середній
Апреміласт	Низький
Беліумаб	Високий
Етанерцепт	Від середнього до високого
Цертолізумаб пегол	Від середнього до високого
Голіумаб	Від середнього до високого
Інфліксимаб	Від середнього до високого
Іксекізумаб	Від середнього до високого
Ритуксимаб	Високий
Саріліумаб	Від середнього до високого
Секукіумаб	Від середнього до високого
Тоцілізумаб	Від середнього до високого
Уstekіумаб	Від середнього до високого
Барицитиніб	Середній
Тофацитиніб	Середній
Упацитиніб	Середній
Аферез	Дуже високий
Трансплантація стовбурових клітин	Дуже високий

Біологічна терапія. Важливо оцінити, чи можливо перевести пацієнтів, які отримують препарати у в/в формі, на ті самі ліки для підшкірного введення. Якщо такої нагоди немає, слід обговорити із хворим альтернативну терапію лікарськими засобами для підшкірного застосування. Необхідно визначити, чи можливо зменшити підтримувальне лікування ритуксимабом до 1 введення або подовжити час між терапевтичними курсами. Крім того, в осіб зі стабільним захворюванням доцільно оцінити, чи є імовірність припинити підтримувальну терапію ритуксимабом або перейти на альтернативний імуносупресант. Перш ніж приймати рішення, клініцист має обговорити з пацієнтом можливі клінічні результати різних варіантів лікування.

Імуноглобуліни. Потрібно оцінити, чи можливе зниження частоти в/в введення імуноглобулінів у пацієнтів, які користуються службами із денного догляду.

Бісфосфонати та деносумаб. Не рекомендовано відстрочувати лікування деносумабом. Терапію золедронатом можна відкласти на строк до шести місяців.

Препарати для лікування дигітальної виразкової хвороби. Необхідно переконатися, що пацієнти, які застосовують простагландини в/в (наприклад, ілопрост, епопростенол), отримують силденафіл у максимальній дозі. Варто оцінити, чи можна перевести таких хворих на бозентан.

Фармакологічний моніторинг

Для кожного конкретного хворого важливо визначити, чи безпечно збільшувати часові інтервали між аналізами крові для фармакологічного моніторингу. Пацієнти, які починають приймати новий протиревматичний хворобомодифікувальний препарат, мають дотримуватися рекомендацій щодо моніторингу показників крові. За відсутності такої можливості їм варто звернутися до відповідного спеціаліста по консультацію.

Модифікація терапевтичних заходів

Лікарі мають радити пацієнтам із ревматологічними автоімунними, запальними захворюваннями та метаболічними розладами кісткової тканини, що визначені як група дуже високого ризику стосовно ураження COVID-19, дотримуватися запобіжних заходів, самоізоляції та соціальної дистанції відповідно до рекомендацій на локальному рівні. Рішення щодо внесення змін до медичних послуг, зокрема, зупиняти чи продовжувати їх надання, слід приймати на організаційному рівні в міру загострення ситуації. Рекомендовано продовжувати забезпечення основними медичними послугами, як-то консультації ревматолога (із приводу ревматологічних патологій, захворювань сполучної тканини та метаболічного захворювання кісток); парентеральне введення ліків у денному стаціонарі; аналізи крові для фармакологічного моніторингу; виклик лікаря додому для термінового огляду пацієнта; надання нових ін'єкційних методів лікування та підтримка хворих.

Доцільно проводити онлайн-наради із залученням ревматологів та мультидисциплінарних команд для обговорення лікування складних клінічних випадків, необхідності застосування дороговартісних ліків тощо. Також варто налагодити телефонний зв'язок між фахівцями-ревматологами, медичними працівниками, які володіють відповідними навичками / знаннями, та персоналом первинної медико-санітарної допомоги для надання професійних консультацій щодо пацієнтів.

Лікарі мають розмежовувати невідкладні та екстрені ситуації в осіб із захворюваннями опорно-рухового апарату, що потребують підвищеної уваги, ургентного лікування й термінового направлення для надання вторинної медичної допомоги. Пріоритетною для реабілітації є когорта пацієнтів, які мають перелом або нещодавно перенесли планову операцію, а також хворі зі складними потребами.

Для отримання вторинної медичної допомоги направляються амбулаторні пацієнти із підозрою на запальний артрит, автоімунні захворювання сполучної тканини та васкуліт (включно з гігантоклітинним артеріїтом); якщо хворий не потребує консультації за допомогою телефону чи онлайн-зв'язку, його викликають на прийом до лікаря.

У разі необхідності подальшого нагляду за пацієнтом (наприклад, при поточних та нових загостреннях, для корегування лікування), слід розглянути можливість проведення телефонних або віртуальних консультацій із візитом до лікаря у майбутньому за потреби.

Необхідно визначити пріоритетних хворих для поступлення до денного стаціонара з огляду на їхній стан (наприклад, у разі нових або постійних загострень, рецидивів, потреби у внутрішньовенному індукційному лікуванні).

Дії працівників у галузі охорони здоров'я

Медичні працівники, що беруть участь у консультуванні, оцінці та догляді за пацієнтами, в яких підозрюється чи підтверджено COVID-19, повинні дотримуватися рекомендацій на локальному рівні щодо профілактики та боротьби з інфекцією. Зокрема, вони містять інформацію про використання засобів індивідуального захисту, включно зі вказівками щодо надягання та зняття.

Якщо лікар перебуває на самоізоляції, він має надалі проводити телефонні або відео-консультації з пацієнтами та відвідувати віртуальні зустрічі мультидисциплінарних команд, виявляти хворих, в яких є можливими дистанційний нагляд і лікування, а також тих, хто потребує підтримки тощо. Необхідний регулярний зв'язок із медичним персоналом для контролю та підтримки їхнього психічного благополуччя.

*Підготувала **Олена Коробка***

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.nice.org.uk*

Менеджмент пацієнтів з ювенільним системним склерозом

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

ДІАГНОСТИКА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ТЕРАПІЯ

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

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

У настанові Європейської протиревматичної ліги (EULAR) для застосування у дорослих пацієнтів рекомендований МТТ при пошкодженнях шкіри, пов'язаних зі склеродермією (Panigada et al., 2009). На жаль, бракує доказів щодо його ефективності при лікуванні уражень шкіри або інших органів на тлі ЮСС.

Однак МТТ у низьких дозах (15 мг/м² на тиждень) широко використовується при ювенільній локалізованій склеродермії та інших захворюваннях сполучної тканини у дітей і має сприятливий профіль безпеки (Hashkes et al., 2014). Отже, досвід експертів свідчить про доцільність раннього призначення МТТ в осіб ЮСС, особливо за наявності ураженням шкіри, суглобів, судин та/або шлунково-кишкового тракту.

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

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

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

Ураження судин, що нерідко супроводжує системний склероз у дорослих та дітей, переважно проявляється як СР та виразки на пальцях. Також описані випадки легеневої гіпертензії, хоча при ЮСС вони менш поширені (Martini et al., 2006). Судинорозширювальні засоби часто призначають у дорослій популяції хворих, у педіатричній – дещо рідше, зокрема для лікування вазоспастичних реакцій у кінцівках (Kowal-Bielecka et al., 2009). Найбільш широко використовуваними судинорозширювальними ліками є блокатори кальцієвих каналів, зокрема ніфедипін. Як альтернативу призначають інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, такі як силденафіл.

Експерти припускають, що ілопрост – аналог природного простагліну, можна застосовувати для лікування тяжкого рефрактерного СР або виразок на пальцях (Zulian et al., 2003; Shouval et al., 2008). В осіб із ЮСС та пальцевими виразками, резистентними до блокаторів кальцієвих каналів та простаноїдів, або у випадку легеневої гіпертензії II ст. за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), слід розглянути можливість застосування бозентану (Garcia de la Pena-Lefebvre et al., 2007).

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

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

Ретельний відбір пацієнтів для проведення процедури має важливе значення. Нині наявні дані щодо застосування HSCT у дорослих та педіатричній популяціях хворих на аутоімунні патології.

Табл. 1. Рекомендації щодо оцінки пацієнтів з ЮОС

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

Табл. 2. Рекомендації щодо терапії пацієнтів з ЮОС

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

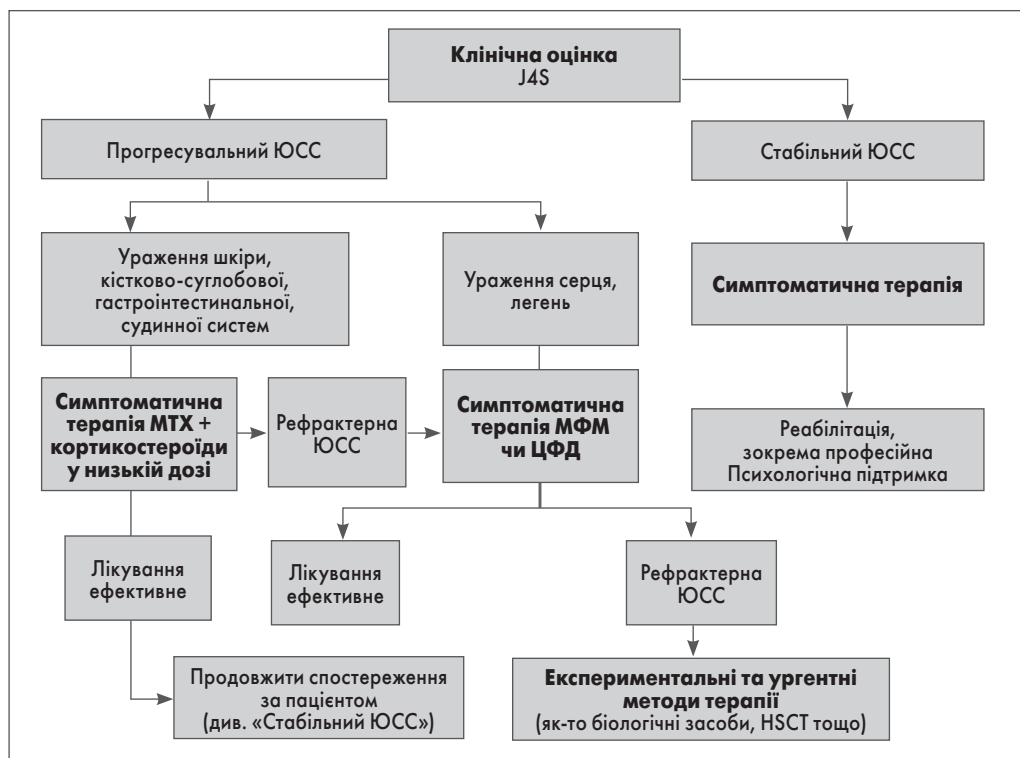


Рисунок. Блок-схема лікування пацієнтів з ЮОС залежно від тяжкості захворювання

Однак відсутність консенсусу щодо техніки трансплантації, високий ризик пов'язаних із нею захворюваності та смертності свідчать про необхідність проведення подальших досліджень для оцінки ефективності й безпеки HSCT у дітей (Farge et al., 2010; Sullivan et al., 2018). Рівні доказовості, ступені рекомендацій та відсоток узгодженості між експертами щодо діагностики й терапії пацієнтів з ЮОС узагальнені у таблицях 1 та 2. Блок-схему лікування пацієнтів з ЮОС наведено на рисунку.

ВИСНОВКИ

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

Підготувала **Олена Коробка**

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

Рекомендації з репродуктивного здоров'я в осіб із ревматичними патологіями та захворюваннями опорно-рухового апарату

Торік Американська колегія ревматологів (ACR) розробила рекомендації з репродуктивного здоров'я в осіб із ревматичними патологіями та захворюваннями опорно-рухового апарату (ОРА), в якому піднімаються питання контрацепції, допоміжних репродуктивних технологій (ART), збереження фертильності при застосуванні гонадотоксичного лікування, використання замісної гормональної терапії (ЗГТ), ведення вагітності, а також призначення оптимальних ліків у цій когорті пацієнтів. Настанова покликана допомогти клініцистам і хворим при прийнятті спільних рішень щодо питань, пов'язаних із репродуктивним здоров'ям, з огляду на їхні індивідуальні особливості, вподобання та супутні захворювання. Документ базується на систематичному огляді наявних наукових даних у зазначеній популяції хворих й оцінці якості доказів із метою визначення остаточних рекомендацій та їх сили (настійно/умовно рекомендовано та настійно/умовно не рекомендовано). Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даних рекомендацій.

Вагітність у жінок із ревматичними патологіями та захворюваннями ОРА може призвести до серйозних несприятливих наслідків для матері та плода. Відповідно, слід обговорювати та заохочувати використання засобів контрацепції на основі індивідуальних особливостей пацієнтки з акцентом на безпеку та ефективність. Оскільки ризик ускладнень вагітності залежить від діагнозу, активності й тяжкості захворювання, приймання ліків та наявності антитіл до цитоплазматичних антигенів анти-Ro/SSA, анти-La/SSB та антифосфоліпідів (aPL), оцінка цих факторів до настання вагітності має вирішальне значення для її належного ведення, терапії та сприятливих результатів. Загалом можливість завагітніти може становити проблему для деяких хворих, тому мінімізація ризику розвитку завчасної гонадної недостатності є важливою.

У жінок із ревматичними патологіями та захворюваннями ОРА під час вагітності важко уникати призначення фармакотерапії. Не всі ліки безпечні для використання чоловіками та жінками перед зачаттям або під час вагітності та годування грудьми, але неконтрольоване системне запальне захворювання саме по собі пов'язане з несприятливими наслідками вагітності (Smith et al., 2019; Bharti et al., 2015). Крім того, у пацієнток має місце підвищений ризик загострення захворювання після пологів (Barrett et al., 1999). Проте Американська академія педіатрії (AAP) рекомендує грудне вигодовування принаймні впродовж шести місяців. У багатьох випадках безпека медикаментів є невизначеною, оскільки більшість даних отримані з повідомлень про поодинокі випадки, невеликих серій випадків та обсерваційних досліджень. Тож визначення належних скринінгу й лікування для жінок із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА є складним завданням для клініцистів.

МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ

Особи з ревматичними патологіями чи захворюваннями ОРА зазвичай недостатньою мірою використовують ефективну контрацепцію (Schwarz, Manzi, 2008; Yazdany et al., 2011).

Найважливішою причиною її застосування у даній популяції пацієнток є уникнення ризиків незапланованої вагітності, що включає підвищення активності захворювання та, відповідно, зниження дітородної функції, несприятливі результати вагітності (як-то втрата вагітності, тяжкі передчасні пологи, затримка розвитку плода), тератогенез тощо.

Ревматологи, які лікують жінок репродуктивного віку з ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА, мають обговорювати з ними методи контрацепції та планування вагітності при першому або ранньому візиті та періодично після цього, а також завжди при ініціюванні лікування препаратами з тератогенними властивостями. Консультування щодо контрацепції повинно включати питання ефективності та безпеки з урахуванням індивідуальних особливостей та уподобань пацієнток.

На рисунку 1 описано алгоритм прийняття клінічних рішень із приводу контрацепції, а в таблиці 1 наведено дані стосовно їх ефективності та надано коментарі щодо доступних протизаплідних засобів.

У жінок у фертильному періоді з ревматичними патологіями чи захворюваннями ОРА, в яких немає системного червоного вовчака (СЧВ), або ж у них негативний тест на антифосфоліпідні антитіла (aPL), ACR настійно рекомендує використовувати ефективні контрацептиви, як-то гормональні протизаплідні препарати чи внутрішньоматкові спіралі (ВМС), порівняно з менш ефективними або їх відсутністю. Зокрема, умовно рекомендованими є високоефективні ВМС або прогестинові імпланти (зворотні протизаплідні засоби тривалої дії), оскільки вони мають найнижчий відсоток невдач. Окрім того, настійно рекомендовано обговорювати питання застосування екстреної контрацепції з усіма хворими, включно на СЧВ або позитивних до aPL, адже пов'язані з нею ризики є нижчими порівняно з такими при незапланованій вагітності.

У пацієнток із СЧВ зі стабільним або низькоактивним захворюванням, які не є позитивними до aPL, також настійно рекомендовано використовувати ефективні гормональні протизаплідні засоби чи ВМС та умовно рекомендовано – високоефективні ВМС або прогестинові імпланти завдяки найнижчому відсотку невдач. Однак у хворих на СЧВ умовно не рекомендовано застосовувати трансдермальну естроген-прогестинову терапію.

ACR настійно рекомендує віддавати перевагу прогестиновим або внутрішньоматковим протизаплідним засобам, а не комбінованим оральним естроген-прогестиновим контрацептивам (КОК) хворим на СЧВ із помірною або високою активністю захворювання, включно з нефритом. Це пов'язано з тим, що ефект естрогеновмісних контрацептивів достеменно не вивчали у даній популяції пацієнтів. На додачу, жінкам із позитивним тестом на aPL настійно не рекомендовано застосовувати КОК, оскільки естроген підвищує ризик розвитку тромбоемболії.

Однак цій групі хворих настійно рекомендовані ВМС, що містять левоноргестрел чи мідь, або ж таблетки лише із прогестином. Також жінкам, позитивним до aPL, не рекомендоване використання депо-медроксипрогестерону ацетату (ДМПА) через побоювання щодо тромбогенності. Оскільки ВМС є найефективнішими засобами контрацепції, ВМС, що містять мідь або прогестин, настійно рекомендовані пацієнткам із ревматичними патологіями чи захворюваннями ОРА, які отримують імуносупресивну терапію, незважаючи на гіпотетичний ризик інфікування.

Окрім того, жінкам із ревматичними патологіями або хворобами ОРА, які мають підвищений ризик розвитку остеопорозу внаслідок приймання глюкокортикоїдів (ГК) або основного захворювання, умовно не рекомендовано використовувати ДМПА як довгостроковий контрацептив. Адже, за наявними даними, мінеральна щільність кісткової тканини знижується до 7,5% протягом двох років застосування серед здорового населення (Clark et al., 2006).

Жінкам із ревматичними патологіями чи хворобами ОРА, які приймають мікофенолату мофетил / мікофенолову кислоту (МФК), АСР умовно рекомендує застосовувати ВМС або два інші методи контрацепції разом. Це пов'язано з тим, що МФК може знижувати рівень естрогену та прогестерону в сироватці крові, що призводить до зниження ефективності оральних контрацептивів.

ДОПОМІЖНІ РЕПРОДУКТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ

Хоча фертильність у жінок із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА (які не отримували лікування циклофосфамідом) є зазвичай нормальною, з віком вона зменшується, і деяким пацієнткам може знадобитися використання ART. Методи ART включають стимуляцію яєчників, яка підвищує рівень естрогену, штучне запліднення та перенесення ембріонів. Цикли стимуляції яєчників при штучному заплідненні зазвичай потребують агресивнішої стимуляції, ніж при внутрішньоматковій інсемінації. Вони передбачають хірургічне вилучення ооцитів та штучне запліднення із подальшим перенесенням ембріонів. При перенесенні заморожених ембріонів у стимуляції яєчників зазвичай немає необхідності.

Жінок, які здійснюють стимуляцію яєчників, обов'язково необхідно обстежити у відповідного спеціаліста. Пацієнтки, що страждають на антифосфоліпідний синдром (АФС), тромботичне чи інше захворювання, повинні отримати клінічний висновок ревматолога.

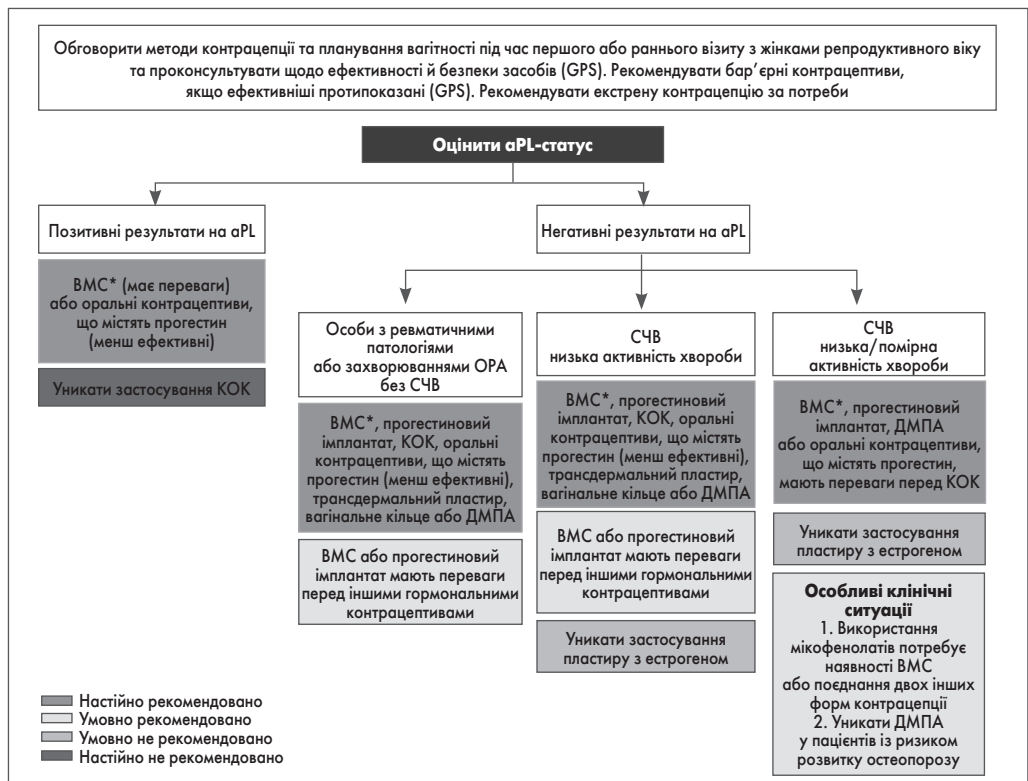


Рис. 1. Рекомендації щодо використання засобів контрацепції у жінок із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА

Примітки: aPL (стійкі антикардіоліпінові антитіла чи антитіла до $\beta 2$ -глікопротеїну 1 із помірним чи високим титром або стійкі позитивні вочакові антикоагулянти); ВМС, що містить мідь або прогестин.

* Рекомендації щодо застосування ВМС включають жінок, які отримують імуносупресивну терапію.

Він своєю чергою має проконсультуватися з фахівцем із репродуктивної ендокринології та безпліддя щодо корегування протоколу стимуляції яєчників, щоб мінімізувати ризик для хворої.

ACR настійно рекомендує продовжувати ART за потреби жінкам із неускладненими ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА, які лікуються препаратами, що показані при вагітності, чия хвороба є стабільною/неактивною, а також котрі мають негативний результат на aPL. Проте за помірної або сильної активності хвороби проведення процедур ART настійно рекомендовано відкласти. Ця рекомендація ґрунтується на екстрапольованих доказах того, що активність ревматичних патологій або захворювань ОРА збільшує ризики ускладнень під час вагітності.

Окрім того, умовно не рекомендовано здійснювати емпіричне підвищення дози преднізону під час проведення ART у пацієток із СЧВ. Натомість слід ретельно спостерігати за хворими та лікувати загострення патології у разі його виникнення. При плануванні вагітності субфертильним пацієнткам із ревматичними патологіями чи захворюваннями ОРА, що є стабільними/неактивними, або ж вони є безсимптомно позитивними до aPL, мають акушерський або лікований тромботичний АФС, умовно рекомендовано ART із антикоагулянтною терапією. На додачу, профілактичну антикоагуляцію гепарином, зокрема низькомолекулярним (НМГ), умовно рекомендовано безсимптомним aPL-позитивним хворим під час проведення процедур ART (Orquevaux et al., 2017; Guballa et al., 2000).

Табл. 1. Безпека та ефективність різних методів контрацепції у жінок із ревматичними патологіями та захворюваннями ОРА

Методи	Безпека	1-річний показник невдач, %*
Високоєфективні (зворотні протизаплідні засоби тривалої дії) ВМС, що містять мідь ВМС, що містять прогестин Прогестиновий імплант	Безпечний для всіх пацієток; може посилити менструальну кровотечу Безпечний для всіх хворих; може зменшити менструальну кровотечу Обмежені дані, але, ймовірно, безпечний для всіх пацієток	<1 <1 <1
Ефективні Оральні контрацептиви, що містять прогестин (щодня) ДМПА (внутрішньом'язово кожні 12 тижнів) КОК (щодня) Трансдермальний пластир (щотижня) Вагінальне кільце (щомісяця)	Безпечні для всіх пацієток; вищий ризик проривної кровотечі, ніж при застосуванні КОК; для ефективності слід приймати в один і той же час щодня Безпечний для більшості хворих; винятки: жінки, позитивні до aPL, із високим ризиком розвитку остеопорозу Безпечні для більшості пацієток; винятки: жінки, позитивні до aPL, дуже активний СЧВ Безпечний для більшості хворих; винятки: жінки, позитивні до aPL, СЧВ; рівень сироваткового естрогену вищий, ніж в оральних контрацептивах або вагінальному кільці Безпечне для більшості пацієток; винятки: жінки, позитивні до aPL, дуже активний СЧВ	5-8 3 5-8 5-8 5-8
Менш ефективні Діафрагма Презерватив Методи визначення здатності до зачаття** Сперміцид	Безпечна для всіх пацієток Безпечний для всіх хворих; єдина форма для запобігання розвитку інфекцій, що передаються статевим шляхом Безпечні для всіх пацієток; обмежена ефективність, особливо у разі нерегулярних менструацій Безпечний для всіх хворих; використовувати із презервативами або діафрагмою для підвищення ефективності	12 18 24 28
Примітки: * Відсоток жінок, які завагітніють протягом першого року звичайного використання; ** методи, основані на строках менструального циклу.		

Також ACR настійно рекомендує профілактичне антикоагулянтне лікування гепарином або НМГ у жінок з акушерським АФС, а терапевтичну антикоагуляцію – із тромботичним АФС під час ART.

У лікованих пацієнток у стабільному стані, коли метою стимуляції яєчників є вилучення ооцитів для кріоконсервації яйцеклітин чи ембріонів, настійно рекомендовано продовжувати необхідну імуносупресивну та/або біологічну терапію (уникаючи застосування циклофосфаміду, який безпосередньо впливає на дозрівання фолікулів).

На рисунку 2 описаний алгоритм прийняття клінічних рішень щодо призначення ART.

ЗБЕРЕЖЕННЯ ФЕРТИЛЬНОСТІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЦИКЛОФОСФАМІДУ

Хоча наразі циклофосфамід застосовують рідше, ніж раніше, завдяки доступності альтернативних методів лікування, він залишається основою терапії тяжких або небезпечних для життя ревматичних патологій та захворювань ОРА. Недостатність яєчників є потенційним довгостроковим ускладненням щомісячної внутрішньовенної (в/в) терапії циклофосфамідом. Доцільно розглянути застосування гормональної терапії під час курсу циклофосфаміду для зниження ризику недостатності яєчників. Для запобігання розвитку первинної недостатності яєчників у цій популяції пацієнток у пременопаузі, які щомісячно отримують в циклофосфамід в/в, ACR умовно рекомендує використання щомісячного супутнього лікування агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону.

У чоловіків із ревматичними патологіями або хворобами ОРА, які отримують циклофосфамід, умовно рекомендовано уникати супутнього використання тестостерону. Таке лікування знижує фертильність у пацієнтів, які перебувають на хіміотерапії з приводу злоякісного новоутворення.

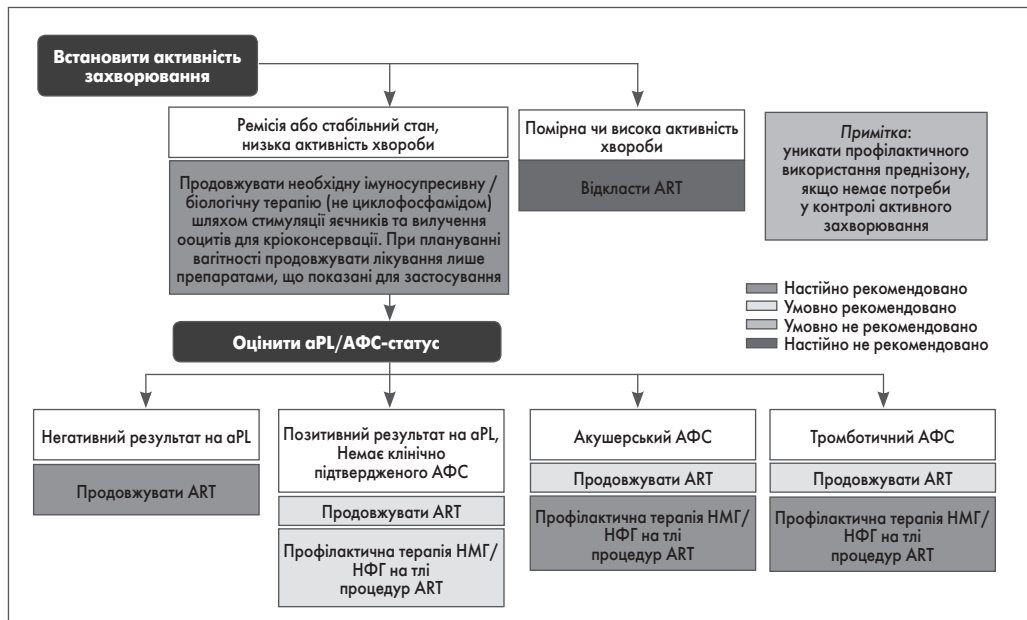


Рис. 2. Рекомендації щодо застосування ART у жінок із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА

Примітки: aPL (стійкі антикардіоліпінові антитіла чи антитіла до $\beta 2$ -глікопротеїну 1 із помірним чи високим титром або стійкі позитивні вовчакові антикоагулянти); АФС: акушерський – пацієнтки, які відповідають лабораторним критеріям АФС, мають стійкі ускладнення вагітності у минулому (≥ 3 послідовних втрат до 10 тижнів вагітності, втрата плода на 10-му тижні чи пізніше, пологи на < 34 -му тижні через преєклампсію, затримка внутрішньоутробного розвитку або дистрес плода) та не мають тромбозів в анамнезі; тромботичний – хворі, які відповідають лабораторним критеріям АФС і мають тромботичні події в анамнезі (артеріальні чи венозні) незалежно від наявності акушерських ускладнень; НФГ – нефракціонований гепарин.

Оскільки криоконсервація сперми до початку лікування зберігає здатність чоловіка зачати здорову дитину, цей метод настійно рекомендований у хворих, які отримують циклофосфамід.

МЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ПЕРІОД У ЖІНОК ТА ЗАМІСНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Відповідно до сучасних рекомендацій, у здорових жінок у постменопаузі пропонується використовувати препарати ЗГТ у найменшій дозі, яка полегшує симптоми протягом мінімально необхідного часу. Дані досліджень довгострокової ЗГТ показують, що ризик, зокрема розвитку інсульту та раку молочної залози, перевищує користь (Beral, 2003). Ризики ЗГТ залежать від типу, дози, способу введення, тривалості застосування та часу початку лікування. Співвідношення користі й ризику є найбільш сприятливим при тяжких вазомоторних симптомах у жінок віком ≤ 60 років або впродовж 10 років від початку менопаузи.

ACR настійно рекомендує застосовувати ЗГТ у жінок у постменопаузі, що страждають на ревматичні патології або захворювання ОРА без СЧВ чи позитивного результату на aPL, які мають тяжкі вазомоторні симптоми, не мають протипоказань та бажають отримувати ЗГТ. У хворих на СЧВ, не позитивних до aPL, але з виразними вазомоторними симптомами та без протипоказань умовно рекомендовано використовувати ЗГТ. Жінкам із безсимптомними aPL умовно не рекомендовано ЗГТ.

Особам з акушерським та/або тромботичним АФС застосовувати ЗГТ настійно не рекомендовано. Також умовно не рекомендоване призначення ЗГТ пацієнткам з АФС, які отримують антикоагулянтне лікування, а також тим, котрі негативні до aPL. Проте умовно рекомендовано розглянути використання ЗГТ у жінок, які мали позитивний результат на aPL в анамнезі, але на даний час є негативними та не мали раніше клінічно підтвердженого АФС.

На рисунку 3 описаний алгоритм прийняття клінічних рішень щодо призначення ЗГТ.

ВАГІТНІСТЬ: ЗАГАЛЬНА ОЦІНКА, КОНСУЛЬТУВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

Фахівці з акушерства й гінекології або у сфері медицини матері та плода обов'язково мають пильно стежити за вагітною, що страждає на ревматичні патології чи захворювання ОРА, особливо на первинному етапі. Розуміння основ фізіології вагітності допоможе ревматологам у виявленні та лікуванні активного захворювання у вагітних та координувати процес з акушерами-гінекологами.

Слід зауважити, що підвищений внутрішньосудинний об'єм у вагітних може погіршити і без того порушену функцію серця або нирок у даній когорті хворих, а очікуване підвищення на 50% швидкості клубочкової фільтрації – наявну стабільну протеїнурію. Індукована вагітністю гіперкоагуляція збільшує імовірність тромбозу, пов'язаного з ревматичними патологіями та захворюваннями ОРА. Потреба у кальцію для розвитку кісток плода та грудного вигодовування може погіршити остеопороз у матері.

Крім того, характерні для вагітності симптоми, такі як малярна еритема, хлоазма, анемія, підвищене осідання еритроцитів та дифузні артралгії, можуть імітувати прояви активної ревматичної патології або хвороби ОРА. Симптоми артеріальної гіпертензії, що інколи виникає на тлі вагітності (пreeклампсія), можна сплутати з такими вовчакового нефриту, склеродермічного ниркового кризу або спалаху васкуліту. HELLP-синдром (гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів та низький – тромбоцитів) або еклампсія може імітувати загострення тяжкої форми хвороби. Тому важливим є досвід співпраці ревматологів та фахівців у сфері акушерства й гінекології, щоб розрізняти зазначені клінічні стани.

ACR настійно рекомендує консультувати жінок зі стабільними / низькоактивними ревматичними патологіями або хворобами ОРА, які планують вагітність, для покращення результатів для матері та плода (Hussein Aly et al., 2016; Skorpen et al., 2018; Phansenee et al., 2018).

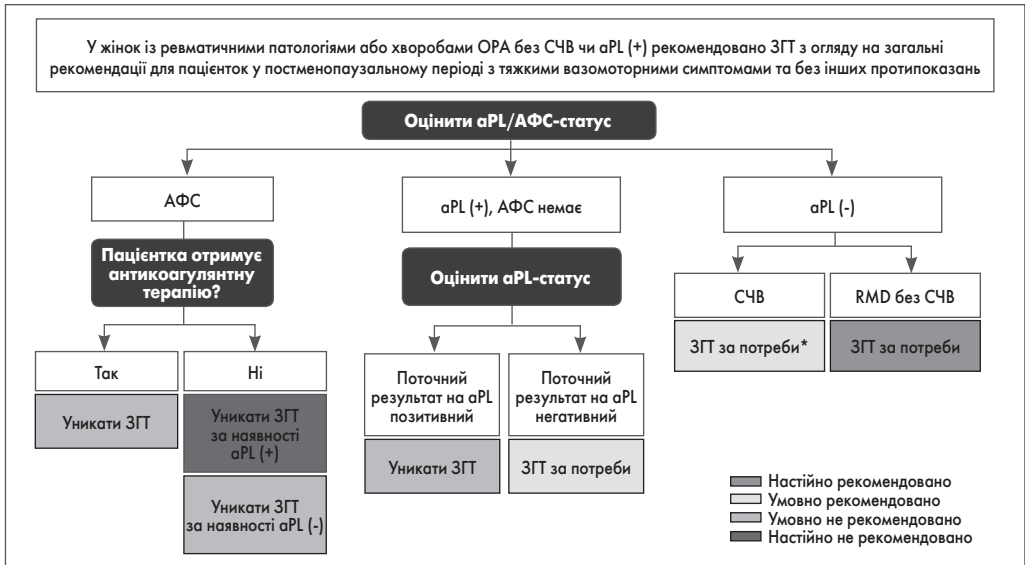


Рис. 3. Рекомендації щодо використання ЗГТ у жінок у постменопаузальному періоді з ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА

Примітки: aPL (стійкі антикардіоліпінові антитіла чи антитіла до β_2 -глікопротеїну 1 із помірним чи високим титром або стійкі позитивні вочакові антикоагулянти); АФС – акушерський та/або тромботичний), RMD – ревматичні патології та захворювання ОРА.

* Клінічні дослідження ефекту ЗГТ у пацієнток із СЧВ не включали осіб з активним захворюванням.

Також АCR радить ініціювати співпрацю спеціалістів у сфері акушерства й гінекології, медицини матері та плода, неонатології та інших фахівців у разі потреби. Пацієнткам даної популяції, які планують вагітність, але отримують ліки, не рекомендовані для застосування у цей період, АCR настійно радить перейти на показані при вагітності препарати і вести ретельне спостереження для оцінки ефективності й переносимості оновленої терапії.

Вагітним жінкам із ревматичними патологіями або хворобами ОРА в активній фазі, що потребує призначення фармакотерапії, настійно рекомендовано розпочати або продовжувати сумісне з вагітністю стероїд-зберігальне лікування, оскільки як активне захворювання, так і тривала терапія глюкокортикоїдами (ГК) у високих дозах можуть нашкодити матері та плоду (Palmsten et al., 2018). Для лікування вагітних з активним склеродермічним нирковим кризом настійно рекомендовано використовувати інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту або блокатор рецепторів ангіотензину. Адже ризик смерті матері чи плода при нелікованому захворюванні вищий, ніж пов'язаний із застосуванням цих препаратів під час вагітності.

У жінок із СЧВ або СЧВ-подібними патологіями, синдромом Шегрена, системним склерозом чи ревматоїдним артритом настійно рекомендовано провести тестування на анти-Ro/SSA та анти-La/SSB один раз до або на ранніх термінах вагітності. На додаток, усім пацієнткам із СЧВ настійно рекомендовано виконати тестування на антитіла LAC, aCL та анти- β_2 GPI до або на ранніх строках вагітності. Вагітним, що страждають на СЧВ, умовно рекомендовано ініціювати лікування гідроксихлорохіном за відсутності протипоказань або продовжити його приймати, якщо таку терапію було розпочато до вагітності.

Окрім того, АCR умовно рекомендує лікувати вагітних із СЧВ ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у низьких дозах (81 або 100 мг/добу), починаючи з першого триместру.

Також настійно рекомендований моніторинг активності захворювання з урахуванням клінічного анамнезу, результатів обстеження та лабораторних показників принаймні один раз на триместр.

Вагітним, позитивним до aPL, які не відповідають критеріям акушерського або тромботичного АФС, умовно рекомендовано призначати АСК по 81 чи 100 мг/добу як профілактику прееклампсії. Окрім того, пацієнткам, які відповідають критеріям акушерського АФС, настійно рекомендоване комбіноване лікування АСК у низьких дозах та гепарином (зазвичай НМГ) – у профілактичних (Bao et al., 2017; Van Hoogen et al., 2016). Також у цій когорті хворих настійно рекомендовано застосовувати антикоагулянтні препарати у профілактичних дозах протягом 6-12 тижнів після пологів. Вагітних із тромботичним АФС настійно рекомендовано лікувати АСК у низьких дозах та гепарином (зазвичай НМГ) – у терапевтичних протягом усієї вагітності та після пологів. Пацієнткам із позитивним результатом на aPL, які не відповідають критеріям акушерського АФС, умовно не рекомендовано призначати комбінацію гепарину у профілактичній дозі та АСК – у низькій.

АСР умовно не рекомендує застосовувати лікування імуноглобуліном в/в або підвищеною дозою НМГ, оскільки вони не показали очевидних переваг у випадках втрати вагітності, незважаючи на стандартну терапію низькими дозами АСК та профілактичними – НМГ. Також пацієнткам, у яких стандартне лікування виявилось неефективним, настійно не рекомендовано додавати преднізон до профілактичних доз гепарину (зазвичай НМГ) та низьких доз АСК, оскільки бракує даних контрольованих досліджень щодо користі такої стратегії терапії.

Вагітним із первинним АФС умовно рекомендовано додавати гідроксихлорохін до профілактичних доз гепарину (зазвичай НМГ) та низьких – АСК. Вагітних із позитивним результатом на aPL, які не відповідають критеріям АФС та не мають інших показань для призначення препарату (наприклад, СЧВ), умовно не рекомендовано лікувати гідроксихлорохіном у профілактичних дозах. У вагітних із анти-Ro/SSA та/або анти-La/SSB, у котрих за попередніх пологів дитина не мала повної атріовентрикулярної (АВ) блокади або неонатального вовчака, умовно рекомендовано провести серійну ехокардіографію (ЕхоКГ) плода (рідше, ніж щотижня) з 16-18 по 26-й тиждень. У жінок, в яких за попередніх пологів дитина мала повну АВ-блокаду або неонатальний вовчак, умовно рекомендовано виконувати ЕхоКГ плода щотижня, з 16-18 по 26-й.

АСР умовно рекомендує лікувати всіх вагітних, позитивних до анти-Ro/SSA та/або анти-La/SSB, гідроксихлорохіном. Вагітним жінкам, які мають антитіла до Ro/SSA та/або La/SSB та АВ-блокаду першого або другого ступеня, умовно рекомендовано призначити терапію пероральним дексаметазоном у дозі 4 мг/добу. За наявності АВ-блокади (без інших кардіальних уражень) умовно не рекомендовано застосовувати лікування дексаметазоном.

На рисунку 4 описаний алгоритм ведення вагітності у пацієнток із ревматичними патологіями чи хворобами ОРА.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Популяція хворих чоловічої статі, які планують стати батьками

При плануванні вагітності потенційно тератогенні препарати можуть чинити вплив на фертильність чоловіків із ревматичними патологіями або хворобами ОРА. Рішення про припинення приймання ліків має бути зважене з урахуванням їх ефекту на активність захворювання. Потенційна тератогенна дія препарату, що міг бути наявний у сім'яній рідині під час зачаття, на ембріон чи плід є мінімальною, оскільки концентрація ліків у сім'ї мала (Colie, 1993).

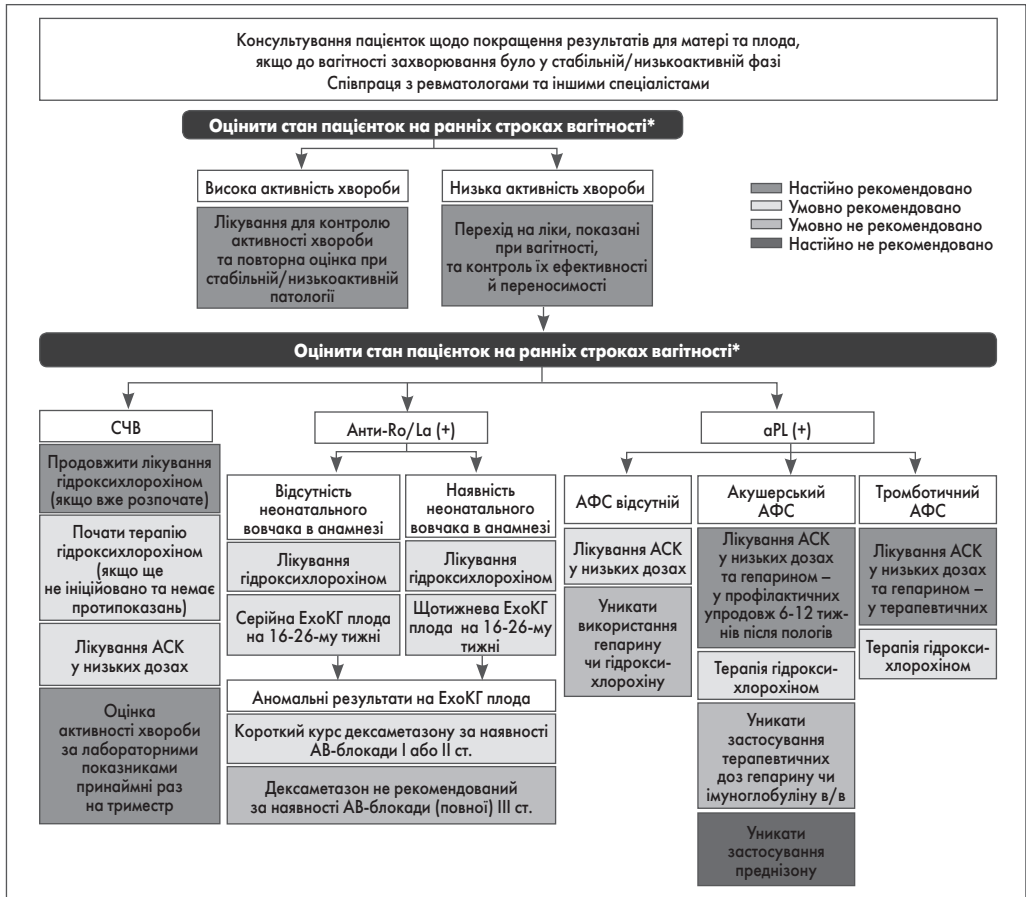


Рис. 4. Рекомендації щодо консультування, оцінки та лікування вагітних із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА

Примітки: αPL (стійкі антикардіоліпінові антитіла чи антитіла до β2-глікопротеїну 1 із помірним чи високим титром або стійкі позитивні вовчакові антикоагулянти); АФС: акушерський – пацієнтки, які відповідають лабораторним критеріям АФС, мають стійкі ускладнення вагітності у минулому (≥3 послідовних зривів вагітності до 10 тижнів, втрата плода на 10-му тижні чи пізніше, пологи на <34-му тижні через преєклампсію, затримка внутрішньоутробного розвитку або дистрес плода) та не мають тромбозів в анамнезі; тромботичний – хворі, які відповідають лабораторним критеріям АФС і мають тромботичні події в анамнезі (артеріальні чи венозні) незалежно від наявності акушерських ускладнень.

ACR настійно не рекомендує застосовувати циклофосфамід та талідомід чоловікам із ревматичними патологіями або хворобами ОРА до спроб зачаття. Своєю чергою пацієнтам настійно рекомендовано продовжувати лікування гідроксихлорохіном, азатіоприном, 6-меркаптопурином, колхіцином та інгібіторами фактора некрозу пухлини (іФНП). У цій популяції хворих, які планують стати батьками, умовно рекомендовано і далі використовувати метотрексат, МФК, лефлуномід, сульфасалазин, інгібітори кальциневрину та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Також умовно рекомендовано продовжувати терапію анакінрою та ритуксимабом (Ciron et al., 2018).

Популяція пацієнток до та під час вагітності

Що стосується фармакотерапії у жінок із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА, ACR радить обговорити призначення лікарських засобів, зокрема тих, що можуть чинити тератогенний вплив на функцію статевих залоз, задовго до спроб завагітніти.

Настійно рекомендовано припинити їх застосування протягом трьох місяців до зачаття (Sifontis et al., 2006; Vargesson, 2015). Жінкам, які лікуються лефлуномідом, настійно рекомендовано провести процедуру відмивання холестираміном, якщо виявлено рівень сироваткового метаболіту до або відразу після підтвердження вагітності (Berard et al., 2018; Weber-Schoendorfer et al., 2017).

Терапію циклофосфамідом умовно рекомендовано при загрозованих для життя станах у другому або третьому триместрі вагітності (Tuin et al., 2012).

Якщо використання потенційно тератогенних засобів припинити до вагітності, настійно рекомендовано ініціювати період спостереження без фармакотерапії або перейти на показані при вагітності ліки для забезпечення стабільності захворювання. Жінкам, що відчули на собі тератогенний вплив препаратів, наполегливо рекомендовано негайно звернутися до спеціаліста з питань матері та плода, акушера-гінеколога або фахівця у сфері генетики. На додаток, пацієнткам із ревматичними патологіями або хворобами ОРА настійно рекомендоване лікування гідроксихлорохіном, азатіоприном/6-меркаптопурином, колхіцином та сульфасалазином, які можна використовувати протягом всієї вагітності (Eudy et al., 2018; Indraratna et al., 2018; Saavedra et al., 2015).

ACR умовно рекомендує використовувати інгібітори кальциневрину (як-то такролімус, циклоспорин) та НПЗП у даній групі хворих під час вагітності (Kainz et al., 2000). Також умовно рекомендовано припинити приймання НПЗП до зачаття, якщо пацієнтка має пов'язані з ним труднощі (та триватиме контроль за захворюванням), через можливість розвитку НПЗП-індукованого синдрому нерозірваного фолікула, що є причиною субфертильності (Brouwer et al., 2015). Настійно не рекомендовано застосовувати НПЗП у третьому триместрі вагітності через ризик передчасного закриття артеріальної протоки (Koren et al., 2006). Неселективні НПЗП умовно рекомендовані для використання порівняно зі специфічними інгібіторами циклооксигенази 2 (ЦОГ-2) у перші два триместри вагітності через брак даних про вплив останніх.

На додачу, умовно рекомендовано продовжувати лікування ГК у низьких дозах (≤ 10 мг/добу преднізону або нефторованого еквівалента) під час вагітності за наявності клінічних показань. Настійно рекомендовано зменшити дозу нефторованого ГК до < 20 мг/добу, додаючи за потреби показаний при вагітності ГК. Умовно не рекомендовано застосовувати стрес-دوزи ГК під час вагінальних пологів, але умовно рекомендовано – при кесаревому розтині.

ACR умовно рекомендує продовжувати терапію іФНП інфліксимабом, етанерцептом, адалімумабом або голімумабом до і під час вагітності (Broms et al., 2015; Diav-Citrin et al., 2014). Цертолізумаб не містить ланцюга Fc, через що асоційований із мінімальним плацентарним переносом (Mariette et al., 2018).

Тому настійно рекомендовано продовжувати терапію цертолізумабом до і під час вагітності. Умовно рекомендовано продовжувати лікування анакінрою, белімуабом, абатацептом, тоцилізумабом, секукінумабом та устекінумабом під час спроб завагітніти, але припинити терапію після встановлення вагітності. Також умовно рекомендовано і далі застосовувати ритуксимаб при спробах завагітніти та продовжувати лікування під час вагітності, якщо цього потребує тяжке, загрозове життя чи функціонуванню органів матері захворювання.

ЛІКУВАННЯ ЖІНОК У ПЕРІОД ЛАКТАЦІЇ

Жінок із ревматичними патологіями або хворобами ОРА слід заохочувати годувати грудьми, якщо вони цього бажають і мають нагоду. Крім того, ACR пропонує підтримувати контроль за захворюванням за допомогою показаних при грудному вигодовуванні ліків та оцінювати індивідуальні ризики й переваги разом із кожною пацієнткою окремо.

Табл. 2. Рекомендації з використання препаратів до, під час вагітності та при годуванні грудьми у жінок із ревматичними патологіями або хворобами ОРА

Препарат	До вагітності	Під час вагітності	Грудне вигодовування
Традиційні препарати			
Гідроксихлорохін	++	++	++
Сульфасалазин	++	++	++
Колхіцин	++	++	++
Азатіоприн, 6-меркаптопурин	++	++	+ Низький вплив
Преднізон	+ Зниження до <20 мг/добу, додавання показаних при вагітності імуносупресантів	+ Зниження до <20 мг/добу, додавання показаних при вагітності імуносупресантів	+ Після застосування дози >20 мг відкласти годування грудьми на 4 год
Циклоспорин, такролімус	+ Моніторування АТ	+ Моніторування АТ	+ Низький вплив
НПЗП (інгібітори ЦОГ-2 не мають переваг)	+ Припинити лікування при виникненні труднощів із зачаттям	+ Продовжувати лікування в I та II, припинити – у III триместрі вагітності	+ Перевагу надано ібупрофену
іФНП (показані при вагітності)			
Цертолізумаб	++	++	++
Інфліксимаб, етанерцепт, адаліумаб, голіумаб	+ Продовжувати лікування після зачаття	+ Продовжувати лікування в I та II, припинити – у III триместрі вагітності за кілька періодів напіввиведення до пологів	++
Ритуксимаб	+ Продовжувати лікування після зачаття	+ Захворювання, що загрожує життю / функціонуванню органів	++
Інші біологічні препарати (обмежені дані про безпеку; низький вплив на початку, але високий – у другій половині вагітності)			
Анакінра, беліумаб, абатацепт, тоцилізумаб, секукінумаб, уstekінумаб	+ Припинити лікування після зачаття	+ Припинити лікування під час вагітності	+ Очікуваний мінімальний вплив через великий молекулярний розмір, але даних бракує
Препарати, не показані під час вагітності			
Метотрексат	Припинити лікування за 1-3 місяці до зачаття	Припинити лікування та призначити фолієву кислоту в дозі 5 мг/добу	Обмежені дані на підтримку низького впливу
Лефлуномід	Вимивання холестираміну, якщо виявляються рівні	Припинити лікування та ініціювати вимивання холестираміну	
Мікофенолату мофетил та МФК	Припинити лікування за >6 тижнів до зачаття, щоб оцінити стабільність захворювання		
Циклофосфамід	Припинити лікування за 3 місяці до зачаття	+ Захворювання, що загрожує життю / функціонуванню органів у II та III триместрах вагітності	
Талідомід	Припинити лікування за 1-3 місяці до зачаття		
Тофацитиніб, апреміласт, барицитиніб	Неможливо визначити через брак даних; малий молекулярний розмір передбачає перенесення через плаценту та у грудне молоко		
Настійно рекомендовано Умовно рекомендовано Умовно не рекомендовано Настійно не рекомендовано			

Настійно рекомендоване лікування гідроксихлорохіном, колхіцином, сульфасалазином, ритуксимабом та усіма іФНП як показано при грудному вигодовуванні (Bragnes et al., 2017; Fritzsche et al., 2012). Преднізон у дозі <20 мг/добу (або еквівалентний нефторований ГК) також показаний при грудному вигодовуванні, але при використанні ≥ 20 мг/добу жінкам настійно рекомендовано відкласти його або не застосовувати грудне молоко, накопичене протягом 4 год після застосування ГК.

ACR умовно рекомендує лікування азатіоприном/6-меркаптопурином, інгібіторами кальциневрину, НПЗП та біологічними препаратами, що не є іФНП (як-то анакінра, ритуксимаб, беліумаб, абатацепт, тоцилізумаб, секукінумаб та устекінумаб) як показаних при грудному вигодовуванні (Bramham et al., 2013; Matro et al., 2018). Настійно не рекомендовано використовувати циклофосфамід, лефлуномід, ММФ і талідомід під час годування грудьми. До того ж умовно не рекомендовано використовувати метотрексат при грудному вигодовуванні.

У таблиці 2 узагальнено рекомендації щодо використання ліків для пацієток із ревматичними патологіями або хворобами ОРА до, під час вагітності та при годуванні грудьми.

ВИСНОВКИ

Проблеми репродуктивного здоров'я хворих актуальні для всіх ревматологів-практиків. Питання щодо контрацепції, фертильності, вагітності, лактації та здоров'я потомства стосуються майже кожного пацієнта із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА. У настанові ACR, окрім важливих тем відносно репродуктивного здоров'я, розглянуто аспекти застосування медикаментозного лікування до, під час та після вагітності у даній когорті хворих.

Рекомендації ґрунтуються на консенсусних клінічних рішеннях, зокрема останніх досягненнях у сфері репродуктивного здоров'я. Також у документі наголошено на необхідності своєчасної співпраці фахівців різних галузей та налагодженні комунікації з пацієнтами, наприклад, при веденні вагітних з урахуванням наявних ризиків та переваг.

У рекомендаціях підкреслено ключову роль клінічних ревматологів не лише в контролі за активністю хвороб, але й розумінні взаємозв'язку ревматичних патологій / захворювань ОРА та їх терапії в контексті репродуктивного здоров'я.

Підготувала Олена Коробка

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

Аспекти лікування хворих на ревматичну поліміалгію

Ревматична поліміалгія (РПМ) – запальне захворювання, що супроводжується болем і скутістю м'язів шиї, плечового пояса та стегон. РПМ переважно вражає дорослих віком від 50 років, найчастіше жінок. Італійське товариство ревматологів (SIR) розробило настанову щодо ведення пацієнтів із ревматичною поліміалгією. Ключова мета – надання обґрунтованих та чітких рекомендацій на основі систематичного огляду літератури на допомогу лікарям різного фаху, як-то ревматологи, лікарі загальної практики, терапевти, геріатри, фізіотерапевти, реабілітологи тощо, для досягнення оптимального ведення дорослих пацієнтів із РПМ. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього документа.

Найвищу захворюваність на РПМ зареєстровано в осіб після 65 років, яка зростає у віці від 70 до 80 років. Серед населення країн Середземномор'я спостерігається нижча частота РПМ порівняно з мешканцями країн Північної Європи та особами скандинавського походження (Schaufelberger et al., 1995; González-Gay et al., 2017).

Для РПМ характерний швидкий початок, зустрічаються також форми із повільним («тліючим») та прогресувальним перебігом. Клінічні прояви РПМ включають біль і скутість у плечах, а також у проксимальних відділах рук, шиї, тазового пояса, стегон, які зазвичай двосторонні. Прояви скутості переважно неоднорідні й нерідко частково співпадають із болем (Mackie et al., 2015). Зазвичай біль триває більш ніж 45 хв в уражених ділянках, поступово зменшується від самого ранку і впродовж дня і погіршується після відпочинку. Окрім того, часто мають місце такі конституційні симптоми, як слабкість, втрата ваги та лихоманка (González-Gay et al., 2017).

Діагноз РПМ підозрюється, коли типові симптоми підтверджуються результатами лабораторних досліджень, як-то підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та/або С-реактивний білок (СРБ). Ультразвукове дослідження (УЗД) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) можуть бути корисними для оцінки наявності субдельтоподібного бурситу, теносиновіту двоголового м'яза плеча, синовіту плечового суглоба та/або тазостегнового бурситу, що підвищує точність діагностики (Dejaco et al., 2018).

Відповідні диференціальні діагнози включають ревматоїдний артрит у літньому віці, хворобу відкладення кристалів кальцію пірофосфату дигідрату, інфекції, злоякісні пухлини та, зокрема, гігантклітинний артеріїт, який асоційований із РПМ у 10-30% випадків (Michet, Matteson, 2008). У зв'язку з цим усіх пацієнтів із РПМ слід ретельно обстежувати на наявність симптомів та ознак гігантклітинного артеріїту, що включають нещодавній головний біль, різке порушення зору (особливо монокулярну втрату зору), хронічний вивих нижньої щелепи, болючість або зменшення пульсації скроневої артерії (Salvarani et al., 2012).

Раннє виявлення, направлення до фахівців та лікування РПМ є дуже важливими аспектами ведення таких хворих (Sobrero et al., 2018). Клінічна відповідь на терапію, профілактика та моніторинг побічних ефектів – значущі складові комплексної програми лікування РПМ.

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

Робоча група із залученням мультидисциплінарної команди виконала систематичний пошук літератури у базах даних Medline (через PubMed) та Embase із застосуванням структури запитань PICO (популяція, втручання, порівняння, результат). До аналізу були включені рекомендації з РПМ міжнародних наукових товариств, опубліковані з січня 2009 р. по січень 2019 р.

Критерії виключення: неналежний дизайн дослідження, редакційні статті, коментарі, тези конференцій, описові/систематичні огляди; погана методологія та звітність; неоригінальні рекомендації (тобто дублювання або адаптація).

Кожну настанову було оцінено відповідно до рівня доказовості та сили рекомендацій за допомогою критеріїв Оксфордського центру доказової медицини 2009 р. (таблиця).

РЕЗУЛЬТАТИ

Усім критеріям відбору відповідали три оригінальні настанови, на основі яких були сформульовані рекомендації з лікування РПМ (Dejaco et al., 2015; Buttgereit et al., 2018; Slart et al., 2018). Алгоритм ведення пацієнтів із РПМ наведений на рисунку.

Клінічна оцінка осіб із РПМ

За наявності достатньої кількості клінічних даних для встановлення діагнозу РПМ необхідний спеціальний підхід для виключення станів чи пов'язаних із ними симптомів, що можуть імітувати РПМ. Наприклад, це можуть бути незапальні, запальні ураження (гігантоклітинний артеріїт або ревматоїдний артрит), медикаментозні реакції, ендокринні захворювання, інфекції, пухлини (5, D).

При веденні пацієнта із РПМ слід враховувати такі моменти:

1. Важливість визначення супутніх патологій, зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, непереносимості глюкози, серцево-судинних захворювань, дисліпідемії, виразкової хвороби, остеопорозу (особливо нещодавніх переломів), катаракти (факторів ризику) або глаукоми, хронічних чи рецидивних інфекцій.

2. Необхідність контролю сумісного застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), інших ліків та факторів ризику побічних явищ, асоційованих із глюкокортикоїдами (5, D).

3. Роль факторів ризику рецидиву / тривалої терапії поки неясна. Вихідними чинниками, які були пов'язані з вищою частотою повторних епізодів та/або могли вплинути на довгострокове лікування у дослідженнях РПМ, були: жіноча стать, висока ШОЕ (>40 мм/год) та периферичний запальний артрит (5, D).

Лабораторні обстеження

Кожен пацієнт із РПМ спершу має пройти низку обстежень, щоб виключити потенційні стани, що імітують РПМ, та призначити оптимальну терапію. Потрібно визначити рівень СРБ та/або ШОЕ, ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, виконати аналізи сечі, крові (вміст глюкози, креатиніну), функціональні проби печінки, оцінити характеристики кісток.

Таблиця. Рівні доказовості та ступені рекомендацій

Рівень	Доказовість
1	На основі метааналізу РКД або принаймні 1 РКД
2	На основі принаймні 1 контрольованого випробування без рандомізації або щонайменше 1 когортного дослідження
3	На основі принаймні 1 дослідження типу «випадок – контроль»
4	На основі серій випадків або когортних досліджень низької якості та ретроспективних досліджень
5	На основі експертних звітів чи висновків та/або клінічного досвіду авторитетних фахівців
Ступінь	Сила
A	Послідовні дослідження 1-го рівня
B	Послідовні дослідження 2-го чи 3-го рівня або екстрапольовані дані* досліджень 1-го рівня
C	Дослідження 4-го рівня або екстрапольовані дані* досліджень 2-го чи 3-го рівня
D	Дані досліджень 5-го рівня або суперечливі/непереконливі дослідження будь-якого рівня

Примітки: РКД – рандомізовані контрольовані дослідження. Екстрапольовані дані – це дані, отримані за обставин, що мають потенційні клінічно важливі відмінності від умов у дослідженні.

Адаптовано за Oxford Centre for Evidence-based Medicine, 2009

Пацієнти з потенційним діагнозом РРМ

Виключити імітавальні РРМ стани чи пов'язані з ними симптоми
Незапальні, запальні ураження (гігантклітинний артерит або ревматоїдний артерит), медикаментозні реакції, ендокринні захворювання, інфекції, пухлини

Оцінити наявність супутніх патологій
Артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, переносимість глюкози, серцево-судинні захворювання, дисліпідемія, виразкова хвороба, остеопороз та нещодавні переломи, катаракта (фактори ризику) або глаукома, хронічні чи рецидивні інфекції

Проаналізувати можливий вплив супутнього лікування та чинників ризику / побічних ефектів, асоційованих із ГК
НПЗП та інші ліки

Розглянути базові характеристики пацієнта, що можуть бути асоційовані з рецидивом / вплинути на тривалу терапію
Жіноча стать, висока ШОЕ (>40 мм/год), периферичний запальний артерит

Перед початком терапії

Основні лабораторні дослідження

Лікування 1-ї лінії

Розпочати із ГК
У дозі, еквівалентній преднізолону 12,5-25 мг/добу
Ініціальні дози $\leq 7,5$ мг/добу та >30 мг/добу не рекомендовані

Розглянути можливість короточасного застосування НПЗП / анальгетиків за наявності болю, асоційованого з іншими станами

Розглянути індивідуальну програму фізичних вправ
для підтримання м'язової маси та функцій, зниження ризику падінь у літніх осіб і слабких пацієнтів

Повторна оцінка (що 4-8 тижнів за 1-й рік, потім що 8-12 тижнів): рецидив?

Так

Ні

Розпочати поступове зниження дози ГК на 10 мг/добу, еквівалентної преднізолону, протягом 4-8 тижнів

Підвищити дозу ГК до тієї, що була перед рецидивом

Так

Ні

Продовжувати поступове зниження дози ГК
(на 1-1,25 мг від дози, еквівалентної преднізолону, кожні 4 тижні) до відміни

Повторна оцінка через 4-8 тижнів: клінічне поліпшення?

Так

Ні

Діагноз РРМ під питанням?

Так

Ні

Підвищити дозу ГК
Доза >30 мг/добу не рекомендована

Лікування 2-ї лінії

Розглянути раннє застосування МТС
у дозі 7,5-10 мг/тиждень, особливо у пацієнтів із високим ризиком рецидиву та/або на довготривалій терапії, за наявності побічних реакцій (чи факторів ризику), пов'язаних із ГК

Застосування інгібіторів ФНП-а не рекомендоване

Рисунок. Терапія пацієнтів із РРМ

Примітки: РФ – ревматоїдний фактор, МТС – метотрексат, ФНП – фактор некрозу пухлин, АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, ТТГ – тиреотропний гормон, ФДГ-ПЕТ/КТ – позитронно-емісійна томографія із фтордезоксиглюкозою у поєднанні з комп'ютерною томографією.

Також можна розглянути доцільність проведення електрофорезу білків, вимірювання тиреоїдного гормону і креатинінази (5, D).

На розсуд лікаря можуть бути розглянуті додаткові дослідження, такі як рентгенографія грудної клітки, ультразвукове дослідження черевної порожнини та денситометрія кісток (5, D). Позитронно-емісійна томографія із фтордезоксиглюкозою у поєднанні з комп'ютерною томографією (ФДГ-ПЕТ/КТ) продемонструвала високу діагностичну ефективність при РПМ (2, B).

Направлення до спеціаліста

Необхідність направлення до спеціаліста варто розглядати за розвитку атипових проявів, наприклад периферичного запального артрити, системних патологій, низьких маркерів запалення, а також у віці <60 років. Окрім того, хворому потрібно звернутися до фахівця у разі високого ризику або вже наявних побічних ефектів, пов'язаних із терапією, РПМ, що не піддається лікуванню глюкокортикоїдами (ГК), та/або виникнення рецидивів / тривалої терапії (5, D).

Лікування РПМ

Терапія першої лінії

Пацієнтам із РПМ рекомендоване призначення ГК на відміну від НПЗП, за винятком можливого короточасного застосування НПЗП та/або анальгетиків у разі наявності болю, асоційованого з іншими станами (4, C). Терапію ГК слід розпочинати одразу ж після встановлення діагнозу РПМ (5, D).

Добову дозу ГК як ініціального лікування слід визначати відповідно до індивідуальних особливостей хворого, що має бути еквівалентною мінімальній ефективній дозі преднізолону 12,5-25 мг/добу. Використання преднізолону у вищій початковій дозі доцільно розглядати у пацієнтів зі значною імовірністю рецидиву та низьким ризиком розвитку несприятливих явищ. Своєю чергою в осіб із супутніми захворюваннями (як-то цукровий діабет, остеопороз, глаукома тощо) та іншими факторами ризику побічних ефектів, пов'язаних із ГК, можливе застосування препарату в меншій дозі. Ініціальні дози $\leq 7,5$ мг/добу та > 30 мг/добу не рекомендовані (2, B).

Графік зниження дози повинен бути індивідуалізований та базуватися на регулярному моніторингу активності хвороби, лабораторних маркерів та побічних ефектів. При поліпшенні стану можна розглянути поступове зменшення дози ГК на 10 мг/добу, еквівалентної преднізолону, протягом 4-8 тижнів. У разі рецидиву дозу слід підвищити до тієї, що була до зміни, і поступово знижувати (упродовж 4-8 тижнів) до дози, за якої стався рецидив.

Після досягнення ремісії дозу преднізолону можна зменшувати на 1 мг кожні чотири тижні (або на 1,25 мг, наприклад за схемою приймання 10/7,5 мг через день) до відміни, якщо зберігається ремісія (5, D). При лікуванні пероральними ГК слід віддавати перевагу одноразовій дозі, а не декільком нижчим протягом дня (5, D).

Тривалість терапії ГК має бути індивідуалізованою у кожного пацієнта із РПМ та, за можливості, короточасною у разі досягнення оптимальної ефективності (5, D).

Терапія другої лінії

Слід розглянути раннє введення метотрексату (МТС) на додаток до ГК, особливо у пацієнтів із високим ризиком рецидиву та/або на довгостроковій терапії, а також у разі наявності факторів ризику, коморбідних захворювань та/або супутнього лікування, коли ймовірний розвиток побічних реакцій, пов'язаних із ГК. Під час подальшого спостереження за хворим також можна розглядати доцільність застосування МТС в осіб із рецидивом або несприятливими явищами на тлі лікування ГК. У клінічних випробуваннях МТС використовувався перорально у дозі 7,5-10 мг/тиждень (1, A).

Застосування інгібіторів фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) для лікування РПМ не рекомендоване (1, А). Специфічні рекомендації щодо інших біологічних препаратів, включно з інгібіторами інтерлейкіну-6, відсутні.

Нефармакологічні інтервенції

Для пацієнтів із РПМ слід розглянути індивідуальну програму фізичних вправ, спрямовану на підтримання м'язової маси та функцій, а також зниження ризику падінь, особливо у літніх осіб, які перебувають на тривалій терапії ГК, а також у слабких пацієнтів (5, D).

Мішені лікування та подальше спостереження

Метою лікування пацієнтів із РПМ є забезпечення найкращої медичної допомоги, що має ґрунтуватися на спільному рішенні, прийнятому пацієнтом та лікарем (5, D). Для хворих на РПМ слід розробити індивідуальний план терапії. При виборі початкової дози ГК та подальшому її зменшенні варто враховувати точку зору та вподобання пацієнта (5, D). Пацієнти повинні мати доступ до необхідної інформації з акцентом на впливі РПМ на якість життя та лікуванні (зокрема супутніх захворювань та їх предикторів), а також консультацій щодо індивідуальних програм фізичних навантажень (5, D).

Кожний хворий, який отримує лікування із приводу РПМ у межах первинної або вторинної медичної допомоги, має проходити обстеження з оцінкою таких чинників, як:

- фактори ризику та дані щодо побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням ГК;
- супутні захворювання;
- приймання інших ліків;
- докази / фактори ризику рецидиву та асоційовані з довгостроковою терапією.

Контрольні візити до лікаря рекомендовані кожні 4-8 тижнів за перший рік і 8-12 тижнів – другий, а також у разі розвитку рецидиву чи зниження дози преднізолону / відміни (5, D). Пацієнтам необхідно забезпечити швидкий доступ до лікарів, медсестер або навченого медичного персоналу, щоб вони мали можливість повідомляти про будь-які зміни свого стану, такі як загострення та несприятливі явища, а також отримання відповідей на запитання та рекомендації (5, D).

ОБГОВОРЕННЯ

ГК визнані основою лікування РПМ першої лінії. За результатами клінічної практики, початкова доза ГК, еквівалентна такій преднізолону, становить від 12,5 до 25 мг/добу, хоча графік і тривалість терапії були вивчені недостатньо, і дані на підтвердження цієї рекомендації наразі обмежені (Dubost et al., 2019; Campbell et al., 2018). Показники, про які повідомляли пацієнти, такі як оцінка болю та стомлюваності за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), бали за модифікованою анкетой щодо стану здоров'я (HAQ) та коротким опитувальником щодо стану здоров'я за 36 пунктами на основі перебігу хвороби (MOS SF-36), на додаток до маркерів запалення є корисною інформацією для клініцистів і можуть допомогти у складанні схеми лікування (Matteson et al., 2012).

Швидке досягнення контролю симптомів та поліпшення стану хворих на РПМ завдяки лікуванню дозволяють надавати їм допомогу зазвичай у межах первинної ланки, за винятком випадків відсутності відповіді на терапію, наявності атипових ознак, рецидивів та/або тривалого (>24 місяців) лікування (Giollo et al., 2019; Albrecht et al., 2018). У цій підгрупі пацієнтів після ретельної повторної оцінки діагнозу для виключення імітувальних станів настійно рекомендоване (раннє) введення МТС для досягнення ремісії (Quartuccio et al., 2018).

Роль біологічної терапії при РПМ досі невідома. Застосування інгібіторів ФНП- α не рекомендоване на основі рандомізованих контрольованих досліджень без доказів значного ефекту інфліксимабу та етанерцепту (Salvarani et al., 2007; Kreiner, Galbo, 2010). Перші результати клінічних випробувань тоцилізумабу – рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора інтерлейкіну-6, видалися обнадійливими, але все ще недостатніми, щоб сформувати належну доказову базу для надання рекомендацій (Lally et al., 2016; Devauchelle-Pensec et al., 2016).

Роль нефармакологічних методів лікування розглядалася як частина комплексного підходу до ведення осіб із РПМ. Проте ця рекомендація була підтверджена лише експертним висновком через відсутність клінічних досліджень.

Супутні патології часто спостерігаються у пацієнтів із РПМ і можуть впливати на вибір лікування та перебіг захворювання (Partington et al., 2018). На тлі тривалої терапії можливий розвиток катаракти (Shbeeb et al., 2018). Рекомендовано проводити ретельну клінічну оцінку хворих через наявність низки імітувальних РПМ станів, таких як ревматоїдний артрит, інфекційні та неопластичні захворювання. Однак фактичну потребу в додаткових обстеженнях завжди має визначати лікар для уникнення зайвих аналізів, що мають сумнівну користь для конкретного пацієнта.

Роль ФДГ-ПЕТ/КТ щодо можливості виявлення васкуліту великих судин у пацієнтів із РПМ без явних клінічних ознак та вплив на моніторинг ефективності лікування достеменно не встановлено (Dejaco et al., 2018; Prieto-Peña et al., 2019).

ВИСНОВКИ

SIR розробила чіткі рекомендації щодо лікування пацієнтів із РПМ на основі актуальних наукових доказових даних, які покликані допомогти клініцистам у прийнятті правильних рішень та призначенні належного лікування. SIR зобов'язується переглядати та оновлювати рекомендації в майбутньому залежно від досягнень у лікуванні РПМ, вдосконалення наявних та розробки нових методів терапії.

*Підготувала **Олена Коробка***

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

Профілактика, діагностика та лікування осіб із хворобою Лайма

Хвороба Лайма, або кліщовий бореліоз — це природно-осередкове захворювання, що передається кліщами. Воно характеризується ураженням шкіри, суглобів, нервової, серцево-судинної систем та часто має хронічний, рецидивний перебіг. У 2020 р. Американське товариство з інфекційних хвороб (IDSA), Американська академія неврології (AAN) та Американська колегія ревматологів (ACR) спільно розробили клінічні практичні рекомендації з профілактики, діагностики та лікування хвороби Лайма. Пропонуємо до вашої уваги короткий виклад основних положень даного документа.

■ **Які заходи безпеки слід застосовувати для запобігання укусам кліщів та розвитку кліщових інфекцій?**

Насамперед особи, які мають ризик інфікування, повинні вживати заходів індивідуального захисту для зменшення імовірності укусу кліщів, зараження кліщовою інфекцією та поширення кліщових патогенів (рекомендація на основі належної практики). Для запобігання укусам кліщів рекомендовано застосовувати репеленти, як-от N,N-дітил-мета-толуамід, пікаридин, етил-3-(М-бутилацетамідо)-пропіонат, олія лимонного евкаліпта, п-ментан-3,8-діол, 2-ундеканон або перметрин (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Видаляти кліщів рекомендовано негайно механічним способом шляхом використання чистого пінцета з гострими кінцями (або подібного пристрою), захопивши тіло кліща якомога ближче до шкіри (*рекомендація на основі належної практики*). Не потрібно припалювати кліща (сірником / іншим нагрівальним засобом) або застосовувати отруйні речовини чи нафтопродукти, щоб він від'єднався від шкіри (*рекомендація на основі належної практики*).

■ **Які діагностичні процедури необхідно використовувати після укусу кліща?**

Видаленого кліща рекомендовано подати до лабораторії для визначення роду (*рекомендація на основі належної практики*). Проте не рекомендовано тестувати кліща роду іксодових (*Ixodes spp.*) щодо інфекції, викликаній бактеріями *Borrelia burgdorferi*, адже, незалежно від наявності або відсутності *B. burgdorferi* у кліща цього роду, вилученого в людини, немає можливості достовірно передбачити ймовірність клінічної інфекції (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). Стосовно діагностичного обстеження безсимптомних пацієнтів після укусу кліща роду іксодових, таких осіб не рекомендовано тестувати на предмет можливого впливу *B. Burgdorferi* (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

■ **Кому слід проводити профілактику антибіотиками для запобігання розвитку хвороби Лайма після укусу кліща?**

Профілактичну антибіотикотерапію рекомендовано призначати дорослим та дітям лише протягом 72 годин після видалення кліща з укусом високого, але не сумнівного або низького ризику (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). Якщо укус кліща неможливо віднести зі значущою достовірністю до групи високого ризику, доцільно почекати певний час.

Укус кліща вважається небезпечним лише у тому разі, якщо відповідає таким критеріям:

- ідентифіковано кліща-переносника *Ixodes spp.*;
- укус стався у високоендемічній зоні;
- кліщ лишався на шкірі протягом більш ніж 36 годин.

Який найліпший режим приймання антибіотиків для хіміопрофілактики хвороби Лайма після укусу кліща з високим ризиком?

Після укусу кліща роду *Ixodes spp.* у всіх вікових групах рекомендоване застосування одноразової дози доксицикліну протягом 72 годин після видалення кліща під наглядом (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). Доксициклін призначають у вигляді одноразової пероральної дози: 200 мг для дорослих та 4,4 мг/кг (до максимальної – 200 мг) для дітей.

Якою є оптимальна стратегія діагностичного контролю за мігрувальною еритемою?

В осіб після потенційного контакту із кліщами в ендемічній зоні щодо хвороби Лайма, які мають одне або декілька уражень шкіри з виникненням мігрувальної еритеми, рекомендовано провести клінічну діагностику, а не лабораторне дослідження (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). У пацієнтів з одним або кількома ураженнями шкіри, що вказують на наявність мігрувальної еритеми, але є для неї нетиповими, слід виконати тестування на антитіла на зразках сироватки крові, взятих у гострій фазі (з подальшим її аналізом у фазі видужання, якщо початковий результат негативний).

Цей метод має переваги на відміну від доступних на даний час прямих способів виявлення, як-то полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) або посів зразків крові чи шкіри. Якщо потрібно, зразок сироватки фази видужання слід брати принаймні через 2-3 тижні після забору зразка гострої фази (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

Які оптимальні схеми антибіотикотерапії для осіб із мігрувальною еритемою?

У пацієнтів із мігрувальною еритемою рекомендовано застосовувати пероральну антибіотикотерапію доксицикліном, амоксициліном або цефуроксимом аксетилом. Для осіб, які не можуть приймати одночасно доксициклін та β-лактамі антибіотики, переваги має препарат другої лінії азитроміцин (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

Як довго слід лікувати пацієнта з мігрувальною еритемою?

Хворих на мігрувальну еритему рекомендовано лікувати 10-денним курсом доксицикліну або 14-денним – амоксициліну чи цефуроксиму аксетилу, але не тривалішими терапевтичними курсами (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). Якщо пацієнт приймає азитроміцин, період лікування становить від 5 до 10 днів; у США курс терапії триває сім днів, оскільки цей термін вивчався у найбільшому клінічному дослідженні B.J. Luft et al. (1996), проведеному в цій країні.

Чи слід лікувати антибіотиками пацієнтів із висипом, викликаним укусом південного кліща (STARI)?

У пацієнтів, у яких після укусу кліща-одинака роду іксодових, виду *Amblyomma americanum* розвивається ураження шкіри STARI, що схоже на мігрувальну еритему, неможливо дати рекомендації за чи проти застосування антибіотиків.

У певних географічних регіонах як STARI, так і хвороба Лайма є ендемічними (Feder et al., 2011). Тож якщо не буде ідентифіковано кліща, що став причиною STARI, відрізнити поодинокую мігрувальну еритему, викликану кліщовим бореліозом, від STARI буває клінічно неможливо (Wormser et al., 2005). У випадках, коли STARI неможливо відрізнити від асоційованої з хворобою Лайма мігрувальної еритеми в ендемічних для обох станів регіонах, показано антибіотикотерапію, спрямовану на бореліоз. *(Рекомендацій немає через брак доказів)*

■ **Яка стратегія діагностичного тестування має переваги при невробореліозі Лайма?**

При оцінюванні пацієнтів із приводу можливого невробореліозу Лайма з ураженням периферичної або центральної нервових систем рекомендовано провести аналіз на антитіла у сироватці крові, а не ПЛР чи посів зразків ліквору (спинномозкової рідини [СМР]) / сироватки *(сильна рекомендація, докази помірної якості)*. Якщо дослідження СМР виконують в осіб із підозрою на невробореліоз Лайма з пошкодженням центральної нервової системи *(сильна рекомендація, докази помірної якості)*:

- рекомендовано одночасно отримати зразки ліквору та сироватки крові для визначення в них специфічних антитіл;
- не рекомендоване серологічне дослідження ліквору без вимірювання специфічних антитіл у СМР/сироватці;
- не рекомендовано використовувати метод рутинної ПЛР або брати посів зразків СМР/сироватки.

■ **За наявності яких неврологічних проявів слід обстежувати пацієнтів із хворобою Лайма?**

У пацієнтів з одним або декількома такими гострими розладами, як менінгіт, болісний радикулоневрит, множинна мононевропатія, гострі невропатії черепних нервів (зокрема VII, VIII, рідше III, V, VI тощо) або у хворих із підтвердженням запаленням спинного мозку (або рідше – головного), який особливо асоційований із болючим радикулітом, що уражає суміжні сегменти спинного мозку, та епідеміологічно можливим контактом із кліщами, інфікованими *B. burgdorferi*, рекомендовано провести обстеження із приводу хвороби Лайма *(сильна рекомендація, докази помірної якості)*. У пацієнтів із типовим бічним аміотрофічним, рецидивно-ремісивним розсіяним склерозом, хворобою Паркінсона, деменцією, когнітивною дисфункцією або вперше виниклими судомними нападами не рекомендовано проводити рутинне обстеження щодо хвороби Лайма *(сильна рекомендація, докази низької якості)*.

В осіб із неврологічними синдромами, що є відмітними від зазначених вище, у разі відсутності в анамнезі інших клінічних чи епідеміологічних даних на підтвердження діагнозу кліщового бореліозу, не слід проводити скринінг на хворобу Лайма *(сильна рекомендація, докази низької якості)*. У хворих із неспецифічними аномаліями білої речовини при проведенні магнітно-резонансної томографії мозку за відсутності в анамнезі інших клінічних чи епідеміологічних доказів, що підтверджували б діагноз хвороби Лайма, недоцільно виконувати обстеження із приводу кліщового бореліозу *(слабка рекомендація, докази низької якості)*.

■ **Чи слід обстежувати дорослих пацієнтів із психічними захворюваннями щодо наявності хвороби Лайма?**

В осіб із психічними розладами не рекомендовано проводити рутинний скринінг із приводу кліщового бореліозу *(сильна рекомендація, докази низької якості)*.

■ **Чи потрібно обстежувати дітей із порушеннями розвитку, поведінки чи психічними розладами щодо наявності хвороби Лайма?**

У дітей із порушеннями розвитку, поведінки чи психічними розладами недоцільно проводити рутинний скринінг із приводу кліщового бореліозу (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

■ **Які оптимальні схеми антибіотикотерапії за розвитку гострих неврологічних проявів хвороби Лайма без ураження паренхіми головного та спинного мозку?**

В осіб з менінгітом, асоційованим із хворобою Лайма, невропатією черепних нервів, радикуло-невропатією або іншими проявами ураження периферичної нервової системи, слід застосовувати внутрішньовенно (в/в) цефтріаксон, цефотаксим, пеніцилін G або пероральний доксициклін.

Рішення щодо вибору антибіотика, зокрема способу використання, варто приймати здебільшого на основі індивідуальних факторів, таких як профіль побічних ефектів, легкість приймання, переносимість пероральних ліків, занепокоєння щодо дотримання режиму терапії, не пов'язаного з ефективністю. Під час терапевтичного процесу спосіб лікування може бути змінений із в/в на пероральний. Бажана тривалість приймання антибіотика становить від 14 до 21 днів (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

■ **Чи слід лікувати пацієнтів з ураженням паренхіми головного або спинного мозку, пов'язаним із хворобою Лайма, за допомогою пероральних або в/в антибіотиків?**

У даній когорті хворих рекомендовано застосовувати антибіотики в/в, а не перорально (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

■ **Чи потрібно хворим на кліщовий бореліоз із паралічем лицьового нерва призначати кортикостероїди на додаток до антимікробної терапії?**

У пацієнтів із паралічем лицьового нерва, що пов'язаний із хворобою Лайма, кортикостероїди разом з антибіотиками не рекомендовані. В осіб віком від 16 років, які страждають на гострий параліч лицьового нерва, але без інших об'єктивних клінічних чи серологічних даних на підтвердження хвороби Лайма, лікування кортикостероїдами слід проводити протягом 72 годин відповідно до сучасних рекомендацій щодо терапії паралічу лицьового нерва. (*Рекомендацій немає через брак доказів*)

■ **Чи необхідно у всіх пацієнтів із кліщовим бореліозом на ранній стадії проводити електрокардіограму (ЕКГ) для скринінгу на Лайм-кардит?**

ЕКГ рекомендовано виконувати лише у хворих з ознаками або симптомами, що відповідають Лайм-кардиту. Симптоми та ознаки ураження серця при хворобі Лайма включають задишку, набряки, надмірне серцебиття, запаморочення, біль за грудиною та синкопе (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

■ **Які групи хворих на Лайм-кардит потребують госпіталізації?**

Пацієнтів із тяжкими серцевими ускладненнями хвороби Лайма, зокрема значним подовженням інтервалу PR (>300 мс), іншими аритміями або клінічними проявами міоперикардиту рекомендовано госпіталізувати з постійним контролем ЕКГ.

Клінічні прояви Лайм-кардиту включають зниження толерантності до фізичних навантажень, підвищене серцебиття, переднепритомний стан, синкопе, перикардитний біль, ознаки випоту в перикарді, підвищений рівень біомаркерів (як-от тропоніну), набряки та задишку (*сильна рекомендація, докази дуже низької якості*).

■ **Який метод кардіостимуляції слід використовувати, якщо це необхідно при лікуванні Лайм-кардиту?**

У пацієнтів із симптоматичною брадикардією внаслідок Лайм-кардиту, що не піддається медикаментозній терапії, рекомендовано застосувати тимчасову кардіостимуляцію замість імплантації постійного кардіостимулятора (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

■ **Які схеми приймання антибіотиків мають переваги для лікування Лайм-кардиту?**

В амбулаторних хворих на Лайм-кардит доцільно використовувати пероральні антибіотики замість в/в (*слабка рекомендація, докази дуже низької якості*). У госпіталізованих пацієнтів із Лайм-кардитом на початку лікування застосування цефтріаксону в/в має переваги над пероральною формою, поки не з'являться ознаки клінічного поліпшення, а потім слід перейти на пероральний антибіотик для завершення терапії (*слабка рекомендація, докази дуже низької якості*). Особам із Лайм-кардитом призначають загальну антибіотикотерапію строком на 14-21 день протягом тривалішого терапевтичного періоду (*слабка рекомендація, докази дуже низької якості*). Для пероральної антибіотикотерапії у даній популяції хворих препаратами вибору є доксициклін, амоксицилін, цефуроксиму аксетил та азитроміцин.

■ **Чи слід проводити скринінг на хворобу Лайма у пацієнтів, що обстежуються із приводу гострого міокардиту/перикардиту чи хронічної кардіоміопатії невідомої етіології?**

В осіб із гострим міокардитом/перикардитом невідомої причини у відповідних епідеміологічних умовах слід провести тестування на хворобу Лайма (*сильна рекомендація, докази низької якості*). Пацієнтам із хронічною кардіоміопатією невідомої етіології не рекомендовано проводити рутинний скринінг на кліщовий бореліоз (*слабка рекомендація, докази низької якості*).

■ **Яка оптимальна стратегія діагностичного тестування із приводу Лайм-артриту?**

При оцінці пацієнтів щодо потенційного Лайм-артриту необхідно провести аналіз на виявлення у сироватці крові антитіл за допомогою ПЛР або посіву зразків крові чи синовіальної рідини / тканини (*сильна рекомендація, докази помірної якості*). У серопозитивних хворих, в яких є підозра стосовно наявності Лайм-артриту, але для прийняття рішення щодо лікування потрібна більш чітка інформація, рекомендовано застосувати ПЛР із залученням синовіальної рідини / тканини, а не культивування цих зразків для виявлення *Borrelia* (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

■ **Який найліпший режим приймання антибіотиків для початкового лікування Лайм-артриту?**

Для пацієнтів із Лайм-артритом рекомендовано використовувати пероральну антибіотикотерапію протягом 28 днів (*сильна рекомендація, докази помірної якості*).

■ **Які терапевтичні підходи слід застосовувати в пацієнтів, у котрих не вдалося повністю вилікувати Лайм-артрит?**

У хворих на Лайм-артрит із частковою відповіддю (помірний залишковий набряк суглобів) після першого курсу пероральної антибіотикотерапії не рекомендовано проводити другий курс даного лікування, а ліпше продовжувати нагляд за пацієнтами. Слід розглянути можливість виключення інших причин набряку суглобів, окрім Лайм-артриту, дотримання режиму терапії, тривалість артриту до початкового лікування, ступінь проліферативних змін синовіальної оболонки. Другий курс перорального приймання антибіотиків строком до одного місяця може бути розумною альтернативою для пацієнтів, у яких проліферативні зміни синовіальної оболонки є помірними порівняно з набряком суглобів, а також для тих, хто вважає за краще повторити курс лікування, перш ніж розглядати застосування в/в препаратів. *(Рекомендацій немає через брак доказів)*

У пацієнтів із Лайм-артритом за відсутності або дуже низької відповіді (набряк суглоба від помірного до виразного з мінімальним зменшенням випоту в суглоб) після початкового курсу пероральної антибіотикотерапії переваги має 2-4-тижневий курс цефтріаксону в/в над другим курсом приймання пероральних антибіотиків *(слабка рекомендація, докази низької якості)*.

■ **Яким чином слід лікувати Лайм-артрит після проведення антибіотикотерапії?**

Пацієнтам, які не пройшли один курс перорального приймання антибіотиків та один курс антибіотиків в/в, слід звернутися до ревматолога або іншого кваліфікованого фахівця для розгляду питання про використання протиревматичних хворобомодифікувальних засобів, біологічних препаратів, внутрішньосуглобових стероїдів або артроскопічної синовектомії. Передбачається, що антибіотикотерапія тривалістю довше ніж вісім тижнів не матиме додаткової користі у хворих на персистувальний артрит, якщо лікування включало один курс антибіотиків в/в *(слабка рекомендація, докази дуже низької якості)*.

■ **Чи потрібно пацієнтам із хворобою Лайма, що мають стійкі симптоми після стандартного лікування, призначати додаткові антибіотики?**

Пацієнтам із хворобою Лайма, що мають стійкі або повторювані неспецифічні симптоми, такі як слабкість, біль чи когнітивні порушення, отримали рекомендовану терапію, але в них відсутні об'єктивні докази повторного інфікування або невдалого лікування, не рекомендовано застосовувати додаткову антибіотикотерапію. Докази стійкої інфекції або невдалого лікування включають об'єктивні ознаки активності захворювання, як-от артрит, менінгіт або невропатія *(сильна рекомендація, докази помірної якості)*.

■ **Який оптимальний режим антибіотикотерапії у пацієнтів із бореліальною лімфоцитомою?**

В осіб із бореліальною лімфоцитомою рекомендовано використовувати пероральну антибіотикотерапію протягом 14 днів *(слабка рекомендація, докази низької якості)*.

■ **Якою є найліпша схема антибіотикотерапії для лікування хронічного атрофічного акродерматиту?**

У даній когорті хворих доцільно застосовувати пероральну антибіотикотерапію 21-28 днів на відміну від коротшого періоду лікування *(слабка рекомендація, докази низької якості)*.

■ **За яких обставин слід обстежити пацієнта із хворобою Лайма із приводу наявності супутнього анаплазмозу чи babesіозу?**

В осіб із хворобою Лайма, які мають високу температуру або характерні відхилення лабораторних показників від норми, клініцисти повинні оцінити наявність потенційної супутньої інфекції, викликаної *Anaplasma phagocytophilum* та/або *Babesia microti*, у географічних регіонах, де ці інфекції є ендемічними. Коморбідну інфекцію можна запідозрити у пацієнтів, які мають стійке значне підвищення температури більш ніж один день, перебуваючи на лікуванні антибіотиками із приводу хвороби Лайма. Якщо температура не знижується незважаючи на застосування доксицикліну, важливо врахувати інфекцію *B. microti*.

Характерні відхилення лабораторних показників від норми, що виявляють як при анаплазмозі, так і babesіозі, включають тромбоцитопенію, лейкопенію, нейтропенію та/або анемію. Ознаки гемолізу, серед яких підвищений рівень непрямого білірубину, лактатдегідрогенази та анемія, особливо свідчать про наявність babesіозу. (Рекомендація на основі належної практики)

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.aan.com

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Засновник

Igor Іванченко

Видавець

Видавництво ТОВ «МЕДІАПРОСТІР
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Генеральний директор

Igor Іванченко

Редакційний відділ

(044) 521-86-86

Відділ реклами

(044) 521-86-91

Відділ передплати

та розповсюдження

(044) 364-40-28

podpiska@health-ua.com

Адреса редакції:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 14877-3848Р від 15.01.2009

Підписано до друку: листопад 2021 р.

Друк – ТОВ «ПРИНТ-ІНК»,

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

Загальний наклад – 15 000 прим.

Редакція має право публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів. За достовірність
фактів, цитат, імен, географічних назв та інших
відомостей відповідають автори. Передрук
матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.
Відповідальність за зміст рекламних
та інформаційних матеріалів несуть особи,
які подали їх для розміщення у виданні.

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на **результат**

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор® Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



MERCK

 **acino**

СХЕМА ТИТРУВАННЯ ПРЕПАРАТУ КОНКОР®1

Лікування слід розпочинати поступово з низьких доз із подальшим підвищенням дози



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al, JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор®, Конкор® Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор® Кор), 5 або 10 (Конкор®) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за ра-

хунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астения, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк KGaA, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. UA-CONC-PUB-012021-034, UA-CONCO-00003.

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

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

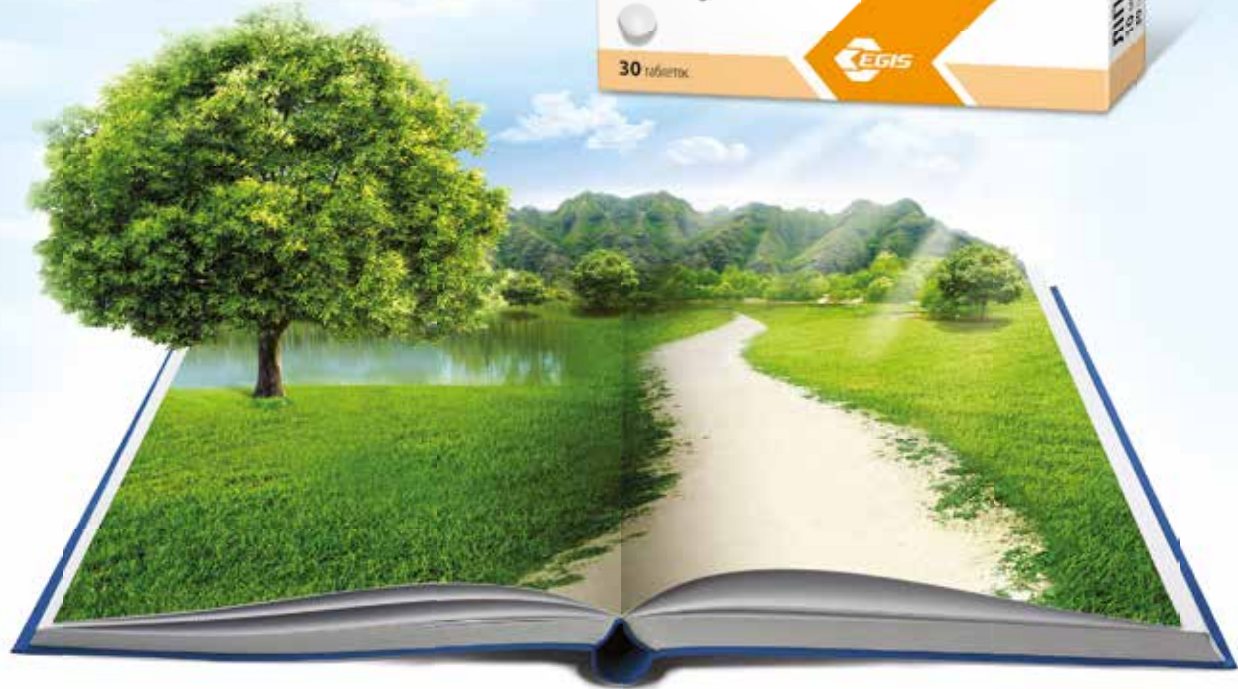
Merck  **acino**

ЛІПОБОН

езетиміб

ПОКАЗАННЯ:

- Первинна гіперхолестеринемія
- Профілактика серцево-судинних подій*



*Інструкція для медичного застосування препарату Ліпобон.

Склад. 1 таблетка містить езетимібу 10 мг. **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, симпозиумах з медичної тематики.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38





КАРДІО АГНІЛ

МАЛЕНЬКІ СЕРДЕЧКА ДЛЯ АКТИВНИХ СЕРДЕЦЬ



- ♥ Профілактика тромбоутворення¹
- ♥ Зниження ризику розвитку інфаркту міокарда²
- ♥ Виробляється в Німеччині³

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анагетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегатним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння (індекс маси тіла > 30), спадковий анамнез (інфаркт міокарда у пацієнтів віком до 55 років принаймні у одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату; астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НГЗПІ в анамнезі; гострі пептичні виразки, геморагічний діабез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади; часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового трак-

ту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р.п. МОЗ України:** UA/10141/01/01 від 06.03.2020 №630. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб нається в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. 2. Seshasai S.R. et al. Arch Intern Med. 2012 Feb 13;172(3):209–16. 3. Регістраційне посвідчення на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 06.03.2020 №630.

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

 **acino**