

ЗБІРНИК КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

КАРДІОЛОГІЯ ТА РЕВМАТОЛОГІЯ

sanofi

курс на ДЕЕСКАЛАЦІЮ з ПЛАВІКС®

Курс на деескалацію з ПЛАВІКС®
через 7 днів після події настільки ж ефективний,
як 1 рік ПАТТ* з потужним інгібітором P2Y₁₂¹

Курс на деескалацію з ПЛАВІКС®
через місяць після події приносить вищу чисту
клінічну користь порівняно з продовженням ПАТТ*
з потужним інгібітором P2Y₁₂²

* ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія

1. Sibbing D et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomized, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2019 Oct 4; 390 (10194): 1747-1757.
2. Quiser T et al. Benefits of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017 Nov 13; 38(46): 3070-3078.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЛАВІКС®, таблетки, вкриті оболонкою, по 300 мг; РП UA/9247/01/02, Наказ МОЗ України №43 від 11.01.2022.
4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЛАВІКС®, таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг; РП UA/9247/01/01, Наказ МОЗ України №153 від 25.01.2022.

Інформація про препарат ПЛАВІКС®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 300 мг.

Склад: діюча речовина: клопидогрель; 1 таблетка містить клопидогрель гідросольфату у вигляді основи 300 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антитромбоцитарні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів за винятком гепарину. Клопидогрель. Код АТХ: B01A C04. **Фармакологічні властивості.** Деескалація при застосуванні інгібітора P2Y₁₂-рецепторів у пацієнтів з ГКС оцінювалася у двох рандомізованих дослідженнях, спонсорованих дослідниками (ISS), – дослідженнях TOPIC і TROPICAL-ACS – з даними щодо клінічних результатів. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів. Профілактика атеротромбоцитарних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, печінкова виразка або внутрішньочерепний крововилив). **Спосіб застосування та дози.** Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдромом. Препарат застосовують перорально, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Часто – гематома, носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, діарія, абдомінальний біль, диспепсія, утворення сичі, кровотеча у місці ін'єкції. **Категорія вілуску.** За рецептом. **Інформація про препарат ПЛАВІКС®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 75 мг.** **Склад:** діюча речовина: клопидогрель; 1 таблетка містить клопидогрель гідросольфату у вигляді основи 75 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антитромбоцитарні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів за винятком гепарину. Клопидогрель. Код АТХ: B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів. Профілактика атеротромбоцитарних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча (наприклад, печінкова виразка або внутрішньочерепний крововилив). **Спосіб застосування та дози.** Дорослі, у т.ч. пацієнти літнього віку. Плавикс® приймають по 75 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Часто – гематома, носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, діарія, абдомінальний біль, диспепсія, підшкірний кроволив, кровотеча у місці ін'єкції. **Категорія вілуску.** За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

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

MAT-UA-2200070 (28.02.22)

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

Ми у соцмережах:



@MedicnaGazetaZdorovaUkraini



t.me/HealthUAcom



@healthUAcom



Засновник

Іванченко Ігор Дмитрович

Видавець

Видавництво ТОВ «МЕДІАПРОСТІР
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Директор

Черкасова Тетяна Володимирівна

Шеф-редактор

Паламарчук Юлія Віталіївна

Редакційний відділ

+38 (067) 234-81-49

Відділ маркетингу

+38 (063) 599-39-91

Відділ передплати та розповсюдження

+38 (095) 476-72-79

podpiska@health-ua.com

Адреса редакції:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 14877-3848Р від 15.01.2009

Підписано до друку: січень 2023 р.

Друк – ТОВ «ЛІВ ПРИНТ»,

03134, м. Київ, вул. Симиренка, буд. 5-В, кв.32.

Загальний наклад – 12 750 прим.

ЗБІРНИК КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ: КАРДІОЛОГІЯ ТА РЕВМАТОЛОГІЯ

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

ЗМІСТ

Рекомендації щодо серцево-судинного оцінювання та ведення пацієнтів, які потребують некардіологічних хірургічних втручань	3
Профілактика і лікування серцево-судинних захворювань у закладах первинної медичної допомоги	19
Реваскуляризація коронарних артерій: основні положення американських рекомендацій.....	30
Ключові принципи ведення пацієнтів із шлуночковими аритміями та профілактики раптової серцевої смерті	40
Ведення пацієнтів із серцевою недостатністю: основні тези оновлених рекомендацій	49
Сучасні уявлення про ураження серцево-судинної системи на тлі COVID-19 та постгострі наслідки.....	64
Настанови щодо діагностування та лікування легеневої гіпертензії.....	83
Практичні аспекти подальшого спостереження за пацієнтами після гострого епізоду тромбоемболії легеневої артерії	94
Остеоартроз: основні принципи діагностики та лікування.....	101
Лікування пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок: ключові положення оновлених рекомендацій.....	105

Рекомендації щодо серцево-судинного оцінювання та ведення пацієнтів, які потребують некардіологічних хірургічних втручань

До вашої уваги представлено огляд рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2022) щодо оцінювання серцево-судинної системи та ведення пацієнтів, які перенесли несерцеві хірургічні втручання (НКВ), схвалені Європейським товариством анестезіологів та інтенсивної терапії (ESAIC). Наведені настанови узагальнюють і оцінюють наявні доказові дані, щоб допомогти медичним працівникам запропонувати найкращі стратегії лікування для пацієнта з певним захворюванням, а також полегшити прийняття рішень у щоденній практиці.

За оцінками кількість великих хірургічних операцій у всьому світі становить понад 300 млн процедур на рік. Як відомо, 85% хірургічних втручань є НКВ, тобто виконуються на інших органах і системах. Так, за даними звіту Національної бази даних стаціонарних пацієнтів США (USA National Inpatient Sample database) 2012-2013 рр. половина пацієнтів віком старше 45 років, які перенесли НКВ, мали принаймні два серцево-судинні (СС) чинники ризику, 18% осіб мали ішемічну хворобу серця (ІХС), 4,7% – інсульт в анамнезі, у 7,7% пацієнтів модифікований індекс серцевого ризику (RCRI) був ≥ 3 (діапазон 0-6).

Ризик періопераційних ускладнень залежить від поширеності супутніх захворювань, клінічного стану пацієнтів перед операцією, а також терміновості, обсягу, типу і тривалості хірургічної процедури. У когортному дослідженні серед 40 тис. пацієнтів віком ≥ 45 років, які перебували на стаціонарному лікуванні після НКВ, в одного із семи через 30 днів після процедури спостерігали СС-або цереброваскулярне ускладнення. Особливо часто СС-ускладнення можуть виникати в осіб, які потребували хірургічного втручання, із підтвердженою або безсимптомною ІХС, дисфункцією лівого шлуночка (ДЛШ), захворюванням клапанів серця і аритмією в анамнезі. За оцінками, до 2030 р. кожна п'ята особа віком старше 75 років щорічно потребуватиме хірургічного втручання. Тобто дорослі віком ≥ 75 років мають більший ризик розвитку періопераційних серйозних СС-подій.

Ішемія міокарда, що розвивається в періопераційний період, може бути зумовлена трьома механізмами:

1. Невідповідністю між потребою в кисні та його постачанням на тлі стенозу коронарної артерії, що може обмежувати кровотік внаслідок періопераційних гемодинамічних змін.
2. Гострим коронарним синдромом (ГКС), спричиненим хірургічним стресом, із розривом атеросклеротичної бляшки; супроводжується із прозапальними і гіперкоагуляційними станами, гемодинамічним дистресом внаслідок змін рідинного гомеостазу й анестезії.
3. Ризиком кровотечі, пов'язаної з хірургічним втручанням, внаслідок переривання антиагрегантної терапії, що може призвести до тромбозу в пацієнтів, що потребували НКВ після попереднього встановлення коронарного стента.

Оскільки поширеність патології серця зростає з віком, періопераційна СС-смертність і захворюваність є переважно проблемою старшого населення. Рекомендації ESC (2022) щодо оцінювання функції СС-системи (ССС) і лікування пацієнтів, які потребують НКВ, зосереджені на періопераційному оцінюванні СС-ризiku та періопераційному веденні пацієнтів, у яких СС-захворювання (ССЗ) є потенційним джерелом ускладнень під час НКВ.

Поточні рекомендації спрямовані на запобігання періопераційній СС-захворюваності, зокрема періопераційному інфаркту міокарда (ІМ), тромбозу стента, гострій серцевій недостатності (СН), гемодинамічно значущій аритмії, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), ішемічному інсульту і смерті. Також

важливо запобігати ускладненням, пов'язаним з антитромботичним лікуванням, оскільки кровотеча асоційована з підвищеним ризиком ІМ та смерті.

ОЦІНЮВАННЯ КЛІНІЧНОГО РИЗИКУ

СС-захворюваність і смертність у пацієнтів при НКВ визначаються двома основними чинниками: ризиком, пов'язаним із пацієнтом, і ризиком, пов'язаним із хірургічним втручанням. Ризики можуть бути зменшені завдяки адекватному передопераційному оцінюванню і правильному вибору типу і часу хірургічної процедури (рис. 1).

Ризик, пов'язаний із хірургічним втручанням, визначається типом і тривалістю операції, а також терміновістю процедури чи втручання. Тип анестезії й анестетики також можуть мати вплив на ризик розвитку ускладнень у пацієнтів, що потребують НКВ, із середнім або високим СС-ризиком. Будь-яка хірургічна процедура може супроводжуватися підвищенням рівнів кортизолу і катехоламінів у відповідь на стрес внаслідок пошкодження тканин і запалення, а також нейроендокринного і симпатовагального дисбалансу. Зміни внутрішньої температури тіла, крововтрата і перерозподіл рідини можуть спричинити підвищення опору судин, а також гіпотензію, що призводить до дисбалансу між потребою міокарда в кисні та його доставкою.

Кровотеча, переливання продуктів крові, пошкодження тканин і запальна реакція, своєю чергою, можуть позначатися на системі згортання крові, спричинюючи протромботичний стан.

Ризик, пов'язаний із пацієнтом, визначається його віком, наявністю чинників ризику ССЗ (як-от куріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, дисліпідемія, сімейний анамнез) або встановлених ССЗ і супутньої патології. Виявлення пацієнтів із ризиком розвитку СС-ускладнень є надзвичайно важливим для вибору терапії, якщо доступні нехірургічні варіанти лікування або коли тип операції чи анестезії чинить вплив на ризик ускладнень. У разі екстреної оперативної допомоги оцінювання може бути обмеженим.

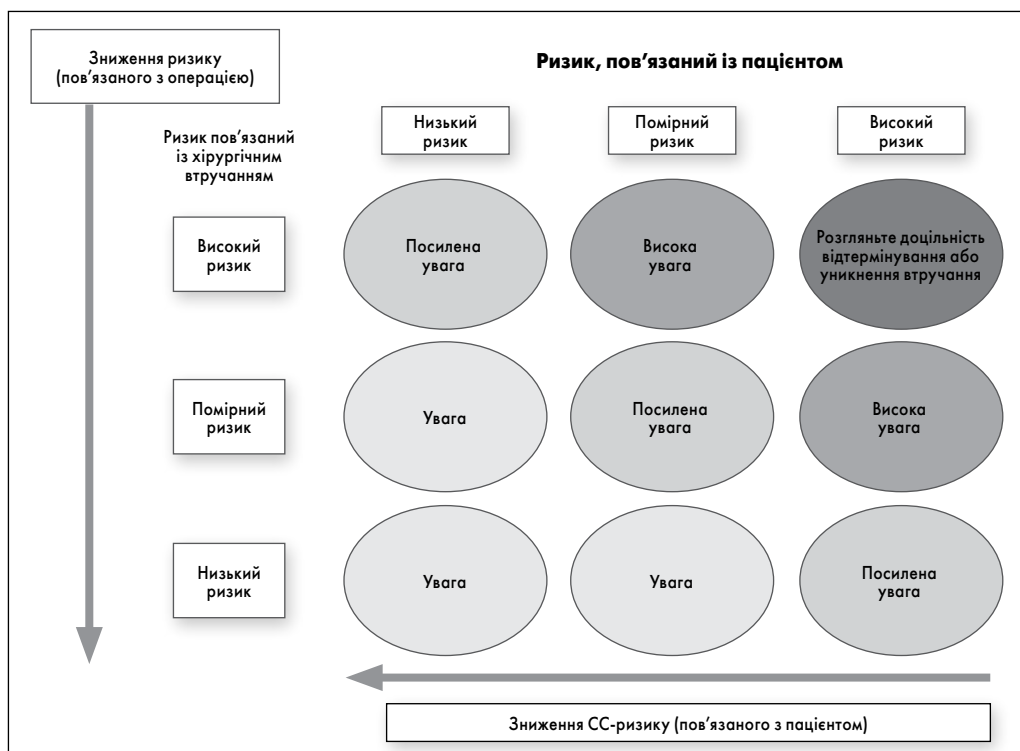


Рис. 1. Оцінка ризиків при НКВ (ризик має бути якомога ближче до нижнього лівого кута)

На початковому етапі рекомендовано в усіх пацієнтів ретельно збирати анамнез і проводити їх фізичний огляд, акцентуючи увагу на чинниках ризику ССЗ, наявних ССЗ і супутніх захворюваннях. Пацієнтам із середнім і високим хірургічним ризиком рекомендовано проводити стандартні лабораторні тести. За отриману інформацію можна продовжити подальше оцінювання ризику. ЕКГ, функціональної здатності та/або визначення рівнів біомаркерів слід виконувати залежно від ступеня ризику, пов'язаного з хірургічним втручанням, і отриманих даних (рис. 2).

Пацієнти віком менше 65 років без супутніх ССЗ або чинників СС-ризiku в анамнезі вважаються групою низького ризику, їм можна проводити хірургічне втручання з низьким і помірним ризиком без додаткового передопераційного оцінювання ризику. Зокрема, пацієнтам без ознак чи симптомів ССЗ, але із сімейним анамнезом генетичної кардіоміопатії рекомендовано пройти дообстеження за допомогою ЕКГ та ехокардіографічного дослідження, щоб виключити наявність кардіоміопатії.

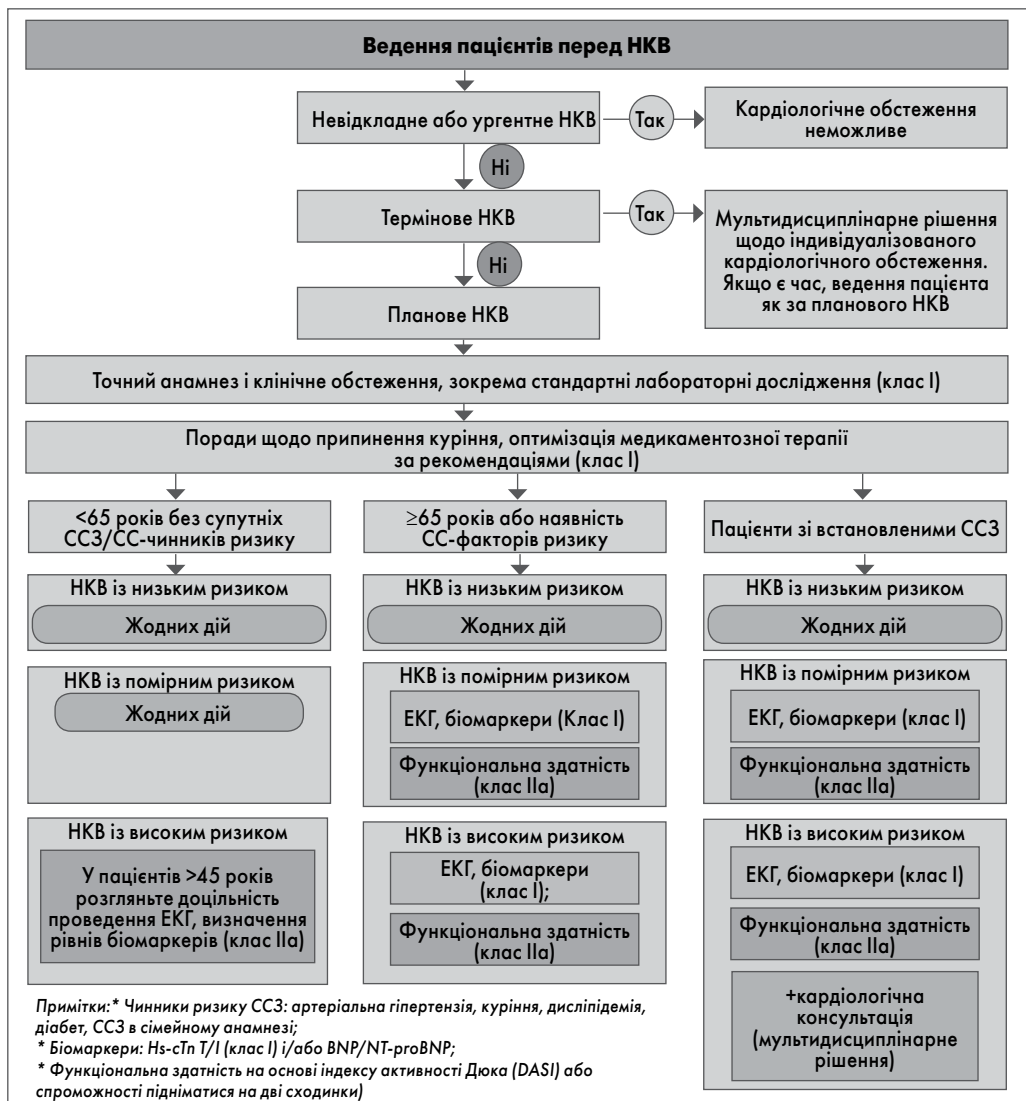


Рис. 2. Оцінювання ризику перед НКВ

Так, пацієнти старше 65 років і з чинниками ризику ССЗ мають підвищений ризик виявлення недіагностованих ССЗ. Для оцінювання 10-річного ризику смерті від ССЗ поза проведенням НКВ можна використовувати SCORE2. Ця група пацієнтів також має підвищений ризик розвитку періопераційних ускладнень під час НКВ, тому вони потребують проведення додаткового оцінювання перед хірургічними операціями із середнім і високим ризиком, а також оптимального лікування чинників ризику. Це також стосується пацієнтів з іншими захворюваннями, які пов'язані з високим ризиком супутньої невиявленого або відомого ССЗ.

Термін проведення належного оцінювання ризику

Передопераційне оцінювання слід проводити перед оперативним втручанням, бажано одразу після прийняття рішення про НКВ. Точна оцінка ризиків і переваг хірургічного втручання є необхідною умовою для прийняття інформованого рішення щодо доцільності хірургічного втручання як лікарями, так і пацієнтами. Оцінювання має допомогти під час вибору способу хірургічного втручання (ендоскопічний або відкритий) і моніторингу. Тобто прогностична цінність передопераційної оцінки СС-ризиків набагато вища в разі планової хірургії порівняно з ургентною.

Допуск чи недопуск до операції

У клінічних умовах може бути складно вирішити, чи є ССЗ протипоказанням до операції. Найкращий варіант – стабілізація стану кардіологічного пацієнта перед оперативним втручанням, але очікування може бути шкідливим за гострого хірургічного захворювання. Немає чіткого переліку захворювань серця, які є абсолютним протипоказанням до НКВ, але в пацієнтів із тяжкою СН (клас IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [NYHA]), кардіогенним шоком, тяжкою легеневою гіпертензією або в пацієнтів із тяжкою слабкістю, можливо, слід уникати оперативних втручань із високим ризиком.

Слід враховувати час для подолання сумнівів пацієнтам і надання доказової інформації про співвідношення ризику і користі, а також варіанти лікування (зокрема, нехірургічного лікування або варіант «не робити нічого»), щоб забезпечити інформовану згоду і дати змогу брати участь у спільному прийнятті рішень для забезпечення найкращого рішення.

МЕТОДИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ОЦІНЮВАННЯ

Оцінка ризику

Калькулятори загального ризику. На підставі багатфакторного аналізу даних спостережень розроблено калькулятори індексів ризику. Більшість калькуляторів враховують чинники ризику, пов'язані як із пацієнтом, так і з операцією, але в жодному серед змінних немає рівнів біомаркерів. Калькулятори ризику можна використовувати на додаток або як альтернативу до оцінювання чинників ризику, пов'язаних з операцією і пацієнтом.

Робоча група наголошує, що критеріями відбору пацієнтів для подальшого передопераційного тестування має бути клінічне оцінювання, а не певна кількість балів.

Слабкість

Слабкість – це пов'язаний із віком мультифакторний стан зниженого фізіологічного резерву, що призводить до зниження стійкості, втрати адаптаційної здатності та підвищеної вразливості до стресових чинників.

Передопераційне оцінювання пацієнтів старше 70 років має уміщувати скринінг слабкості, який є предиктором несприятливих результатів для здоров'я в зазначених групах хірургічних пацієнтів.

Електрокардіографія

ЕКГ у 12 відведеннях – це широкодоступний інструмент, що дає змогу оцінити серцевий ризик і виявити невідомі ССЗ, що потребують терапії (наприклад, фібриляцію передсердь або АВ-блокаду). Передопераційну ЕКГ рекомендовано проводити у 12 відведеннях пацієнтам віком ≥ 65 років або з відомими ССЗ в анамнезі, чинниками ризику ССЗ або симптомами, що вказують на серцеві розлади, яким планується проміжне втручання або операція з високим ризиком.

Не рекомендовано регулярно проводити передопераційну ЕКГ у пацієнтів із низьким серцевим ризиком перед втручанням із низьким ризиком. У разі виявлення аномалій корисним є порівняння даних із попередніми записами ЕКГ. Передопераційна реєстрація ЕКГ також дає змогу виявити інтра- і післяопераційні зміни ЕКГ.

Біомаркери

Оскільки періопераційний ризик СС-ускладнень залежить від наявності та ступеня ССЗ, широкодоступні для визначення біомаркери можуть допомогти в оцінюванні СС-ризиків.

Високочутливий серцевий тропонін Т/І (Hs-cTn Т/І) дає змогу кількісно оцінити пошкодження міокарда, а BNP і NT-proBNP – кількісно визначити гемодинамічний стрес серцевого м'язу. Кілька великих проспективних досліджень продемонстрували, що Hs-cTn Т/І і BNP/NT-proBNP мають високу та інкрементну прогностичну цінність щодо періопераційних серцевих ускладнень, зокрема СС-смерті, зупинки серця, гострої СН і тахіаритмії. Отже, визначення рівнів Hs-cTn Т/І і BNP/NT-proBNP доповнює клінічну оцінку й ЕКГ у прогнозуванні ризику.

Неінвазивні й інвазивні процедури

Ретроспективні когортні дослідження не виявили більш значущого зниження ризику виникнення післяопераційної значної несприятливої СС-події чи надання більше інформації, ніж за допомогою клінічного оцінювання ризику в разі проведення перед НКВ із високим ризиком трансторакальної ехокардіографії (ТТЕ). Передопераційна ТТЕ надає інформацію про три основні маркери ризику післяопераційних серцевих подій: ДЛШ, ураження клапанів серця і кардіоміопатію. Систолічна ДЛШ є важливим предиктором післяопераційної СН.

Передопераційне ультразвукове обстеження FOCUS може мати вплив на ведення пацієнтів завдяки підвищенню діагностичної точності клінічної оцінки та допомогти спланувати спосіб хірургічного втручання, техніку анестезії, а також післяопераційний моніторинг. У багаточетовому рандомізованому клінічному дослідженні попередні результати підтвердили, що передопераційне FOCUS-обстеження значно знизило смертність від усіх причин. Власне, через брак можливостей спектрального доплера, обстеження FOCUS є точним лише для оцінювання основних структурних і функціональних аномалій.

Навантажувальні тести

Тест із фізичним навантаженням. Фізичне навантаження з використанням бігової доріжки або велоергометра забезпечують визначення функціональної здатності, артеріального тиску (АТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також допомагають виявити ішемію міокарда. Навантажувальний тест слід розглядати як цінну альтернативу для діагностики обструктивної ІХС лише, якщо неінвазивні візуалізаційні тести недоступні або для оцінювання функціональної здатності.

Візуалізаційні методи з навантаженням. Докази значення візуалізаційних методів під час навантаження для прогнозування періопераційного ризику значною мірою базуються на ішемії, індукованій за допомогою фармакологічного стрес-тесту. Хоча жодні докази не підтверджують перевагу фармакологічного впливу над фізичним навантаженням із візуалізацією в пацієнтів, які здатні виконувати фізичні вправи відповідного рівня.

У ретроспективному дослідженні за участю 4494 пацієнтів добутова стрес-ехокардіографія продемонструвала помірну додаткову прогностичну цінність щодо періопераційних ішемічних СС-ускладнень порівняно з клінічними показниками, і виявилася корисною як частина поетапного підходу до стратифікації ризику пацієнтів, яким планується НКВ із середнім і високим ризиком.

Ангіографія

КТ-коронарографія (КТК). КТК рекомендовано для початкової діагностики ІХС у стабільних пацієнтів із низькою клінічною імовірністю або відсутністю попереднього діагнозу ІХС. Крім того, КТК рекомендовано як альтернативу інвазивній коронарографії для виключення ГКС без підйому сегмента ST, у разі низької або середньої імовірності ІХС, а також, коли рівні серцевого тропоніну і/або дані ЕКГ відповідають нормі або непереконливі. Практична корисність КТК знижується

в разі високого вмісту кальцію в коронарних судинах. Прогностична цінність КТК зростає, якщо її поєднувати з неінвазивними функціональними дослідженнями, як-от візуалізація перфузії міокарда.

Інвазивна коронарографія. Недостатньо інформації щодо користі інвазивної коронарографії в пацієнтів, яким заплановано НКВ. Крім того, це може спричинити непотрібну і непередбачувану затримку вже запланованого хірургічного втручання і додати до загального ризику, власне, ризик від процедури. Попри те, що на ІХС може хворіти значна кількість пацієнтів, які потребують НКВ, показання до передопераційної коронарографії та реваскуляризації подібні до таких у нехірургічних умовах.

СТРАТЕГІЇ ЗІ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ

Фармакологічні

Рекомендації щодо фармакологічного зниження ризику наведено в таблиці 1.

β-блокатори

β-блокатори зменшують споживання кисню міокардом, знижуючи силу і частоту серцевих скорочень, а також є ефективними антиаритмічними засобами. Крім того, деякі β-блокатори (метопролол) інгібують гіперактивацію нейтрофілів під час гострих запальних станів. Зважаючи на такі властивості, β-блокатори були одними з найчастіше досліджуваних кардіопротекторних засобів у пацієнтів перед проведенням НКВ.

Таблиця 1. Рекомендації щодо фармакологічного зниження ризику

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Початок терапії		
У пацієнтів, які мають показання для приймання статинів, розгляньте доцільність їх призначення перед операцією	IIa	C
Розгляньте доцільність застосування бета-блокаторів перед НКВ із високим ризиком у пацієнтів, які мають два або більше клінічних чинників ризику, для зниження частоти періопераційного інфаркту міокарда	IIb	A
Розгляньте доцільність приймання бета-блокаторів перед НКВ у пацієнтів з ІХС або ішемією міокарда	IIb	B
Не призначайте рутинне застосування бета-блокаторів у передопераційному періоді	III	A
Продовження терапії		
Пацієнтам, які отримують бета-блокатор, розгляньте продовження їх застосування у передопераційний період	I	B
Пацієнтам, які приймають статини, розгляньте/розгляньте продовження лікування у передопераційний період	I	B
У пацієнтів зі стабільною СН розгляньте продовження лікування інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)	IIb	C
Скасування терапії		
У пацієнтів без СН розгляньте можливість скасування інгібіторів РААС у день НКВ для запобігання періопераційній гіпотензії	IIa	B
У пацієнтів, які приймають діуретики для лікування гіпертензії, розгляньте доцільність тимчасового припинення їх приймання у день проведення НКВ	IIa	B
Розгляньте питання про переривання терапії інгібіторами натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) щонайменше за 3 дні перед НКВ із середнім і високим ризиком	IIa	C

У дослідженні передопераційного оцінювання ішемії POISE-1 взяли участь 8351 пацієнт з атеросклеротичним захворюванням або з ризиком його розвитку, які не приймали β -блокатори перед НКВ. Пацієнти були рандомізовані для приймання метопрололу сукцинату із пролонгованим вивільненням (200 мг на добу) або плацебо. Лікування розпочинали за 2-4 год до операції та продовжували протягом 30 днів. Первинний результат (сукупність СС-смерті, нелетального ІМ і нелетальної зупинки серця) був значно нижчим у групі застосування метопрололу (5,8% проти 6,9%; $p = 0,04$). Однак випадки смерті з усіх причин, інсульту та клінічно значущої гіпотензії або брадикардії в групі метопрололу були значно частішими. Загалом початок застосування β -блокаторів перед НКВ не був пов'язаний із клінічною користю, але може бути корисним для пацієнтів із високим СС-ризиком або в тих, хто очікує на НКВ із високим ризиком. Пацієнтам, які постійно приймають β -блокатори, рекомендовано продовжити їх застосування у передопераційному періоді.

Статини

Попри широке застосування статинів у пацієнтів, які зазнали хірургічного втручання, кількість досліджень, які оцінюють ефекти призначення статинів у передопераційний період, є нечисленною. Обмежені дані спостережень свідчать про потенційну користь статинів у передопераційному періоді. Довгострокове застосування статинів у пацієнтів із ССЗ або високим ризиком ССЗ загальновизнане. Зниження ризику операційних ускладнень за допомогою навантажувальної дози аторвастатину (LOAD) вивчали у 648 пацієнтів, які раніше не отримували статини, 24% із яких мали в анамнезі ССЗ, а 49% – діабет. У цьому рандомізованому контрольованому плацебо дослідженні пацієнти отримували аторвастатин у дозі 80 мг протягом 18 год до операції, а потім по 40 мг щодня впродовж 7 днів. Застосування аторвастатину не зменшувало ризик серйозних подій (смертність від усіх причин, нелетальний ІМ або інсульт через 30 днів). Тому рутинне періопераційне призначення статинів не рекомендовано. Однак пацієнтам, яким показане застосування статинів, слід розглянути можливість їх приймання в передопераційному періоді, особливо в разі запланованого хірургічного втручання із високим ризиком.

Інгібітори РААС

Дані про передопераційне застосування інгібіторів РААС непереконливі. Більшість досліджень демонструють, що продовження застосування інгібіторів РААС пов'язане з вищим ризиком розвитку гіпотензії в передопераційний період і, як наслідок, із більшим використанням вазопресорів й інотропів. Крім того, інтраопераційна артеріальна гіпотензія та її тривалість пов'язані з ішемічним ушкодженням органів, як-от ушкодження нирок, міокарда, а також інсульт.

У невеликому дослідженні за участю 275 пацієнтів, рандомізованих для продовження приймання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або пропуску останньої перед операцією дози іАПФ, визначено, що в пацієнтів після відмови від останньої дози іАПФ перед операцією рідше розвивалась інтраопераційна гіпотензія (55% проти 69%) і потреба в застосуванні вазопресорів була менш імовірною. З іншого боку, в групі з пропуском дози була частішою післяопераційна гіпертензія.

До того ж обсерваційне когортне дослідження за участю 4802 пацієнтів, яким проводили НКВ і які застосовували іАПФ і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), підтвердило, що припинення застосування цих препаратів за 24 год до операції асоціювалося з меншим ризиком розвитку інтраопераційної гіпотензії і пов'язане зі зниженням показників сукупної кінцевої точки, що охоплює смертність від усіх причин, інсульт і ІМ. За даними систематичного огляду дев'яти досліджень, відмова від іАПФ/БРА вранці перед операцією не була пов'язана зі смертністю або виникненням серйозної несприятливої СС-події, однак асоціювалося з меншим ризиком розвитку інтраопераційної гіпотензії.

Блокатори кальцієвих каналів

Вплив БКК на баланс між забезпеченням міокарда киснем і потребою в ньому робить ці препарати теоретично придатними для зниження періопераційного ризику. Вагомість рандомізованих досліджень, що оцінюють періопераційні ефекти блокаторів кальцієвих каналів (БКК) обмежується їх невеликим розміром, браком стратифікації ризику і систематичних звітів про серцеву смерть та ІМ.

Пацієнтам, які приймають БКК, особливо за наявності вазоспастичної стенокардії, рекомендовано продовжувати терапію БКК протягом передопераційного періоду, але пропустити приймання у день операції, щоб уникнути розвитку післяопераційної гіпотензії.

Агоністи α_2 -рецепторів

Агоністи α_2 -рецепторів зменшують постгангліонарний викид норадrenalіну і в такий спосіб можуть зменшити сплеск рівнів катехоламінів під час операції. У міжнародному дослідженні *POISE-2* серед 10 010 пацієнтів, які потребували НКВ, застосування агоністів α_2 -рецепторів (клонідину) не зменшило рівень смертності або нелетального ІМ, але збільшило ризик розвитку клінічно значущої гіпотензії та нелетальної зупинки серця.

Діуретики

Діуретики часто призначають пацієнтам з артеріальною гіпертензією (АГ) або СН. Загалом терапію АГ слід продовжувати до дня операції та відновлювати перорально якнайшвидше, коли це можливо. Ретроспективні дані свідчать про те, що інтраопераційне призначення діуретиків може збільшувати ризик гострого ураження нирок (ГНН) після НКВ. Переваги продовження приймання діуретиків як антигіпертензивних препаратів обмежені, тому можна розглянути альтернативні антигіпертензивні засоби.

У будь-якого пацієнта, який приймає діуретики, слід зважати на можливість розвитку електролітних порушень. При СН дозування діуретиків треба заздалегідь скоригувати, щоб забезпечити оптимальний баланс рідини перед операцією та уникнути затримки рідини або зневоднення. Як відомо, гіпокаліємія виникає у 36% пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання. Тому будь-які електролітні порушення, особливо гіпокаліємію і гіпомagneмію, слід корегувати завчасно до операції. Особливу увагу варто приділяти пацієнтам, схильним до розвитку аритмій.

Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу

Частота використання ІНЗКТГ-2 зростає через їх доведену користь у разі ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу і сприятливий вплив у пацієнтів із СН і нирковою недостатністю.

Еуглікемічний діабетичний кетоацидоз (ЕДКА) є рідкісним, але серйозним ускладненням. Хоча в РКД не підтверджено суттєвого збільшення частоти цього стану в разі застосування ІНЗКТГ-2, виявлено випадки ЕДКА, що виникали після НКВ у пацієнтів, які отримували зазначені препарати. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) рекомендує переривати терапію ІНЗКТГ-2 принаймні за 3-4 дні до запланованої операції та уважно стежити за симптомами, пов'язаними з ЕДКА.

Аміодарон

Аміодарон – засіб, який найчастіше застосовують для профілактики післяопераційної ФП. У метааналізі, що оцінював різні антиаритмічні препарати, застосування аміодарону знижувало ризик виникнення ФП після НКВ на 58%, але могло спричинювати несерцеві побічні ефекти. В іншому метааналізі аміодарон (перорально або внутрішньовенно) і β -блокатори були однаково ефективними для зниження ризику розвитку післяопераційної ФП. За даними проспективного рандомізованого клінічного дослідження, комбінація β -блокатора з аміодароном виявилась ефективнішою, ніж β -блокатор окремо в зменшенні ризику розвитку післяопераційної ФП.

Хоча профілактичне приймання аміодарону знижує частоту ФП, клінічні переваги, пов'язані з його регулярним застосуванням, неясні.

Періопераційне призначення антитромботичних засобів

При веденні пацієнтів, які приймають антитромботичні препарати і потребують хірургічного втручання або інвазивної процедури, слід зважати на ризик розвитку кровотечі або тромбозу, пов'язаний як із пацієнтом, так і з процедурою. Крім того, слід брати до уваги фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості використовуваних антитромботичних препаратів.

Оцінювання ризику і прийняття рішень щодо пацієнтів, які потребують тривалої антитромботичної терапії (АТТ), є складним завданням, оскільки існує відповідний зв'язок між періопераційним антитромботичним лікуванням, кровотечею, тромботичними подіями і смертністю. Тобто міждисциплінарна оцінка ризику перед втручанням має вирішальне значення, щоб класифікувати пов'язані з пацієнтом ризики розвитку ішемії та кровотечі, а також хірургічний ризик.

Антитромботична терапія

Монотерапія. У пацієнтів, які приймають аспірин для первинної профілактики, ризик ішемічних подій є низьким; за рекомендаціями щодо первинної профілактики ССЗ ESC (2021) його приймання перед НКВ можна відмінити.

Як відомо, у пацієнтів зі встановленим ССЗ аспірин відіграє значну роль у довгостроковій профілактиці нових серцево-судинних подій завдяки кращому співвідношенню ризику й користі. У дослідженні POISE-210010 пацієнтів зі встановленими ССЗ або з підвищеним СС-ризиком, які потребували НКВ, були розподілені відповідно до того, чи приймали вони аспірин до дослідження, чи ні. Встановлено, що аспірин не зменшував рівень смертності чи нефатального ІМ через 30 днів, проте в групі його застосування частіше, ніж у групі плацебо, спостерігали великі кровотечі (4,6 проти 3,8%).

Аналіз історій 470 пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), застосування аспірину було пов'язане зі значним зниженням смертності й ІМ, тоді як ризик виникнення великої або небезпечної для життя кровотечі суттєво не підвищувався. Цей аналіз підтверджує думку, що ішемічна користь періопераційного застосування аспірину переважає ризик розвитку кровотечі в пацієнтів із попереднім ЧКВ. Отже, зазначеній групі пацієнтів без дуже високого ризику розвитку кровотечі слід продовжувати приймання низьких доз аспірину протягом передопераційного періоду.

Пацієнтам, яким проводять транскатетерну імплантацію аортального клапана (ТІАК) і в яких немає інших показань для терапії пероральними антикоагулянтами, низькі дози аспірину рекомендовано як засіб стандартної терапії. На сьогодні немає доступних рандомізованих даних для оцінювання переваг відміни аспірину порівняно з продовженням його застосування в пацієнтів після ТІАК. У разі, якщо ризик кровотечі перевищує потенційну користь щодо ССС, приймання аспірину слід припинити. Пацієнтам із високим періопераційним ризиком розвитку кровотечі (наприклад, під час операції на хребті або певних нейрохірургічних чи офтальмологічних операцій) застосування аспірину слід припинити щонайменше на 7 днів.

У рідкісних випадках пацієнти з хронічним коронарним синдромом (ХКС) можуть отримувати монотерапію клопідогрелом згідно з рекомендаціями ESC (2020) щодо лікування ГКС у пацієнтів без стійкої елевації сегмента ST. Робоча група досягла консенсусу щодо рекомендацій короткочасного скасування монотерапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів у пацієнтів із високим ризиком розвитку кровотечі. Пацієнти, які отримували монотерапію інгібітором P2Y₁₂-рецепторів як частину стратегії деескалації після ЧКВ/ГКС або через нещодавно перенесений інсульт, захворювання периферичних артерій або непереносимість аспірину, можуть потребувати періопераційного перегляду монотерапії.

Подвійна АТТ. Обсерваційні дослідження повідомляють про значну частоту виникнення значущих несприятливих СС-подій, зокрема СС-смерті, ІМ та тромбозу стента, у пацієнтів після ЧКВ, які потребували НКВ, порівняно з пацієнтами без стентів, що також супроводжувалося більш ніж удвічі вищим ризиком. Чинниками ризику виникнення значущих несприятливих СС-подій після НКВ є час від ЧКВ до операції, із найвищим ризиком за перший місяць; первинне ЧКВ із приводу ІМ із підйомом сегмента ST; переривання або припинення подвійної АТТ і характеристики ураження. Ще одним чинником ризику є термінове хірургічне втручання. Класифікація НКВ, запропонована ESC і Європейською асоціацією анестезіологів (ESA), є підтвердженим інструментом, за допомогою якого можна передбачити вплив типу операції на виникнення значущої несприятливої СС-події.

Після ЧКВ пацієнтам на додаток до аспірину рекомендовано приймати інгібітори P2Y₁₂-рецепторів. За даними метааналізу спостережень, припинення застосування клопідогрелю щонайменше на 5 днів знижує ризик повторної операції з приводу великої кровотечі на 50%, не збільшуючи ризик виникнення значущої несприятливої СС-події або смерті.

Слід зауважити, що прогноз тромбозу стента є гіршим, ніж при коронарній оклюзії *de novo*, і передчасне переривання подвійної АТТ у пацієнтів після нещодавньої імплантації коронарного стента є найвпливовішим предиктором тромбозу стента.

Переважаючою стратегією ведення пацієнтів, які отримують подвійну АТТ через нещодавній ЧКВ, є відкладення планового НКВ до завершення повного курсу АТТ (6 міс. після планового ЧКВ і 12 міс. після ГКС). Проте кілька досліджень підтвердили, що скорочення тривалості подвійної АТТ до 1-3 міс. після імплантації сучасного стента з покриттям лікарським засобом асоціюється з прийнятною частотою виникнення важких несприятливих СС-подій і тромбозу стента в пацієнтів із низьким і помірним ризиком.

Зважаючи на ці дані, рекомендовано відкласти термінову НКВ до досягнення тривалості АТТ принаймні 1 міс. У пацієнтів із ССЗ високого ризику, наприклад через ГКС, слід розглянути призначення подвійної АТТ щонайменше упродовж 3 міс. перед терміновим НКВ. Після припинення застосування інгібітора P2Y12-рецепторів слід провести операцію, при цьому пацієнт продовжує приймати аспірин.

Доцільність довгострокового призначення подвійної АТТ (понад рік) за допомогою клопидогрелю, прасугрелю або тикагрелору на додаток до аспірину слід розглянути в пацієнтів із високим ризиком ішемії, а також в осіб із помірним ризиком ішемії, за відсутності підвищеного ризику кровотечі, що загрожуватиме життю.

Рекомендації щодо призначення АТТ пацієнтам, які потребують НКВ, наведено в таблиці 2.

Зменшення антиагрегантного ефекту. Призначення АТТ пацієнтам, які нещодавно перенесли ЧКВ і яким заплановано НКВ, має бути відбуватися за консультації хірурга і кардіолога, щоб підтримати баланс між ризиком розвитку небезпечної для життя хірургічної кровотечі під час приймання АТТ (компетенція хірурга) і ризиком тромбозу стента, що загрожує життю, через передчасне припинення подвійної АТТ (компетенція кардіолога). Підвищений ризик виникнення серйозної несприятливої СС-події як наслідок (значної) кровотечі також треба брати до уваги під час зіставлення ризиків.

Якщо термінову операцію неможливо відкласти, рекомендовано зменшити або скоротити подвійну АТТ. Це може полягати або в переході від сильніших інгібіторів P2Y12-рецепторів прасугрелю чи тикагрелору на клопидогрель, або в припиненні застосування аспірину і використанні прасугрелю чи тикагрелору як засобу монотерапії. Якщо жоден із цих варіантів не є достатнім, можна розглянути доцільність дострокового припинення терапії інгібітором P2Y12-рецепторів. У разі, якщо необхідно припинити АТТ, приймання тикагрелору слід завершити за 3-5 днів, клопидогрелю – за 5 днів і прасугрелю – за 7 днів до операції.

Таблиця 2. Рекомендації щодо застосування АТТ у пацієнтів, які потребують НКВ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Відкладіть планове НКВ на термін до 6 міс. після планового ЧКВ і до 12 міс. після перенесеного ГКС	I	A
Після планового ЧКВ відкладіть термінове НКВ щонайменше на 1 міс. для проведення подвійної АТТ	I	B
У пацієнтів із нещодавнім ЧКВ, яким призначено НКВ, обговоріть призначення АТТ із хірургом, анестезіологом і кардіологом	I	C
У пацієнтів високого ризику з нещодавнім ЧКВ розгляньте призначення подвійної АТТ принаймні на 3 міс. перед терміновим НКВ	IIa	C
Продовження застосування медикаментів		
Пацієнтам із нещодавнім ЧКВ продовжіть застосування аспірину в періопераційний період, якщо дозволяє ризик розвитку кровотечі	I	B
Рекомендовані терміни переривання застосування медикаментів перед НКВ		
Якщо показано переривання терапії інгібітором P2Y12-рецепторів, відмініть застосування тикагрелору за 3-5 днів, клопидогрелю за 5 днів і прасугрелю за 7 днів перед НКВ	I	B
Пацієнтам, які потребують НКВ із високим ризиком кровотечі, рекомендовано перервати приймання аспірину принаймні за 7 днів перед операцією	I	C
У пацієнтів без ЧКВ в анамнезі розгляньте доцільність переривання приймання аспірину щонайменше за 7 днів перед НКВ для зменшення ризику кровотечі, якщо ризик кровотечі переважає ішемічний ризик	IIb	B
Відновлення терапії		
За даними міждисциплінарної оцінки ризиків, у разі переривання АТТ перед хірургічним втручанням, якнайшвидше відновіть її (протягом 48 год)	I	C

Якщо це можливо, пацієнтам із показаннями до подвійної АТТ операцію слід проводити без припинення терапії аспірином. Лікування аспірином можна припинити як останній захід лише в разі дуже високого ризику кровотечі та відносно низького ризику ішемії. Однак такі хірургічні процедури рекомендовано проводити в медичних установах, де цілодобово працюють бригади для невідкладного лікування пацієнтів у разі розвитку періопераційних ішемічних явищ.

Пацієнтам, які отримують АТТ і у яких розвинулась сильна або небезпечна для життя періопераційна кровотеча, як стратегію порятунку рекомендовано переливання тромбоцитів. Однак тикагрелор і його активний метаболіт можуть пригнічувати агрегацію і перелитих тромбоцитів також. Експериментальні дані вказують на те, що введення альбуміну зв'язує тикагрелор і зменшує його інгібуючу дію на агрегацію тромбоцитів.

Призначення АТТ в періопераційний період з урахуванням функції тромбоцитів. Дослідження функції тромбоцитів у передопераційний період має кілька теоретичних переваг, серед них: виявлення пацієнтів, які отримують АТТ і мають підвищений ризик розвитку кровотечі, пов'язаної з хірургічним втручанням; визначення індивідуальних термінів планової операції після припинення АТТ; швидке призначення терапії в разі розвитку ускладнень у вигляді кровотеч.

Оральні антикоагулянти

Приблизно кожен четвертий пацієнт, який приймає антикоагулянтну терапію, упродовж 2 років потребуватиме хірургічного або інвазивного втручання. Періопераційне призначення оральних антикоагулянтів (ОАК) залежить від чинників, пов'язаних із хірургічним втручанням (терміновість операції і пов'язаний із процедурою ризик кровотечі), із пацієнтом (вік, індивідуальний тромботичний ризик, анамнез ускладнень у вигляді кровотечі, функція нирок, супутній прийом ліків, супутня патологія тощо), а також конкретного засобу антикоагулянтної терапії.

Рекомендації щодо призначення пероральної антикоагулянтної терапії пацієнтам, яким проводять НКВ, наведено на рисунку 3.

Із препаратів антагоністів вітаміну К (АВК) зараз використовують варфарин (період напіввиведення 36-48 год), аценокумарол (період напіввиведення 12 год) і фенпрокумон (період напіввиведення 100 год).

Пацієнтам, які перервали лікування АВК перед операцією, слід відновити його через 12-24 год після інвазивної процедури, якщо кровотеча добре контролювана і відновлена реабсорбція в шлунку і кишечнику.

На початку терапії слід призначати підтримувальну дозу плюс 50% бустерної дози протягом 2 днів. Пацієнтам, які отримують міст-терапію, слід призначати низькомолекулярний гепарин (НМГ) або нефракціонований гепарин (НФГ) разом із АВК через 24 год після операції, якщо кровотеча добре контролювана та підтримується, доки міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) не досягне терапевтичного діапазону. У пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання з високим ризиком кровотечі, застосування терапевтичної дози НМГ слід відкласти на 48-72 год після досягнення гемостазу.

Серед оральних антикоагулянтів не антагоністів вітаміну К (ОАК-неАВК) використовують дабігатран (інгібітор фактора Іа), апіксабан, ривароксабан і едоксабан (інгібітор FXa).

Інвазивні хірургічні втручання можуть потребувати тимчасового припинення терапії ОАК-неАВК, тоді як багато менш інвазивних процедур із відносно низьким ризиком кровотечі можуть виконуватися з мінімальними перервами або безперервною терапією ОАК-неАВК. У разі потреби в терміновому хірургічному втручанні рекомендовано негайно припинити терапію ОАК-неАВК.

За загрозливих для життя ситуацій, що потребують негайного втручання, можна розглянути можливість використання андексанету-альфа не за показаннями, пам'ятаючи, що він неспецифічно зв'язує всі інгібітори FXa, що можуть мати важливі наслідки для подальшого лікування, зокрема введення НФГ або НМГ. Якщо специфічні препарати зворотної дії недоступні, слід розглянути застосування концентрату протромбінового комплексу (КПК) або активованій КПК, хоча сьогодні бракує доказів щодо ефективності та безпеки їх застосування за невідкладних процедур у пацієнтів, які приймають ОАК-неАВК.

Перед незапланованою операцією рекомендовано провести повну панель аналізів на згортання крові, щоб оцінити стан системи згортання крові пацієнта. Показання до призначення препаратів зворотної дії (і/або неспецифічних гемостатичних агентів) ґрунтуються на клінічній картині

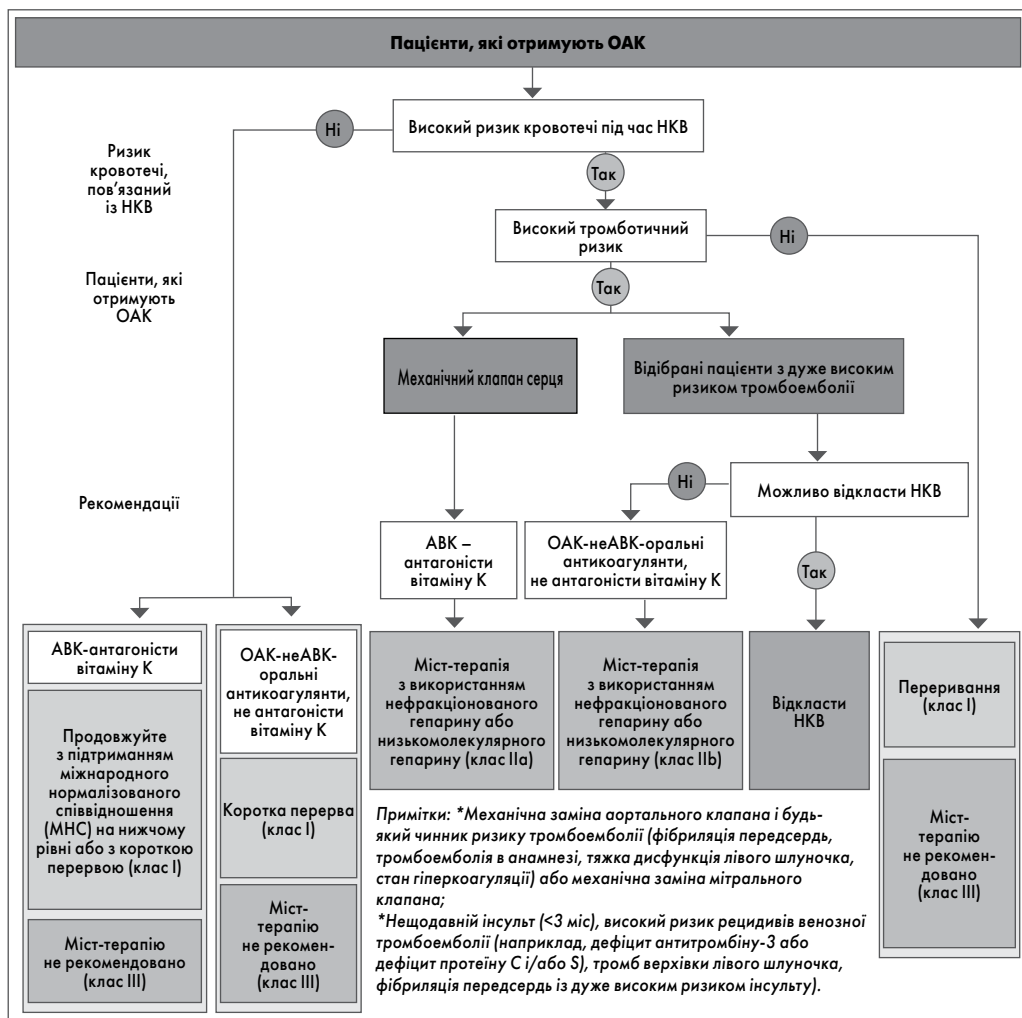


Рис. 3. Призначення пероральної антикоагулянтної терапії пацієнтам, яким заплановано НКВ

пацієнта, але початкова оцінка коагуляційного статусу може мати важливе значення для лікування в наступні кілька годин або днів.

У пацієнтів, які приймали ОАК-неАВК, періопераційна міст-терапія з використанням гепарину або НМГ була пов'язана з підвищеним ризиком кровотечі без зменшення частоти тромбоемболічних подій. Тому, коли для операції необхідне переривання застосування ОАК-неАВК, міст-терапію не рекомендовано, за винятком кількох обставин із високим ризиком тромбоутворення (рис. 4).

Відновити приймання ОАК-неАВК можна через 6-8 год після втручання в разі швидкого і повного відновлення гемостазу.

Коли ризик кровотечі у разі поновлення застосування повної дози антикоагулянтів перевищує ризик тромбоемболічних подій, терапію можна відкласти на термін до 48-72 год після процедури, використовуючи профілактичну післяопераційну тромбопрофілактику, доки відновлення повної дози ОАК-неАВК не визнано безпечним. Післяопераційне введення гепарину також слід розглянути в пацієнтів, які не можуть приймати пероральну терапію. Не рекомендовано використовувати ОАК-неАВК у знижених дозах для зменшення ризику післяопераційної кровотечі, оскільки немає доказів, що підтверджують такий підхід.

Комбінована терапія. Відповідно до рекомендацій ESC (2020) з діагностики і лікування ФП, розроблених у співпраці з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (EACTS, 2020), подвійна анти-тромботична терапія має застосовуватись у більшості пацієнтів із ФП і нещодавнім ЧКВ.

Планове хірургічне втручання слід відкласти до періоду, коли можна буде безпечно припинити АТТ (через 6 міс. після планового ЧКВ або через 12 міс. після ГКС). Щодо періопераційного застосування ОАК-неАВК, слід дотримуватися наведених вище рекомендацій.

Періопераційна тромбопрофілактика

Ретельне передопераційне оцінювання є важливою етапом для виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), яким може бути корисна періопераційна тромбопрофілактика. Пацієнти із ССЗ (наприклад, із нещодавнім ІМ або СН) мають підвищений ризик розвитку періопераційної ВТЕ. Для стратифікації цього ризику в різних хірургічних умовах була розроблена і підтверджена шкала Капріні.

Можливість проведення тромбопрофілактики слід розглянути в пацієнтів із помірною (5-8 балів) і високою (тобто ≥ 9 балів) оцінкою. Тромбопрофілактику слід розпочинати під час перебування в лікарні за 12 год до запланованого НКВ і продовжувати після операції на підставі індивідуальної оцінки ризику кровотечі. Здебільшого тромбопрофілактику слід продовжувати до повної мобілізації пацієнта або до виписки з лікарні (зазвичай до 10 днів). Розширену фармакологічну профілактику ВТЕ після виписки зазвичай не рекомендовано більшості неортопедичних хірургічних пацієнтів.

Хірургічне втручання може погіршувати перебіг захворювання і призводити до збільшення захворюваності й смертності в пацієнтів зі встановленим ССЗ. Цьому можна запобігти через впровадження перед НКВ відповідної стратифікації СС-ризиків та індивідуального підбору передопераційної терапії для його зниження.

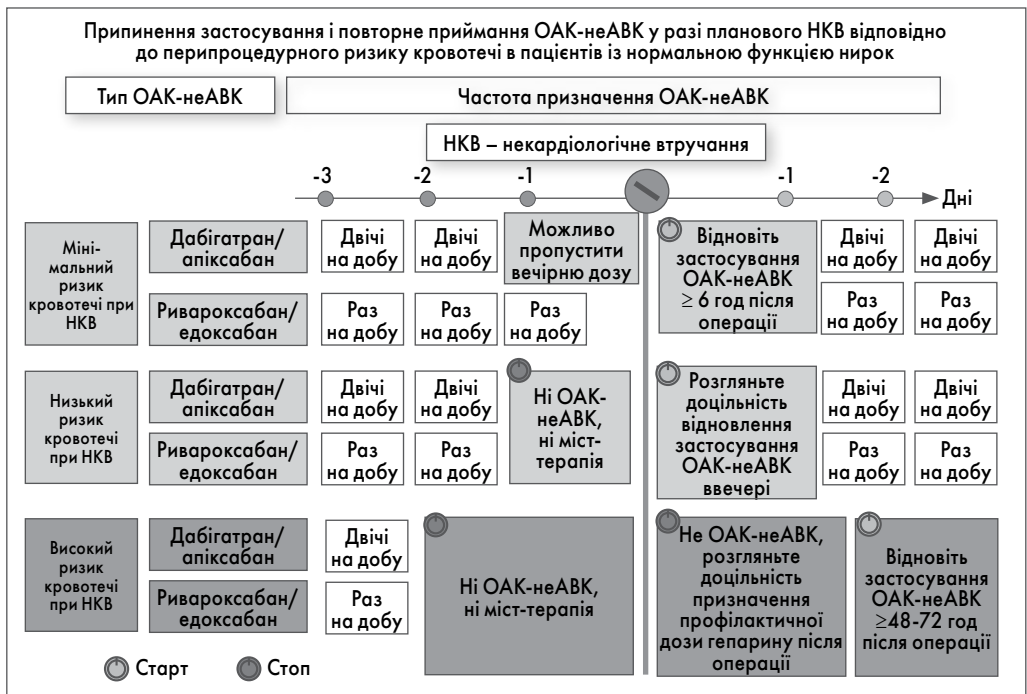


Рис. 4. Періопераційне застосування ОАК-неАВГ відповідно до перипроцедурного ризику розвитку кровотечі

Якщо є час, також перед НКВ рекомендовано оптимізувати лікування захворювання відповідно до спеціальних рекомендацій.

Ключові повідомлення

Серед ключових повідомлень:

- Виникнення СС-ускладнень у передопераційний період НКВ погіршує прогноз.
- Ризик СС-ускладнень у пацієнтів, які перенесли НКВ, визначається чинниками, пов'язаними з пацієнтом, типом хірургічного втручання чи процедури й обставинами, за яких проводиться операція.
- Специфічні чинники ризику, пов'язані з пацієнтом, можна зменшити завдяки адекватному передопераційному оцінюванню ризику і запровадження ефективних стратегій його зниження.
- Кількісне визначення хірургічного ризику як низького, середнього і високого допомагає визначити групу пацієнтів, які матимуть найбільший ефект завдяки профілактичним, діагностичним і терапевтичним підходам до супутніх ССЗ.
- Правильний вибір типу і часу хірургічного втручання може знизити ризик розвитку ускладнень.
- Важливо зважати на прагнення пацієнтів, якість життя і зважувати переваги і ризики хірургічного втручання. Добре поінформовані пацієнти можуть брати участь у прийнятті остаточного рішення.
- Клінічне обстеження, оцінювання функціональної здатності та неінвазивні тести є основою передопераційного оцінювання роботи серця.
- Інструментальні й функціональні засоби обстеження серця слід обирати, зважаючи на хірургічний ризик, відносну діагностичну цінність, а також використання ресурсів охорони здоров'я та витрати.
- Передопераційне обстеження літніх пацієнтів, які потребують планового великого НКВ, має охоплювати оцінку слабкості, яка виявилася точним предиктором несприятливих наслідків для здоров'я в літній хірургічній популяції.
- Лікування наявних або нещодавно діагностованих ССЗ (наприклад, захворювань коронарних і периферичних судин, порушень ритму і СН) має бути індивідуальним відповідно до передопераційного ризику і з урахуванням спеціальних рекомендацій.
- Мультидисциплінарний підхід для оцінки того чи іншого лікування ССЗ перед запланованим НКВ покращує передопераційну безпеку.
- Ефективна передопераційна антитромботична терапія в пацієнтів, яким призначено НКВ, має на меті запропонувати потенційну користь для запобігання тромботичним подіям без підвищення ризику розвитку ускладнень у вигляді кровотечі.
- Важливо чітко й лаконічно повідомляти пацієнтам в усній і письмовій формі про зміни в лікуванні на до- і післяопераційному етапах.
- Лікування в передопераційний період НКВ має уникнути гемодинамічного дисбалансу, одночасно забезпечуючи достатню кардіопротекторну дію.
- Постачальникам медичних послуг слід бути добре обізнаними щодо періопераційних СС-ускладнень і нагляду за періопераційним ІМ, у пацієнтів високого ризику, які потребують НКВ із середнім або високим ризиком.
- Рутинне оцінювання якості лікування за допомогою встановлених показників є важливою для документування і визначення успіху профілактичних і терапевтичних стратегій у пацієнтів, які потребують НКВ.

Підготувала **Ольга Загора**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

ОНОРІО

оновлення*

НЕБІВОЛОЛ САНДОЗ®

Той самий
НЕБІВОЛОЛ САНДОЗ®
з новим ім'ям
ОНОРІО*



**Знижує частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск
та позитивно впливає на метаболічні параметри^{1,2,3}**

*Мається на увазі зміна назви лікарського засобу з Небіволол Сандоз® на Оноріо, затверджена Наказом МОЗ № 318 від 17.02.2022 р.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Оноріо. 2. Brixius K et al. Br J Pharmacol. 2001 Aug;133(8):1330-8. 3. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study L.M. VAN BORTEL 2010; 14: 749-758.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ОНОРІО

Діюча речовина: 1 таблетка містить небіволулу 5 мг у формі небіволулу гідрохлориду. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори-β-адренорецепторів. Код АТХ C07A B12. **Показання:** Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого та помірного ступеня тяжкості – як доповнення до стандартного лікування для хворих літнього віку (≥ 70 років). **Протипоказання:** Падившена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Печінкова недостатність або обмеження функції печінки. Гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом. Синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, атріовентрикулярна блокада II-III ступеня (без штучного водія ритму). Бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі. Непікована феохромомітома. Метаболічний ацидоз. Брадикардія (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 ударів на хв). Артеріальна гіптензія (систолический артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.), тяжкі порушення периферичного кровообігу. **Категорія відпуску:** За рецептом. РП: UA/12448/01/01

Виробники. Первинна та вторинна упаковка, контроль дозвіл на випуск серії Салютас-Фарма ГмбХ. **Місцезнаходження.** Отто-фон-Горіке-Аллее 1, 39179, Барлебен, Німеччина. Первинна та вторинна упаковка, контроль дозвіл на випуск серії Місцезнаходження. вул. Подільне, 16, Стрийков, 95-010, Польща. вул. Доманієвська 50 С, Варшава, 02-672, Польща

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г)

4-22-НЕБ-РЕЦ-1122

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

SANDOZ A Novartis
Division

СУВАРДІО

оновлення*

РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ®

СУВАРДІО

найдійний партнер**
з новим ім'ям



**Нормалізує рівень холестерину та уповільнює
прогресування атеросклерозу¹**

*Мається на увазі зміна назви лікарського засобу з Розувастатин Сандоз® на Сувардіо, затверджена Наказом МОЗ № 318 від 17.02.2022 р. **Під «партнер» мається на увазі доповнення до зміни способу життя, згідно з рекомендаціями 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk пацієнтам з високим кардіоаскулярним ризиком необхідно розглянути додавання медикаментозної терапії до зміни способу життя.

1. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial James M McKenney 2003;19(8):689-98

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ СУВАРДІО.

Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 або 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу ІІа) (за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішаною дисліпідемією (типу ІІб) як доповнення до дієтової, коли дієта або інші немедикаментозні методи лікування (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) виявляються недостатніми. При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії, як доповнення до дієти та інших заходів для зниження вмісту ліпідів (наприклад, аферезу ліпопротеїнів низької щільності) або у випадках, коли проведення такої терапії недоцільне. Профілактика серцево-судинних порушень. Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, які, за оцінками, загрожує високим ризиком першого випадку серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших факторів ризику. **Діти.** 2 фармакокінетичні дослідження щодо розувастатину у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 10 до 17 років та від 6 до 17 років (усього 214 пацієнтів) показали, що експозиція препарату у дітей подібна до експозиції у дорослих пацієнтів або нижча. Експозиція розувастатину щодо дози та часу була передбачувана протягом дворічного періоду. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП UA/12605/01/02, UA/12605/01/03.

Виробник. Лек Фармацевтична компанія д. д. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія (виробництво in bulk, тестування, пакування, випуск серії); Трімліні, 2Д, 9220 Лендава, Словенія (пакування, випуск серії).

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г)

4-22-PO3-PEЦ-1222

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

SANDOZ A Novartis
Division

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

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

За результатами дослідження Global Burden of Diseases, ключовими чинниками ризику, які потребують контролю в межах профілактики й лікування ССЗ, є куріння, дієтичні особливості, високий індекс маси тіла (ІМТ), високий рівень глюкози плазми натще (ГПН), систолічного артеріального тиску (АТ) й холестерину, вживання алкоголю та психоактивних речовин, а також низька фізична активність. Ці чинники ризику часто поєднуються, тому потрібен мультиморбідний підхід до ведення осіб із хронічними захворюваннями (Alam et al., 2019).

Тобто пацієнти із ССЗ потребують модифікації способу життя, належного харчування, нормальної фізичної активності, а також відмови від куріння. Крім того, ожиріння лежить в основі багатьох серцево-судинних (СС) чинників ризику, тож таким захворюванням, як ЦД і АГ слід приділяти чималу увагу.

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

МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ

Харчування

Як відомо, поживні продукти є основою здорового харчування. За даними Міністерства охорони здоров'я Канади (2019), слід регулярно вживати овочі, фрукти, цільнозернову й білкову їжу (насамперед рослинного походження).

До останньої належать бобові, горіхи, насіння, риба, яйця, птиця, нежирне червоне м'ясо, знежирене молоко, йогурти й кефір, а також сири з малим вмістом жирів і солі. Перевагу слід надавати продуктам, які містять здебільше ненасичені жири. Також важливо пити багато води (*сильна рекомендація*).

Таблиця. Канадські медичні товариства та відповідні класифікації рекомендацій

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

Примітка. GRADE – Система класифікації, оцінювання, розроблення та експертизи рекомендацій.

D.M. Rabi et al. (2020) зазначають, що здоровим дорослим для профілактики АГ рекомендовано утримуватися від вживання алкоголю або зменшити його до ≤ 2 порцій на день (*ступінь рекомендації В*). Для запобігання розвитку АГ та зниження АТ слід зменшити споживання солі до 5 г на добу (*ступінь рекомендації А*).

Фізична активність

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

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

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

- незначно скинути вагу (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2a*);
- зменшити кількість абдомінального вісцерального та ектопічного жиру (наприклад, у печінці та серці), навіть без втрати ваги (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1a*);
- підтримувати належну вагу після схуднення (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2a*);
- підвищити кардіореспіраторну витривалість та мобільність (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2a*) (Wharton et al., 2020).

Куріння

За даними Canadian Action Network for the Advancement, Dissemination and Adoption of Practice- informed Tobacco Treatment (2011), усім пацієнтам потрібно відмовитися від куріння (*ступінь рекомендації С, рівень доказовості 1*).

Якщо можливо, слід поєднувати консультування фахівцем і приймання ліків для того, щоб позбутися цієї згубної звички (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1*).

ОЖИРІННЯ

Скринінгові та діагностичні стратегії

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

Цілі й методи терапії

Особам з $\text{IMT} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ або $\text{IMT} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ та ускладненнями, пов'язаними з ожирінням, для втрати ваги доцільно призначати фармакотерапію (як-от ліраглутид 3,0 мг, комбінація налтрексону / бупропіону, орлістат) у поєднанні з лікувальним харчуванням, фізичною активністю та психологічними втручаннями (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2a*). Баріатричну хірургію можна розглянути для хворих із $\text{IMT} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ або $\text{IMT} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ та наявністю принаймні одного захворювання, пов'язаного з ожирінням (*ступінь рекомендації D, консенсус*,

рівень доказовості 4). Зокрема, її застосування дасть змогу зменшити довготривалу загальну смертність серед таких пацієнтів (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 2b*) і сприятиме значно кращій довгостроковій втраті ваги порівняно з одним лише медикаментозним лікуванням (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1a*) (Wharton et al., 2020).

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Скринінгові та діагностичні стратегії

Скринінг на ЦД через визначення рівня ГПН, глікованого гемоглобіну ($\text{HbA}_{1\text{C}}$) або обох показників слід проводити щотири роки в осіб віком ≥ 40 років або в разі високого ризику, визначеного за допомогою калькулятора ризику (Wharton et al., 2020).

Більш раннє тестування або частіше подальше спостереження (щотири 6-12 місяців) варто розглянути щодо пацієнтів із дуже високим ризиком, визначеним за допомогою калькулятора ризику, або для осіб із додатковими чинниками ризику розвитку ЦД (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*).

ЦД необхідно діагностувати за будь-яким із таких критеріїв, як: ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*), $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6,5\%$ (можна визначати в дорослих за відсутності чинників, що позначаються на точності оцінювання, і не можна – в осіб із підозрою на ЦД 1-го типу) та рівень глюкози через 2 год після їди, визначений за допомогою глюкозотолерантного тесту (75 г) $\geq 11,1$ ммоль/л (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 2*), а також випадковий рівень глюкози плазми $\geq 11,1$ ммоль/л (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*).

Цілі й методи терапії

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

- досягнення рівня $\text{HbA}_{1\text{C}} \leq 7,0\%$ на ранніх стадіях ЦД (*ступінь рекомендації C, рівень доказовості 3*);
- підтримання систолічного АТ (САТ) < 130 мм рт. ст. і діастолічного АТ (ДАТ) < 80 мм рт. ст. (*ступінь рекомендації C, рівень доказовості 3*);
- застосування додаткових препаратів для захисту судин у більшості дорослих із ЦД (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 1*);
- досягнення та підтримання нормальної ваги (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1*);
- здорове харчування і регулярна фізична активність (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*);
- відмова від куріння (*ступінь рекомендації C, рівень доказовості 3*) (Wharton et al., 2020).

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

За даними Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (2018), у більшості осіб із ЦД 1-го або 2-го типу слід запроваджувати відповідні заходи для досягнення рівня $\text{HbA}_{1\text{C}} \leq 7,0\%$, щоб знизити ризик виникнення мікросудинних (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1a*) і СС-ускладнень (у разі впровадження на ранніх стадіях захворювання) (*ступінь рекомендації B, рівень доказовості 3*).

У хворих на ЦД 2-го типу цільовий рівень $\text{HbA}_{1\text{C}}$ може становити $\leq 6,5\%$ для зменшення ймовірності розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), ретинопатії (*ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1a*), а також якщо пацієнти мають низький ризик розвитку гіпоглікемії на основі їхніх індивідуальних особливостей і класу застосовуваних цукрознижувальних засобів (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*).

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

- розвитку основних СС-подій (МАСЕ): ліраглутид і дулаглутид (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1А*), семаглутид підшкірно (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*), емпагліфлозин (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1А*), канагліфлозин (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*);
- госпіталізації з приводу СН: емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*);
- прогресування нефропатії: емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*).

Крім того, у пацієнтів із ЦД 2-го типу й СН із фракцією викиду (ФВ) <40% в анамнезі для зниження ризику виникнення СН або смерті внаслідок ССЗ слід використовувати іНЗКТГ-2 дапагліфлозин (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1А*) емпагліфлозин, канагліфлозин (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1*), якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) становить >30 мл/хв/1,73 м². Також цій групі хворих варто уникати використання тіазолідиніону і саксагліптину через підвищений ризик розвитку СН (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018).

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

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II типу (БРА) у дозах, які продемонстрували захист судин, слід застосовувати для зниження ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД 1-го або 2-го типу за наявності будь-якого з наведених нижче чинників:

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

У дорослих із ЦД 2-го типу, які потребують продовження або корегування лікування для покращення глікемічного контролю, вибір цукрознижувального засобу має бути індивідуальним (відповідно до клінічних пріоритетів). Так, у хворих на ЦД 2-го типу віком ≥60 років, які мають принаймні два чинники СС-ризiku, для контролю глікемії слід розглянути можливість додавання арГПП-1 із доведеними перевагами щодо СС-наслідків для зниження ризику МАСЕ, як-от дулаглутид (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1А*), ліраглутид (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*) та семаглутид підшкірно (*ступінь рекомендації С, рівень доказовості 2*).

Також доцільним може бути призначення іНЗКТГ-2 із підтвердженими кардіоренальними перевагами (якщо рШКФ становить >30 мл/хв/1,73 м²), як-от дапагліфлозин і канагліфлозин (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*) для зменшення ймовірності госпіталізації з приводу СН, канагліфлозин, дапагліфлозин (*ступінь рекомендації С, рівень доказовості 3*) для

запобігання прогресуванню нефропатії (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018).

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

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

Якщо в дорослих із ЦД 2-го типу, які отримують базальну інсулінотерапію, пріоритетом є мінімізація ризику розвитку гіпоглікемії, необхідно розглянути використання аналогів інсуліну тривалої дії (як-от інсулін гларгін U-100, гларгін U-300, детемір, деглюдок) замість інсуліну НПХ, щоб зменшити ймовірність розвитку нічної та симптоматичної гіпоглікемії (*ступінь рекомендації В, рівень доказовості 2*). Крім того, під час загострення захворювання або проведення деяких обстежень може знадобитися тимчасова корекція фармакотерапії (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1А*).

Так, слід тимчасово припинити застосування метформіну й іНЗКТГ-2 у разі виникнення загострень, пов'язаних із ризиком зневоднення, або при запровадженні процедур, асоційованих із високою ймовірністю гострого ураження нирок (*ступінь рекомендації D, рівень доказовості: консенсус*).

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Скринінгові та діагностичні стратегії

Для обстеження всіх пацієнтів з АГ слід проводити такі лабораторні дослідження: аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (визначення рівнів калію, натрію і креатиніну), визначення рівня ГПН, НbA_{1c} або обох показників, а також рівня загального холестерину (ХС) сироватки крові, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), не пов'язаного з ЛПВЩ (не-ЛПВЩ) і тригліцеридів. Також зазвичай проводять стандартну електрокардіографію у 12 відведеннях (*ступінь рекомендації D*). У пацієнтів з АГ й ознаками СН слід виконувати об'єктивне оцінювання ФВ ЛШ за допомогою ехокардіографії або ядерної візуалізації (*ступінь рекомендації D*).

Для оцінювання АТ можна використовувати чотири підходи:

1. Автоматизоване офісне вимірювання АТ є оптимальним методом. Середній САТ ≥ 135 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст., відображений на пристрої, є високими (*ступінь рекомендації D*).
2. При вимірюванні АТ перші показники слід відкинути, а останні усереднити. Середній САТ 130-139 мм рт. ст. або середній ДАТ 85-89 мм рт. ст. є високою нормою, а середній САТ ≥ 140 мм рт. ст. чи ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. є високими значеннями (*ступінь рекомендації C*).
3. У разі амбулаторного моніторингу АТ середній САТ під час неспання ≥ 135 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст. чи середній 24-годинний САТ ≥ 130 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. є високими (*ступінь рекомендації C*).
4. У разі вимірювання АТ у домашніх умовах середній САТ ≥ 135 мм рт. ст. або ДАТ > 85 мм рт. ст. є високими та пов'язані з підвищеним загальним ризиком смертності

(ступінь рекомендації C). Отримані показники мають базуватися на серії вимірювань і являти собою середнє значення повторних вимірювань зранку та ввечері впродовж 7-денного періоду. Значення АТ, отримані в перший день, не варто брати до уваги (ступінь рекомендації D) (Rabi et al., 2020).

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

Цілі й методи терапії

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

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

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

Під час вибору варіантів комбінації препаратів в одній таблетці переваги мають іАПФ + БКК, БРА + БКК, а також іАПФ чи БРА + діуретик (ступінь рекомендації B). Слід уникати розвитку гіпокаліємії у хворих, які отримують монотерапію тіазидними або тіазидоподібними діуретиками (ступінь рекомендації B).

Якщо досягти цільових рівнів АТ за допомогою монотерапії у стандартних дозах не вдається, варто використовувати додаткові антигіпертензивні препарати (ступінь рекомендації C). Як ад'ювантну терапію потрібно призначати препарати першої лінії, серед яких тіазидний або тіазидоподібний діуретик, а також БКК з одним із таких препаратів: іАПФ, або БРА, або β -блокатор (для тіазидного / тіазидоподібного діуретика і дигідропіридинового БКК – ступінь рекомендації B; для дигідропіридинового БКК та іАПФ – ступінь рекомендації A; усі інші комбінації – ступінь рекомендації D).

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

Препарати іАПФ не рекомендовано застосовувати як засоби лікування першої лінії у хворих негроїдної раси з неускладненою АГ, однак їх можна використовувати в межах

комбінованої терапії або в пацієнтів із певними супутніми захворюваннями (*ступінь рекомендації А*).

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

Початкова терапія передбачає застосування таких стратегій:

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

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

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

ДИСЛІПІДЕМІЯ

Скринінгові та діагностичні стратегії

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

Для вибору оптимальної терапії для зменшення серйозних СС-наслідків у чоловіків і жінок віком від 40 до 75 років слід що п'ять років оцінювати СС-ризик із використанням модифікованої фрамінгемської шкали ризику (FRS) або серцево-судинної моделі очікуваної тривалості життя (CLEM) (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*). Оцінка ймовірності розвитку СС-подій може бути завершена в разі зміни очікуваного статусу ризику пацієнта (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*).

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

Цілі та методи терапії

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

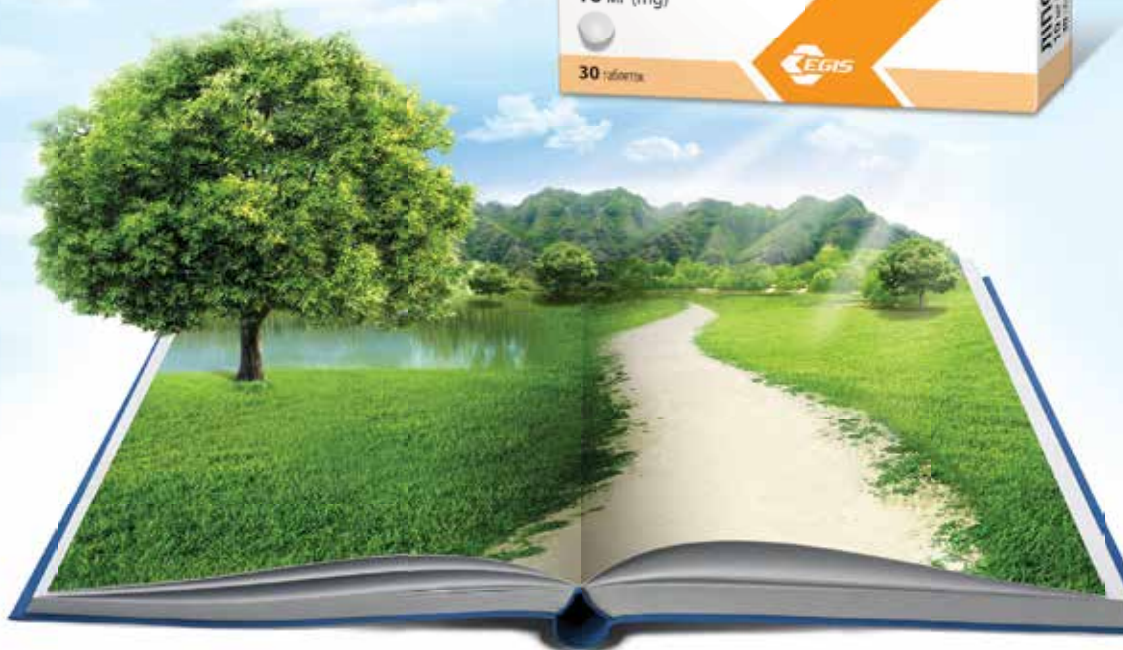
Для більшості хворих, яким рекомендовано статини для первинної профілактики АСССЗ, пороговим є рівень ХС ЛПНЩ <2,0 ммоль/л. Щодо використання статинів для вторинної профілактики (тобто в осіб зі встановленим АССЗ) пороговим значенням є рівень ХС ЛПНЩ 1,8 ммоль/л.

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, симпозіумах 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



Для первинної профілактики доцільно застосовувати статини в максимально переносимій дозі. Якщо рівень ХС ЛПНЩ стабільно становить $>2,0$ ммоль/л або рівень АроВ $>0,8$ г/л, або рівень ХС не-ЛПВЩ $>2,6$ ммоль/л, варто обговорити з пацієнтом призначення додаткової терапії.

Зокрема, слід оцінити переваги зниження ризику ССЗ порівняно з вартістю / доступністю лікування і побічними ефектами. Якщо за використання статину в максимально переносимій дозі для первинної й вторинної профілактики рівень ХС ЛПНЩ не знижується $<2,0$ або $1,8$ ммоль/л, це є показанням для інтенсифікації терапії. Додатковим препаратом першої лінії може бути Езетиміб, а секвестранти жовчних кислот – альтернативними засобами (*сила рекомендації: висока, якість доказів: помірна*).

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

АТЕРОСКЛЕРОТИЧНІ ССЗ

Скринінгові та діагностичні стратегії

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

Цілі та методи терапії

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

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

Однак роль АСК у первинній профілактиці продовжує знижуватися. Використання АСК для первинної профілактики в пацієнтів віком ≥ 50 років з АГ не рекомендоване (Rabi et al., 2020).

Крім того, приймання АСК для первинної профілактики АССЗ у хворих на ЦД є недоцільним (*ступінь рекомендації А, рівень доказовості 1*) (Lipscombe et al., 2020). Проте застосування АСК для вторинної профілактики залишається актуальним і підтверджується переконливими доказами (Verheugt et al., 2019).

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

У всіх пацієнтів із ССЗ для вторинної профілактики на додаток до відповідних заходів із модифікації способу життя слід використовувати високоінтенсивну статинотерапію (Pearson et al., 2021).

Якщо у хворих спостерігають непереносимість високоінтенсивного лікування статинами, необхідно призначити ці препарати в максимально переносимій дозі (*ступінь рекомендації: високий, рівень доказовості: високий*).

ЗАСТІЙНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Скринінгові та діагностичні стратегії

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

Цілі та методи терапії

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

Як зазначають N.S. Bassi et al. (2020), за браком терапії смертність від усіх причин серед пацієнтів із СНзНФВ через 24 місяці становить 35%, що базується на доказових даних. При цьому зазначений показник знижується до 10% при застосуванні кватротерапії.

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

- інгібітор рецепторів ангіотензину / неприлізину (ARNI), або іАПФ/БРА;
- β -блокатор;
- антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (AMP);
- ІНЗКТГ-2 (*сила рекомендації: висока, якість доказів: помірна*) (Ezekowitz et al., 2017).

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

Особам із непереносимістю іАПФ, гострим ІМ і СН або ФВ ЛШ $<40\%$ після ІМ варто якомога швидше після перенесеного ІМ призначати іАПФ чи БРА (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*).

Пацієнтам із гострим ІМ і ФВ ЛШ $\leq 40\%$, а також симптомами СН або ЦД для зменшення загальної смертності, летальних випадків унаслідок ССЗ та частоти госпіталізацій із приводу СС-подій потрібно призначати AMP (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*).

Свою чергою, у пацієнтів із СНзНФВ із/без супутнього ЦД 2-го типу для поліпшення симптомів і якості життя, а також для зниження ризику госпіталізацій через СН і СС-смертності слід використовувати ІНЗКТГ-2, як-от дапагліфлозин або емпагліфлозин (*сила рекомендації: висока, якість доказів: висока*).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.cmaj.ca

Реваскуляризація коронарних артерій: основні положення американських рекомендацій

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається основною причиною захворюваності й смертності у всьому світі. Реваскуляризація міокарда — важлива терапевтична опція у веденні пацієнтів з ІХС зі значним ураженням коронарних судин. Американська асоціація серця (АНА) та Американська колегія кардіологів (ACC) за участю Товариства із серцево-судинної ангіографії та втручань (SCAI) 2021 р. розробили настанову щодо реваскуляризації коронарних артерій на заміну відповідним рекомендаціям 2011 р. із коронарного шунтування (КШ) та 2011 і 2015 рр. із черешкірних коронарних втручань (ЧКВ). У документі запропоновано основані на доказах підходи до ведення хворих на ІХС, для яких розглядається можливість проведення коронарної реваскуляризації, із метою поліпшення якості надання допомоги та врахування інтересів пацієнтів.

МЕТОДОЛОГІЯ

Було проведено ретельний пошук літератури (клінічних досліджень, оглядів тощо) серед англomовних публікацій у базах PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration, CINHL Complete та ін. у травні – вересні 2019 р., але у процесі розробки настанови також було взято до уваги релевантні дослідження, опубліковані до травня 2021 р. До авторського колективу увійшли клініцисти, кардіологи, інтервенційні хірурги, кардіохірурги, кардіоанестезіологи, середній медичний персонал, представники допоміжного персоналу медзакладу і пацієнтської спільноти. Клас рекомендацій відображає їх силу, оцінюючи співвідношення користі й ризику для пацієнта тих чи інших клінічних стратегій втручання, лікування або діагностичного тестування. Рівень доказовості вказує на якість наукових даних, що підтримують втручання, на основі типу, якості й узгодженості результатів клінічних випробувань та інших джерел (таблиця).

ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ПРИ НАДАННІ ДОПОМОГИ: ВАЖЛИВІ МОМЕНТИ

Рішення щодо лікування хворих, які потребують реваскуляризації міокарда, повинні ґрунтуватися на клінічних показаннях та не залежати від статі, раси, етнічної належності (*клас I, рівень доказовості B-NR*). Рішення стосовно реваскуляризації має бути пацієнт-орієнтованим, тобто клініцистові слід брати до уваги преференції, цілі, культурні переконання, медичну обізнаність, соціальні детермінанти здоров'я хворого та ухвалюватися разом із ним (*клас I, рівень доказовості C-LD*). Пацієнтам, які підлягають коронарографії або реваскуляризації, необхідно надати адекватну інформацію про користь, ризики, терапевтичні наслідки та потенційні альтернативи виконанню хірургічної або черешкірної реваскуляризації міокарда із наданням, за можливості, достатнього часу для прийняття інформованого рішення для поліпшення клінічного результату (*клас I, рівень доказовості C-LD*).

ПЕРЕДПРОЦЕДУРНИЙ ОГЛЯД: РОЛЬ КАРДІОЛОГІЧНОЇ КОМАНДИ

Пацієнтам, для яких оптимальна лікувальна стратегія є невизначеною, рекомендоване залучення кардіологічної команди, що включає спеціалістів з інтервенційної кардіології, кардіохірургії та клінічної кардіології для поліпшення клінічного результату (*клас I, рівень доказовості B-NR*). Моделі роботи кардіологічної команди включають зустрічі – як регулярні (щоденні, щотижневі), так і ситуативні (зокрема, в екстрених ситуаціях); водночас є аргументи на користь дистанційних консультацій.

Кардіологічна команда розглядає такі чинники, як:

1. *Анатомія коронарної системи:* ураження лівої коронарної артерії (ЛКА), багатосудинне пошкодження, висока анатомічна складність.
2. *Коморбідності:* цукровий діабет, систолічна дисфункція, коагулопатія, клапанна хвороба серця, крихкість пацієнта, злоякісні новоутворення, термінальна ниркова недостатність, хронічне обструктивне

захворювання легень, імуносупресія, тяжкі неврологічні розлади, хвороби печінки / цироз, попередня серцево-судинна (СС) подія, кальциноз / аневризма аорти.

3. *Процедурні чинники*: локальні та регіональні клінічні результати, доступ до ЧКВ, ризики, пов'язані з хірургічним втручанням або ЧКВ.

4. *Особливості пацієнта*: нестабільний стан або шок, преференції хворого, нездатність або небажання отримувати подвійну антитромботичну терапію (ПАТТ), релігійні переконання, освіта тощо.

5. У пацієнтів, для яких розглядається КШ, рекомендовано оцінити ризики за шкалою Американського товариства торакальних хірургів (STS) (*клас I, рівень доказовості B-NR*). Цей інструмент створено на основі даних пацієнтів, які перенесли КШ, і призначено для прогнозування небажаних подій у кандидатів для КШ, як-от ризик смерті, ниркова недостатність, інсульт, інфекція глибокої рани стегна, повторна операція, тривале перебування у стаціонарі. Із тією ж метою розроблено Європейську систему оцінювання ризику кардіологічних операцій (EuroSCORE II).

ВИЗНАЧЕННЯ ТЯЖКОСТІ УРАЖЕНЬ

Коронарографія залишається стандартним методом визначення анатомії коронарного русла та ступеня тяжкості коронарного артеріального стенозу. Коронарний (окрім ЛКА) стеноз $\geq 70\%$ та стеноз ЛКА $\geq 50\%$, за даними візуальної оцінки, є критеріями значного стенозу та допомагають обрати стратегію реваскуляризації. Проміжним, за даними ангіографії, вважають коронарний стеноз 40-69%, і в цих випадках зазвичай проводять додаткові обстеження для оцінки його фізіологічного значення.

У пацієнтів із багатосудинною ІХС для прийняття рішень щодо реваскуляризації може бути корисною оцінка складності змін коронарного русла за анатомічною шкалою SYNTAX (*клас IIb, рівень доказовості B-NR*). Для визначення типу реваскуляризації необхідна кількісна характеристика тяжкості судинних уражень, очікуваної повноти реваскуляризації та прогнозованого ризику смерті.

В осіб зі стенокардією або її еквівалентом, недокументованою ішемією та проміжним, за даними ангіографії, стенозом для прийняття рішень щодо проведення ЧКВ рекомендовано провести оцінку гемодинамічної значущості стенозу шляхом вимірювання фракційного резерву кровоплину (FFR) або миттєвого безхвильового співвідношення (iFR) (*клас I, рівень доказовості A*).

У стабільних хворих із помірним, за даними ангіографії, стенозом та $\text{FFR} > 0,80$ або $\text{iFR} > 0,89$ ЧКВ не проводять (*клас III: користь відсутня, рівень доказовості B-R*). У пацієнтів із проміжним стенозом ЛКА для оцінки тяжкості ураження доцільним є виконання внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (ВСУЗД) (*клас IIa, рівень доказовості B-NR*). ВСУЗД може надати важливу анатомічну інформацію крім тої, яку можна отримати шляхом коронарографії, зокрема дозволяє точно визначити: розмір просвіту судини; довжину ураження; морфологію; локалізацію бляшок; наявність тромбів; розшарування стінки судин; розправлення стента.

ВСУЗД особливо корисне у випадках ураження ЛКА, ангіографічна візуалізація якої може бути ускладнена через невдалий ракурс або перекриття іншими судинами. Просторова роздільна здатність ВСУЗД значно перевищує таку ангіографії (100-150 і 300 мкм відповідно).

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФАРКТМ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST

Реваскуляризація інфарктзалежної артерії

Пацієнтам з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) та симптомами ішемії, що тривають < 12 год, слід проводити ЧКВ для поліпшення виживаності (*клас I, рівень доказовості A*). Особам зі STEMI та кардіогенним шоком або гемодинамічно нестабільним показане ЧКВ або КШ (якщо ЧКВ неможливе) для поліпшення виживаності, незалежно від часу, що минув після маніфестації ІМ (*клас I,*

Таблиця. Класи рекомендацій та рівні доказовості

Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Клас I (сильні) – Користь $\gg$ Ризик	Рівень A (докази високої якості з > 1 рандомізованого контрольованого дослідження)
Клас IIa (середні) – Користь $\gg$ Ризик	Рівень B-R (докази середньої якості з ≥ 1 рандомізованого контрольованого дослідження)
Клас IIb (слабкі) – Користь $\geq$ Ризик	Рівень B-NR (докази середньої якості з ≥ 1 нерандомізованого обсерваційного дослідження із правильним дизайном та виконанням, дослідження реєстрів)
Клас III: користь відсутня (середні) – Користь = Ризик	Рівень C-LD (обмежені дані: дослідження з обмеженнями у дизайні або виконанні)
Клас III: негативний вплив (сильні) – Ризик $>$ Користь	Рівень C-EO (експертний консенсус на основі клінічного досвіду)

рівень доказовості B-R). Хворим на STEMI, які мають механічні ускладнення (розрив міжшлуночнової перегородки, недостатність мітрального клапана через інфаркт папілярного м'яза, розрив вільної стінки), рекомендоване КШ під час проведення хірургічного втручання для поліпшення виживаності (*клас I, рівень доказовості B-NR*). Пацієнтам зі STEMI, у яких тромболітична терапія виявилася неуспішною, має бути виконане рятівне ЧКВ інфарктзалежної артерії (ІЗА) для поліпшення клінічних результатів (*клас I, рівень доказовості C-LD*). У пацієнтів зі STEMI, які отримують тромболітичну терапію, для поліпшення клінічних результатів доцільним є раннє проведення ангіографії в межах 3-24 год після фібринолізу для визначення того, чи потрібне ЧКВ (*клас IIa, рівень доказовості B-R*). У хворих на STEMI, що є стабільними та прибули до медзакладу протягом 2-24 год після появи симптомів, слід виконати ЧКВ для поліпшення клінічних результатів (*клас IIa, рівень доказовості B-NR*). В осіб зі STEMI, для яких ЧКВ неможливе або є неуспішним, із великою площею міокарда в зоні ризику, екстрене або невідкладне КШ може бути ефективним як метод реперфузії для поліпшення результатів (*клас IIa, рівень доказовості B-NR*). У пацієнтів зі STEMI, ускладненим збереженням ішемії, гострою тяжкою серцевою недостатністю або життєзагрозливою аритмією, ЧКВ має переваги для поліпшення клінічних наслідків, незалежно від того, скільки часу минуло від маніфестації ІМ (*клас IIa, рівень доказовості C-EO*). Безсимптомним стабільним пацієнтам зі STEMI, які мають цілком оклодовану ІЗА протягом >24 год після появи симптомів та без ознак тяжкої ішемії, не слід виконувати ЧКВ (*клас III: користь відсутня, рівень доказовості B-R*). Особам зі STEMI не варто проводити екстрене КШ після неуспішного первинного ЧКВ (*клас III: негативний вплив, рівень доказовості C-EO*): за відсутності ішемії або великої площі міокарда в зоні ризику, або якщо хірургічна реваскуляризація неможлива через невідновлення кровотоку або незадовільні дистальні мішені. Пацієнтам зі STEMI тромболітична терапія рекомендована тільки у випадках, коли ЧКВ не є негайно доступною, та очікувана затримка від прибуття у медзаклад до ЧКВ становить >120 хв. У зв'язку із тим, що в ~35% хворих, які отримали тромболітичну терапію, не вдається досягти реперфузії, а ще у 10% реперфузія виявилася незадовільною (коронарний кровотік за шкалою TIMI <3), раннє транспортування пацієнта до медичної установи, де виконується ЧКВ, сприятиме ранній катетеризації та/або ЧКВ.

Реваскуляризація ураженої артерії, що не пов'язано з інфарктом

У деяких гемодинамічно стабільних хворих на STEMI із багатосудинним ураженням коронарних артерій після успішного первинного ЧКВ рекомендоване поетапне проведення ЧКВ на інших артеріях зі значним стенозом, що не пов'язано з інфарктом, для зниження ризику смерті (*клас I, рівень доказовості A*). У певній категорії пацієнтів зі STEMI та складним багатосудинним ураженням, що не асоційоване з інфарктом коронарних артерій після успішного первинного ЧКВ, доцільним є планове КШ для зниження ризику серцевих подій (*клас IIa, рівень доказовості C-EO*). У деяких гемодинамічно стабільних пацієнтів зі STEMI та багатосудинним ураженням коронарних артерій низької складності рутинне ЧКВ на стенозованих артеріях, що не пов'язані з інфарктом, під час первинного ЧКВ може бути розглянуте для зниження частоти кардіальних подій (*клас IIb, рівень доказовості B-R*). Особам зі STEMI, ускладненим кардіогенним шоком, не слід проводити рутинне ЧКВ не асоційованих з інфарктом уражених артерій під час первинного ЧКВ через підвищений ризик смерті або розвитку ниркової недостатності (*клас III: негативний ефект, рівень доказовості B-R*).

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЯ В ОСІБ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТІЙКОЇ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

Пацієнтам із гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST (NSTEMI-ACS), які мають підвищений ризик повторних ішемічних подій та є кандидатами на реваскуляризацію, показано інвазивну стратегію для визначення, чи проводити реваскуляризацію для зниження ризику СС-подій (*клас I, рівень доказовості A*). Особам із NSTEMI-ACS і кардіогенним шоком, яких розглядають для виконання реваскуляризації, рекомендовано екстрену реваскуляризацію для зменшення ймовірності летальних випадків (*клас I, рівень доказовості B-R*). Хворим на NSTEMI-ACS, які мають рефрактерну стенокардію чи електричну нестабільність міокарда або є гемодинамічно нестабільними, показано екстрену інвазивну стратегію для визначення, чи проводити реваскуляризацію для поліпшення клінічних результатів (*клас I, рівень доказовості C-LD*). Для пацієнтів із NSTEMI-ACS, що були початково стабілізовані та мають високий ризик клінічних подій, доцільно вибрати ранню інвазивну стратегію (у межах 24 год) замість відтермінованої для поліпшення клінічних наслідків (*клас IIa, рівень доказовості B-R*). Для осіб із NSTEMI-ACS, які були початково стабілізовані, із середнім або низьким ризиком клінічних ускладнень, інвазивна стратегія для визначення, чи проводити реваскуляризацію, є доцільною перед випискою з лікарні для поліпшення

клінічних результатів (*клас Іа, рівень доказовості В-В*). У хворих на NSTEMI-ACS, в яких ЧКВ було неуспішним, та збереглася ішемія, наявні порушення гемодинаміки або загрозна оклюзія артерії зі значною площею міокарда в зоні ризику, і яким можна виконати КШ, необхідним є екстрене КШ (*клас Іа, рівень доказовості В-В*). Пацієнтам із NSTEMI-ACS, які були доставлені до медзакладу із кардіогенним шоком, рутинне багатосудинне ЧКВ уражень, які не пов'язані з інфарктом, в тій самій установі виконувати не слід (*клас ІІІ: негативний вплив, рівень доказовості В-В*). Високий ризик клінічних ускладнень у хворих необхідно визначати за глобальним реєстром гострих коронарних подій (GRACE; >140), а також з урахуванням таких чинників, як вік (≥ 75 років), підвищений показник за шкалою TIMI (тромболізис при інфаркті міокарда) та збільшений вміст кардіомаркерів.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЯ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Реваскуляризація або фармакотерапія для поліпшення виживаності

Згідно з результатами клінічних випробувань, КШ має переваги порівняно з медикаментозним лікуванням для деяких груп пацієнтів, зокрема з ураженням стовбура ЛКА, багатосудинним пошкодженням та ішемічною кардіоміопатією. Однак слід зауважити, що багато досліджень проводили до широкого впровадження антитромботичної та статинотерапії, а також визнання переваг β -блокаторів й інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) / блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА). Рандомізовані контрольовані випробування, де були б показані переваги ЧКВ над фармакологічним лікуванням в осіб зі стабільною ІХС, відсутні. Отже, користь та ризики ЧКВ у кожному випадку має зважувати кардіологічна команда. Пацієнтам зі стабільною ІХС та багатосудинним ураженням, придатним для КШ, із тяжкою систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), коли фракція викиду (ФВ) ЛШ <35%, рекомендоване проведення КШ для поліпшення виживаності (*клас І, рівень доказовості В-В*).

У деяких хворих на стабільну ІХС із багатосудинним ураженням, яким може бути виконано КШ, та із систолічною дисфункцією ЛШ від легкої до помірної (ФВ ЛШ 35-50%) доцільно провести КШ (шунт внутрішньої грудної артерії [ВГА] до лівої передньої низхідної артерії [ПНА]) для поліпшення виживаності (*клас Іа, рівень доказовості В-В*). Особам зі стабільною ІХС та значним стенозом стовбура ЛКА рекомендоване КШ для поліпшення виживаності (*клас І, рівень доказовості В-В*). Втім, у деяких пацієнтів, у яких ЧКВ здатне забезпечити реваскуляризацію, еквівалентну такій, що можлива за КШ, для поліпшення виживаності слід провести ЧКВ (*клас Іа, рівень доказовості В-В*). У пацієнтів зі стабільною ІХС, нормальною ФВ, значним стенозом трьох основних коронарних артерій (зокрема із проксимальною частиною лівої ПНА або ні) та анатомічною можливістю виконання КШ ймовірно доцільним є КШ для поліпшення виживаності (*клас Іб, рівень доказовості В-В*). Навіть якщо у таких хворих наявна анатомічна можливість проведення ЧКВ, доцільність проведення цієї процедури для поліпшення виживаності є невизначеною (*клас Іб, рівень доказовості В-В*). Також досі не підтверджено, чи варто виконувати коронарну реваскуляризацію особам зі стабільною ІХС, нормальною ФВ ЛШ та значним стенозом проксимальної частини лівої ПНА для поліпшення виживаності (*клас Іб, рівень доказовості В-В*). Коронарна реваскуляризація для поліпшення виживаності не рекомендована пацієнтам зі стабільною ІХС, нормальною ФВ ЛШ та ураженням однієї або двох коронарних артерій без залучення проксимальної частини лівої ПНА (*клас ІІІ: користь відсутня, рівень доказовості В-В*). Також не слід проводити коронарну реваскуляризацію особам зі стабільною ІХС, у яких ураження ≥ 1 коронарної артерії не має анатомічного або функціонального значення (стеноз артерії, крім стовбура ЛКА, <70%; FFR >0,80), якщо первинною або єдиною метою є поліпшення виживаності (*клас ІІІ: негативний вплив, рівень доказовості В-В*).

Реваскуляризація або медикаментозне лікування щодо зниження ризику СС-подій

Для пацієнтів зі стабільною ІХС та багатосудинним ураженням, яким може бути проведено КШ або ЧКВ, реваскуляризація є доцільною для зниження ризику СС-подій, таких як спонтанний ІМ, непланова невідкладна реваскуляризація або серцева смерть (*клас Іа, рівень доказовості В-В*).

Реваскуляризація для полегшення симптомів

Реваскуляризацію для полегшення симптомів рекомендовано пацієнтам із рефрактерною стенокардією, що триває, попри медикаментозну терапію, та зі значним стенозом коронарних артерій, які придатні для реваскуляризації (*клас І, рівень доказовості А*). Якщо в осіб зі стенокардією відсутні анатомічні або фізіологічні критерії реваскуляризації, не слід проводити ані КШ, ані ЧКВ (*клас ІІІ: негативний вплив, рівень доказовості С-LD*).

ПРИЙНЯТНІ КЛІНІЧНІ СИТУАЦІЇ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КОРОНАРНОГО АБО ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ

Ураження високої складності

Механізми, за якими КШ і ЧКВ поліпшують кровотік, варіюють, тому для різних груп пацієнтів та чи інша методика має переваги щодо виживаності та зниження ризику спонтанного ІМ в майбутньому. Так, хворим, які потребують реваскуляризації стовбура ЛКА зі значним ураженням високої складності, рекомендовано проводити КШ, а не ЧКВ, для поліпшення виживаності (*клас I, рівень доказовості B-R*). Також вибір КШ є доцільним для осіб, яким необхідно виконати реваскуляризацію через ІХС із багатосудинним складним або дифузним ураженням (за шкалою SYNTAX >33), адже має переваги над ЧКВ щодо виживаності (*клас IIa, рівень доказовості B-R*).

Цукровий діабет

Цукровий діабет (ЦД) пов'язаний із підвищенням смертності внаслідок хвороб серця у 2-4 рази, агресивнішим атеросклерозом, більш дифузними ураженнями коронарного русла та меншими коронарними судинами. Після коронарної реваскуляризації особи із ЦД мають вищий ризик смерті та повторних процедур. Хворим на ЦД та ІХС, що мають багатосудинне ураження із залученням лівої ПНА, яким може бути проведено КШ для зменшення ймовірності летальних випадків та повторної реваскуляризації, рекомендовано саме КШ (ВГА до ПНА), а не ЧКВ (*клас I, рівень доказовості A*).

Натомість пацієнтам із ЦД та ІХС із багатосудинним ураженням, що підлягає ЧКВ, які мають показання для реваскуляризації та є поганими кандидатами на хірургічне втручання, корисним може бути ЧКВ для зниження віддалених результатів ішемії (*клас IIa, рівень доказовості B-NR*). Для осіб із ЦД, в яких відзначено стеноз стовбура ЛКА та ІХС із пошкодженнями інших коронарних судин низької або помірної тяжкості, слід розглянути ЧКВ як альтернативу КШ для зниження ризику серйозних СС-подій (*клас IIb, рівень доказовості B-R*).

Пацієнти із раніше проведеним коронарним шунтуванням

У хворих, яким раніше вже проводили КШ, ЧКВ або повторне КШ пов'язані з більшою імовірністю невадлої процедури та ускладнень, а також гіршими клінічними результатами порівняно з пацієнтами без попереднього КШ. Необхідність повторної реваскуляризації є незалежним предиктором вищого ризику смерті. Таким пацієнтам, що мають прохідний шунт ВГА до лівої ПНА та потребують повторної реваскуляризації, за можливості проведення ЧКВ доцільно виконувати саме його, а не КШ (*клас IIa, рівень доказовості B-NR*). Особам із попереднім КШ та рефрактерною стенокардією, що зберігається, попри належну медикаментозну терапію, та може бути асоційована з ураженням лівої ПНА, ймовірно доцільним є проведення КШ, а не ЧКВ, із можливим використанням ВГА як шунта до лівої ПНА (*клас IIa, рівень доказовості C-LD*). Якщо пацієнт із попереднім КШ має ІХС зі складним ураженням, доцільно надати перевагу КШ над ЧКВ, коли ВГА може бути використана як кондуїт для шунтування лівої ПНА (*клас IIb, рівень доказовості B-NR*).

Прихильність до подвійної антитромботичної терапії

При прийнятті рішення щодо процедури реваскуляризації у хворого на ІХС із багатосудинним ураженням слід звернути увагу на його прихильність до ПАТТ. Передчасне припинення ПАТТ після ЧКВ пов'язане із тромбозом стента та несприятливими клінічними результатами, зокрема смертю. Якщо можливе проведення як КШ, так і ЧКВ, а пацієнт або не має доступу до ПАТТ, або погано переносить чи неприхильний до такої терапії впродовж необхідного періоду, доцільним є вибір КШ (*клас IIa, рівень доказовості B-NR*).

ОСОБЛИВІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ ТА КЛІНІЧНІ ОБСТАВИНИ

Вагітність

Рішення щодо вагітних є складними. Клініцисти мають враховувати ризик для плода та ризик і користь для матері. Вагітним зі STEMI, що не був спричинений спонтанною дисекцією коронарної артерії, для реваскуляризації слід проводити первинне ЧКВ (*клас IIa, рівень доказовості C-LD*).

Для вагітних із NSTEMI-ACS інвазивна стратегія є доцільною у випадках, коли медикаментозна терапія виявилася неефективною у лікуванні загрозливих для життя ускладнень (*клас IIa, рівень доказовості C-LD*).

Вагітних зазвичай виключають із клінічних досліджень, тому даних щодо безпеки застосування анти-тромботичних засобів під час вагітності, особливо у III триместрі, недостатньо. Зазвичай вважається, що приймання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низькій дозі є безпечним під час вагітності. Якщо необхідне застосування клопідогрелю, курс терапії має бути якнайкоротшим і потребує нагляду лікаря. Дані щодо використання інших анти тромботичних препаратів у вагітних обмежені.

Літні пацієнти

Із клінічних досліджень також зазвичай виключають осіб віком >75 років, тому оптимальні методи лікування таких хворих залишаються невизначеними. Літні пацієнти, що підлягають коронарній рева-скуляризації, є особливо вразливими через складніші ураження та численні коморбідності. Після ЧКВ вони мають підвищений ризик кровотеч та інсультів. Згідно з настановою, в осіб похилого віку, як і у решти хворих, стратегія лікування ІХС повинна базуватися на їхніх індивідуальних преференціях, когнітивній функції та очікуваній тривалості життя (*клас I, рівень доказовості B-NR*).

Особі із хронічною хворобою нирок

Оптимальні методи лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок також залишаються до кінця не визначеними. В осіб із ХХН, яким вводиться контрастна речовина для проведення коронарографії, слід вжити заходів для мінімізації ризику контраст-індукованого гострого пошкодження нирок (*клас I, рівень доказовості C-LD*). Пацієнтам зі STEMI і ХХН рекомендовані коронарографія та рева-скуляризація з адекватними заходами для зменшення ймовірності гострого ураження нирок (*клас I, рівень доказовості C-EO*).

У хворих групи високого ризику зі NSTEMI-ACS і ХХН варто провести коронарографію та рева-скуляризацію з адекватними заходами для зниження ризику гострого пошкодження нирок (*клас IIa, рівень доказовості B-NR*). Для пацієнтів категорії низького ризику зі NSTEMI-ACS і ХХН доцільним є зважування ризиків і потенційної користі від проведення коронарографії та рева-скуляризації (*клас IIa, рівень доказовості C-EO*).

Безсимптомним хворим на стабільну ІХС і ХХН рутинна ангиографія і рева-скуляризація не рекомендовані, якщо відсутні особливі показання (*клас III: користь відсутня, рівень доказовості B-R*).

Некардіологічна операція

Пацієнтам з ІХС без пошкодження стовбура ЛКА або нескладними ураженнями, яким проводять некардіологічну операцію, не рекомендовано рутинну коронарну рева-скуляризацію лише для зниження ризику періопераційних СС-подій (*клас III: користь відсутня, рівень доказовості B-R*). В осіб із фібриляцією шлуночків, поліморфною шлуночковою тахікардією або зупинкою серця для поліпшення виживаності варто виконати рева-скуляризацію коронарних артерій зі значними ураженнями (*клас I, рівень доказовості B-NR*). Пацієнтам з ІХС та підозрою на стійку мономорфну шлуночкову тахікардію, пов'язану з рубцевими змінами, не рекомендовано рева-скуляризацію лише для запобігання рецидивам шлуночкової аритмії (*клас III: користь відсутня, рівень доказовості C-LD*).

Спонтанна дисекція коронарних артерій

Рева-скуляризація може бути розглянута для пацієнтів зі спонтанною дисекцією коронарних артерій, які є гемодинамічно нестабільними, або ж у них зберігається ішемія, попри консервативну терапію (*клас IIb, рівень доказовості C-LD*). Проте рутинну рева-скуляризацію особам із спонтанною дисекцією коронарних артерій проводити не слід (*клас III: негативний вплив, рівень доказовості C-LD*).

ТЕХНІЧНІ АСПЕКТИ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

Судинний доступ

У пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), яким проводять ЧКВ, променевий доступ має переваги перед стегновим щодо зниження ризику смерті, судинних ускладнень та кровотечі (*клас I, рівень доказовості A*). За наявності стабільної ІХС також рекомендований променевий доступ для зменшення ймовірності кровотечі у місці артеріального доступу та судинних ускладнень (*клас I, рівень доказовості A*). Під час вибору судинного доступу варто взяти до уваги, що променева артерія надалі може бути використана як графт для коронарного шунтування. Тож у випадках, коли КШ у майбутньому має високу ймовірність, ситуацію слід обговорити з пацієнтом та кардіохірургом.

Тип стента

За останні два десятиріччя технологія стентів із медикаментозним покриттям значно еволюціонувала. Було оптимізовано склад покриття, полімер і дизайн стента, що підвищило його безпеку та ефективність. Тому в пацієнтів, що підлягають ЧКВ, рекомендовано застосовувати стенти з лікарським покриттям, – порівняно із металевими вони мають переваги щодо запобігання рестенозу, ІМ, гострому тромбозу стента тощо (*клас I, рівень доказовості A*).

Внутрішньосудинна візуалізація

ВСУЗД може бути корисним для контролю ЧКВ, особливо у разі стентування стовбура ЛКА або складних коронарних уражень, для зниження ризику ішемічних подій (*клас IIa, рівень доказовості B-R*). Альтернативою ВСУЗД під час проведення стентування коронарних артерій (окрім устя стовбура ЛКА) є оптична когерентна томографія (*клас IIa, рівень доказовості B-R*). Застосування і ВСУЗД, і оптичної когерентної томографії може допомогти визначити, чому стентування виявилось невдалим (*клас IIa, рівень доказовості C-LD*).

Тромбектомія

У пацієнтів зі STEMI, спричиненим тромбозом ІЗА, руйнування тромбу перед проведенням ЧКВ здається логічним. Однак результати досліджень показали, що рутинна аспіраційна тромбектомія перед ЧКВ не надає клінічних переваг (*клас III: користь відсутня, рівень доказовості A*).

Терапія за наявності кальцифікатів

В осіб із фібротичними або тяжкими кальцифікованими ураженнями коронарних судин перед стентуванням може бути корисним проведення ротаційної атеректомії (*клас IIa, рівень доказовості B-R*). Також для цих хворих перед імплантацією стента, ймовірно, доцільно розглянути такі методи модифікації бляшок, як орбітальна або балонна атеректомія, лазерна ангіопластика, коронарна внутрішньосудинна літотрипсія (*клас IIb, рівень доказовості B-NR*).

Повторна реваскуляризація шунта

У пацієнтів, яким раніше було проведено КШ та які потребують реваскуляризації шунта із підшкірної вени, ЧКВ значно частіше супроводжується тяжкими СС-подіями, зокрема перипроцедурним ІМ, ніж ЧКВ нативних коронарних артерій. У деяких хворих, що раніше перенесли КШ та підлягають ЧКВ венозного шунта, для зниження ризику дистальної емболізації доцільним є застосування пристрою протиемболічного захисту (*клас IIa, рівень доказовості B-R*). В осіб, які раніше перенесли КШ, за можливості, треба надати перевагу ЧКВ нативної коронарної артерії замість ЧКВ значно стенозованого шунта із підшкірної вени (*клас IIa, рівень доказовості B-NR*). Пацієнтам із хронічною оклюзією венозного шунта його черезшкірну реваскуляризацію проводити не слід (*клас III: користь відсутня, рівень доказовості C-LD*).

Рестеноз стента

У пацієнтів із симптомним рестенозом стента, у яких заплановано ЧКВ, слід використовувати стенти із лікарським покриттям. Це дозволяє поліпшити результати, якщо анатомія уражень відповідна, і хворий здатний дотримуватися ПАТТ (*клас I, рівень доказовості A*). Що стосується осіб із симптомним рецидивним дифузним рестенозом стента та показаннями для реваскуляризації, для зниження ризику рецидивів доцільним є проведення КШ, а не ЧКВ (*клас IIa, рівень доказовості C-EO*).

ФАРМАКОТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ**АСК і пероральні інгібітори P2Y₁₂**

АСК і пероральні інгібітори P2Y₁₂-рецепторів залишаються наріжними каменями у профілактиці тромботичних ускладнень ЧКВ. Пацієнтам, яким проводять ЧКВ, для зниження ризику ішемічних подій рекомендоване приймання АСК у навантажувальній дозі з подальшим переходом на використання щоденно (*клас I, рівень доказовості B-R*). Хворим на ГКС, яким виконують ЧКВ, для зменшення ймовірності ішемічних подій варто призначити інгібітор рецепторів P2Y₁₂ у навантажувальній дозі з подальшим переходом на щоденне приймання (*клас I, рівень доказовості B-R*). При цьому для таких пацієнтів перевагу слід надавати тикагрелору або прасугрелу порівняно із клопидогрелем (*клас IIa, рівень доказовості B-R*). Пацієнтам зі стабільною ІХС, яким проводять ЧКВ, для зниження ризику ішемічних подій

рекомендовано приймати клопідогрель у навантажувальній дозі з подальшим переходом на щоденне застосування (клас I, рівень доказовості C-LD). Хворим, яким виконують ЧКВ, упродовж 24 год після тромболітичної терапії варто призначити клопідогрель у навантажувальній дозі 300 мг із подальшим переходом на щоденне приймання (клас I, рівень доказовості C-LD). Для таких пацієнтів віком <75 років прийнятною альтернативою клопідогрелю може бути тикагрелор (клас IIb, рівень доказовості B-R). Особам, яким проводять ЧКВ та які в минулому перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), не слід призначати прасугрел (клас III: негативний вплив, рівень доказовості B-R).

У пацієнтів, яким проводять ЧКВ, а також вони раніше не отримували інгібіторів рецепторів P2Y₁₂, для зниження ризику перипроцедурних ішемічних подій доцільним є застосування кангрелору внутрішньовенно (клас IIb, рівень доказовості B-R). Кангрелор – потужний прямий інгібітор рецепторів тромбоцитів P2Y₁₂ зі швидким початком дії та відновленням функції тромбоцитів у межах 1 год після припинення інфузії.

Інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa

Інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa – розумний вибір у пацієнтів із ГКС зі значним тромботичним ураженням та невідновленим кровотоком, яким проводять ЧКВ (клас IIa, рівень доказовості C-LD). Водночас рутинне застосування цих ліків в осіб зі стабільною ІХС, яким виконують ЧКВ, не рекомендоване (клас III: користь відсутня, рівень доказовості B-R). Інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa є антитромботичними засобами прямої дії, значення яких останнім часом, завдяки рутинному стентуванню і ПАТТ, зменшилися.

Нефракціонований гепарин і бівалірудин

Введення нефракціонованих гепаринів внутрішньовенно є доцільним для зниження ризику ішемічних подій у пацієнтів, яким проводять ЧКВ (клас I, рівень доказовості C-EO). В осіб із гепарин-індукованою тромбоцитопенією для запобігання тромботичних ускладнень під час ЧКВ замість нефракціонованих гепаринів слід використовувати бівалірудин або аргатробан (клас I, рівень доказовості C-LD). Загалом бівалірудин може бути прийнятною альтернативою нефракціонованим гепаринам для зменшення ймовірності кровотеч у хворих, яким проводять ЧКВ (клас IIb, A). Якщо пацієнт отримує терапію еноксапарином підшкірно, й останню дозу препарату було введено за <12 год до ЧКВ, під час процедури не варто застосовувати нефракціоновані гепарини, які можуть підвищити ризик кровотеч (клас III: негативний вплив, рівень доказовості B-R).

ТЕХНІЧНІ АСПЕКТИ КОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

Кондуїти

У пацієнтів, яким виконують ізольоване КШ, при виборі трансплантата рекомендовано надавати перевагу променевій артерії на противагу підшкірній вені для шунтування другої за значенням стенозованої не-ПНА судини для поліпшення довгострокових кардіальних результатів (клас I, рівень доказовості B-R). У хворих, яким проводять КШ, слід використовувати ВГА (віддаючи перевагу лівій ВГА) для шунтування ПНА у випадках, коли шунтування ПНА показане для поліпшення виживаності та зниження ризику повторних ішемічних подій (клас I, рівень доказовості B-NR).

Хірургічні втручання на клапанах/аорті або інші кардіологічні операції

КШ рекомендоване пацієнтам, яким проводять хірургічні операції на клапанах чи аорті або ж інші кардіологічні втручання, а також які мають значні ураження артерій, для зниження ризику ішемічних подій (клас I, рівень доказовості C-LD).

Епіаортальне ультразвукове сканування

Рутинне застосування епіаортального ультразвукового сканування може бути корисним у пацієнтів, яким виконують КШ, для оцінки наявності, локалізації та тяжкості атеросклеротичних змін у висхідній частині дуги аорти для зниження частоти атеротромботичних ускладнень (клас IIa, рівень доказовості B-NR).

ФАРМАКОТЕРАПІЯ У ХВОРИХ ПРИ ВИКОНАННІ КОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

Лікування для зниження ризику інфікування рани груднини

Для зменшення ймовірності інфікування рани груднини у пацієнтів, яким виконують КШ, слід проводити безперервну інфузію інсуліну для підтримки рівня глюкози в сироватці <180 мг/дл як інтраоперативно (клас I, рівень доказовості B-R), так і в ранньому післяопераційному періоді (клас I, рівень доказовості B-R).

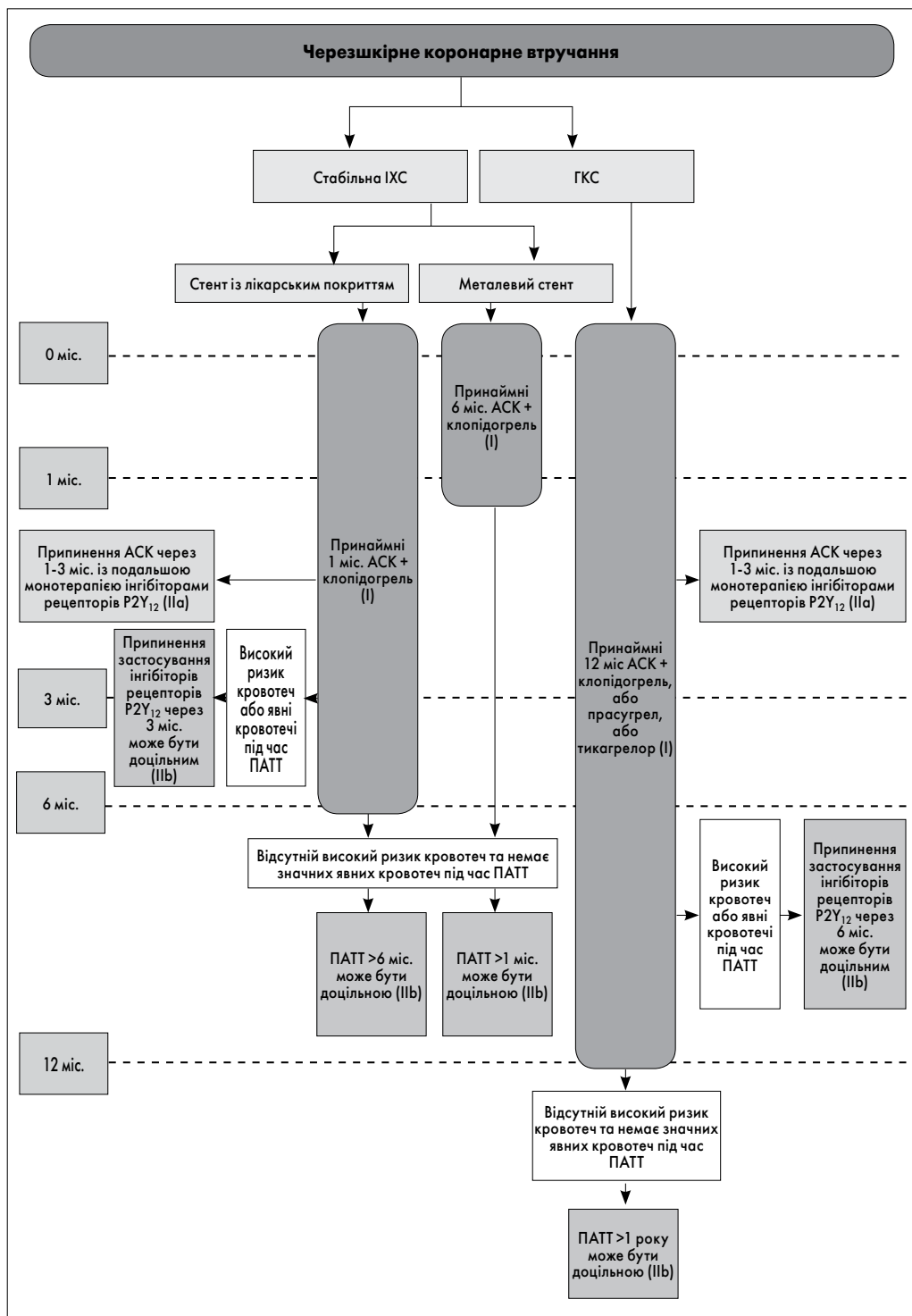


Рисунок. ПАТТ у пацієнтів, які перенесли ЧКВ

Антитромботична терапія

Пацієнтам, яким виконують КШ та які до операції вже отримували АСК щоденно, рекомендовано продовжувати приймання АСК до інтервенції для зниження ризику ішемічних подій (*клас I, рівень доказовості B-R*). Якщо КШ заплановане для хворого, який не отримує АСК, початок терапії АСК (100-300 мг/добу) безпосередньо у преоперативному періоді (<24 год до початку втручання) не рекомендований (*клас III: користь відсутня, рівень доказовості B-R*).

Пацієнти, спрямовані на невідкладне КШ, мають припинити застосування клопідогрелю і тикагрелору принаймні за 24 год до операції для зменшення ймовірності великих кровотеч (*клас I, рівень доказовості B-NR*). Особам, яким виконують КШ, для зниження ризику кровотеч та потреби в переливанні крові варто припинити використовувати інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa швидкої дії (ептифібатид і тирофібан) за 4 год та абциксимабу за 12 год до початку втручання (*клас I, рівень доказовості B-NR*).

Якщо у пацієнта заплановане проведення КШ, а він приймає інгібітор рецепторів P2Y₁₂, доцільно припинити застосування клопідогрелю за п'ять днів, тикагрелору – за три дні, а прасугрелу – за сім днів до операції для зниження ризику великих кровотеч та переливання препаратів крові (*клас IIa, рівень доказовості B-NR*).

Бета-блокатори та аміодарон

У пацієнтів, яким проводять КШ і які не мають протипоказань для призначення β-блокаторів, застосування цих лікарських засобів перед втручанням може бути корисним для зниження частоти виникнення післяопераційної ФП (*клас IIa, рівень доказовості B-R*), ризику госпітальної смерті та летальності протягом 30 днів після інтервенції (*клас IIb, рівень доказовості B-NR*).

Для зниження частоти виникнення післяопераційної ФП перед операцією ймовірно доцільним є застосування аміодарону (*клас IIa, рівень доказовості B-R*).

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПІСЛЯ КОРОНАРНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ

Пацієнти, яким проводять коронарну реваскуляризацію, потребують агресивних заходів вторинної профілактики. Це, зокрема, зміни способу життя та медикаментозний контроль рівня холестерину, цукру крові й артеріального тиску, а також застосування антитромботичної терапії (рисунк).

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ ПІСЛЯ КОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

У пацієнтів після КШ застосування АСК (100-325 мг/добу) слід розпочати протягом 6 год після операції та продовжувати без обмеження тривалості курсу для зниження ризику змикання судинного шунта та небажаних СС-подій (*клас I, A*). У деяких хворих для поліпшення прохідності венозного шунта доцільною може бути ПАТТ: АСК + тикагрелор або клопідогрелю протягом року (*клас IIb, рівень доказовості B-R*).

ЗАСТОСУВАННЯ БЕТА-БЛОКАТОРІВ ПІСЛЯ КОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

У 18% осіб, які перенесли КШ, виникає ФП та в чотири рази зростає ризик інсульту. Для зниження частоти постопераційної ФП або її наслідків у пацієнтів, які перенесли КШ, терапію β-блокаторами треба розпочинати якомога раніше (*клас I, рівень доказовості B-R*).

ПОТРІЙНА ПЕРОРАЛЬНА АНТИКОАГУЛЯНТНА ТЕРАПІЯ ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

Пацієнтам із ФП, які перенесли ЧКВ та отримують потрійну пероральну антикоагулянтну терапію, для зниження ризику кровотеч рекомендовано припинити приймання АСК через 1-4 тижні після процедури та продовжити застосовувати інгібітор рецепторів P2Y₁₂ разом із прямим оральним антикоагулянтом (ПОАК), як-от ривароксабан, дабігатран, апіксабан, едоксабан, або варфарином (*клас I, рівень доказовості B-R*). Особам із ФП, які перенесли ЧКВ та використовують пероральний антикоагулянт, а також ПАТТ або монотерапію інгібітором рецепторів P2Y₁₂, для зменшення ймовірності кровотеч доцільно надати перевагу ПОАК порівняно із варфарином (*клас IIa, рівень доказовості B-R*).

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ahajournals.org

Ключові принципи ведення пацієнтів із шлуночковими аритміями та профілактики раптової серцевої смерті

Попри значні досягнення в діагностиці й лікуванні захворювань серця, шлуночкові аритмії (ША) сьогодні становлять значну загрозу для життя хворого. Крім того, проблема раптової серцевої смерті (РСС) навіть у розвинених країнах досі лишається суттєвою. Саме тому Європейське товариство кардіологів (ESC) 2022 року оновило та доповнило рекомендації щодо терапії пацієнтів із ША та профілактики РСС за 2015 р. Документ містить нові дані, що стосуються епідеміології РСС, генетики, стратифікації ризику ША та РСС, а також досягнень у діагностиці й розробці терапевтичних стратегій. Настанова покликана допомогти лікарям у прийнятті оптимальних індивідуалізованих клінічних рішень для окремих пацієнтів, визначенні та реалізації профілактичних, діагностичних і терапевтичних тактик у рутинній практиці. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цих рекомендацій.

ВИЗНАЧЕННЯ І ПОШИРЕНІСТЬ ША

ША – це порушення серцевого ритму, які виникають нижче розгалуження пучка Гіса. Шлуночкові екстрасистоли (ШЕ) бувають передчасними або замісними, моно- чи поліморфними, одиночними або множинними.

Свою чергою, множинні екстрасистоли можуть мати форму пар, нестійкої чи стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ). На підставі електрокардіографічних (ЕКГ) критеріїв розрізняють: двоспрямовану, плеоморфну ШТ, тахікардію типу пірует (*torsade de pointes*), тріпотіння шлуночків, фібриляцію шлуночків (ФШ), електричний шторм.

Як відомо, ША є поширеним клінічним станом, частота яких зростає з віком пацієнта і ступенем ураження серця. Аритмії з подібною ЕКГ-картиною можуть мати різну причину виникнення та різне прогностичне значення. Визначення етіології ША дає багатьом пацієнтам можливість отримати етіотропне лікування.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РСС І СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ

РСС – це смерть від серцевих причин, якій передуює раптова втрата свідомості за умови маніфестації гострих симптомів, що передували смерті, не раніше ніж за 1 год. Можлива наявність діагнозу серцево-судинного захворювання (ССЗ), але час і спосіб настання смерті несподівані. Причина РСС часто лишається нез'ясованою, попри детальну патоморфологічну експертизу.

На РСС припадає приблизно 50% усіх смертей через ССЗ, причому до 50% є їх першою ознакою. Частота РСС помітно зростає з віком і становить орієнтовно 50 випадків на 100 тис. людино-років серед осіб віком 50-60 років і щонайменше 200 випадків на 100 тис. людино-років віком 80 років.

Навіть після поправки щодо чинників ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), у чоловіків поширеність РСС вища порівняно з жінками в будь-якому віці.

За оцінками, частка РСС становить 10-20% усіх смертей у Європі. Відповідно до наявних даних частота РСС знижується, але ризик її виникнення в структурі загальної смертності внаслідок ССЗ зростає.

У загальній популяції найефективнішим підходом до запобігання РСС є кількісна оцінка індивідуального ризику розвитку ІХС. Ступінь ризику РСС (низький, проміжний або високий) залежить від віку, статі пацієнта та інших чинників ризику, зокрема супутніх захворювань.

ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА Й ТЕРАПІЯ

Класи рекомендацій і рівні доказовості щодо ведення пацієнтів із ША та профілактики РСС наведено в таблицях 1 і 2.

Діагностичні тестування та обстеження пацієнтів

Основою діагностики ША є ЕКГ. Якщо аритмія виникає рідко, використовують системи пролонгованої або періодичної реєстрації ЕКГ, як-от холтерівське моніторування, реєстратор подій або теле-ЕКГ. Пацієнтам зі спорадичними симптомами (наприклад, синкопе) у разі підозри на їх поєднання з кардіальними аритміями рекомендовано імплантацію петлевого реєстратора.

У більшості хворих на ША доцільно проводити допоміжні дослідження, які дають змогу виключити органічне захворювання серця, або, якщо воно існує, встановити детальний діагноз і ризик РСС.

Залежно від індивідуальних потреб проводять такі тестування, як:

- стандартна ЕКГ;
- ЕКГ-тест із фізичним навантаженням;
- ехокардіографія (ЕхоКГ);
- 24-годинне або триваліше холтерівське моніторування ЕКГ.

Пацієнтам із нещодавно підтвердженою ША насамперед рекомендовано провести стандартну ЕКГ у 12 відведеннях, запис ША на ЕКГ у 12 відведеннях за можливості та ЕхоКГ (клас I, рівень доказовості C).

ША потребують диференціювання переважно із суправентрикулярними аритміями, набагато рідше – із ритмами, індукованими імплантованим кардіовертером-дефібрилятором (ІКД) або кардіостимулятором.

Генетичне тестування. Якщо ША діагностовано в пацієнта (живого або померлого) з імовірною генетичною схильністю та ризиком розвитку ША і РСС, рекомендовано виконати генетичне

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Клас	Визначення	Формулювання
Клас I	Докази і/або загальна згода щодо того, що таке лікування чи процедура є корисними й ефективними	Рекомендовано або показано
Клас II	Суперечливі докази і/або розбіжність у думках щодо користі/ефективності такого лікування чи процедури	
Клас IIa	Значущість доказів/думок на користь переваг/ефективності	Слід враховувати
Клас IIb	Переваги/ефективність менш підтвержені доказами/ думками	Можна враховувати
Клас III	Докази або загальна згода з приводу того, що таке лікування чи процедура не є корисними/ефективними, а в деяких випадках можуть бути шкідливими	Не рекомендовано

Таблиця 2. Рівні доказовості

Рівень A	Дані, отримані в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях або метааналізах
Рівень B	Дані, отримані в одному рандомізованому клінічному випробуванні або великих нерандомізованих дослідженнях
Рівень C	Консенсусна думка експертів і/або дані невеликих/ретроспективних досліджень, реєстрів

тестування (клас I, рівень доказовості B). У разі, якщо передбачуваний причинний варіант ідентифіковано вперше, слід визначити його патогенність із використанням валідованої міжнародної системи оцінки (клас I, рівень доказовості C).

Генетичне тестування та консультування щодо можливих наслідків має проводити міждисциплінарна група експертів.

В індексних пацієнтів із недостатньою кількістю доказів генетичного захворювання генетичне тестування виконувати не рекомендовано (клас III, рівень доказовості C).

Обстеження пацієнтів після раптової зупинки серця (РЗС). Обстеження пацієнтів, які перенесли РЗС без очевидної екстракардіальної причини, необхідно проводити під наглядом мультидисциплінарної команди (клас I, рівень доказовості B). Особам з електричною нестабільністю міокарда після РЗС із підозрою на триваючу ішемію міокарда рекомендовано коронарографію (клас I, рівень доказовості C). У хворих після РЗС слід виконувати забір зразків крові під час госпіталізації для можливого токсикологічного і генетичного тестування (клас I, рівень доказовості B).

В усіх пацієнтів, які перенесли РЗС, рекомендовано отримати записи із серцево-судинних імплантованих електронних пристроїв та портативних моніторів (клас I, рівень доказовості B). Крім того, таким хворим варто провести повторну ЕКГ у 12 відведеннях при стабільному ритмі, а також безперервний моніторинг серця (клас I, рівень доказовості B).

ЕхоКГ доцільно виконувати для оцінювання структури і функції серця в усіх осіб, які перенесли РЗС (клас I, рівень доказовості C). Водночас коронарну візуалізацію та магнітно-резонансну томографію (MPT) із пізнім контрастним посиленням (LGE) рекомендовано для оцінювання структури і функції серця в усіх осіб після РЗС без чіткої основної причини (клас I, рівень доказовості B).

Також у таких пацієнтів слід проводити провокаційні проби із застосуванням блокаторів натрієвих каналів, а також навантажувальні тестування (клас I, рівень доказовості B).

Оцінка випадків раптової смерті. Дослідження осіб, які перенесли раптову смерть, особливо в разі підозри на спадкове захворювання, має стати пріоритетом охорони здоров'я (клас I, рівень доказовості B). Важливо зібрати детальний опис обставин летального випадку, наявних перед смертю симптомів, сімейний анамнез та переглянути попередні медичні записи (клас I, рівень доказовості B). Повну автопсію рекомендовано проводити в усіх випадках РСС і завжди в осіб віком до 50 років (клас I, рівень доказовості B).

Зокрема, у разі РСС слід зберегти матеріал для проведення процедури екстракції ДНК і проконсультуватися з кардіологом, якщо є підозра на спадкову причину смерті або вона нез'ясована (клас I, рівень доказовості B). У разі РСС за відомої або можливої спадкової причини рекомендовано генетичне тестування (клас I, рівень доказовості B).

За підозри на наявність спадкової хвороби серця (незалежно від того, чи висновок зроблено на підставі автопсії, чи ні) родичів першого ступеня необхідно скерувати для обстеження серця до спеціалізованої клініки (клас I, рівень доказовості B).

Оцінка у разі синдрому раптової аритмічної смерті. Рекомендовано проводити генетичне тестування родичам померлого від зазначеного синдрому, якщо під час посмертного генетичного тестування померлого виявлено патогенні мутації (клас I, рівень доказовості B). Базове обстеження родичів померлого передбачає збір анамнезу, фізикальний огляд, ЕКГ у стандартних і високих прекардіальних відведеннях, ЕхоКГ та навантажувальні проби (клас I, рівень доказовості B). Якщо після обстеження жодних клінічних ознак у родині не виявлено, рекомендовано спостереження за дітьми померлого від синдрому раптової аритмічної смерті до досягнення ними повноліття (клас I, рівень доказовості C).

ПРОФІЛАКТИЧНІ ТА ЛІКУВАЛЬНІ ПІДХОДИ

Терапія зворотних станів. У разі підозри на медикаментозно-індуковані ША препарати, що спричинюють такі порушення, рекомендовано відмінити (клас I, рівень доказовості B). У пацієнтів із ША

потреба обстежити на наявність зворотних причин, як-от дисбалансу електролітів, ішемії, гіпоксемії, гарячки (*клас I, рівень доказовості C*).

Невідкладне лікування стійкої ШТ та електричного шторму. Кардіоверсію постійним струмом рекомендовано як засіб терапії першої лінії для осіб із гемодинамічно непереносимою стійкою мономорфною ШТ (СМШТ) (клас I, рівень доказовості B). Крім того, у зазначеній категорії хворих кардіоверсію постійним струмом слід проводити як засіб лікування першої лінії за умови низького ризику, пов'язаного з анестезією/седацією (клас I, рівень доказовості C).

Для пацієнтів із гемодинамічно переносимою ідіопатичною ПТ доцільним є внутрішньовенне (в/в) застосування β -блокаторів (за тахікардії вихідного відділу правого шлуночка [ПШ]) або верапамілу (за фасцикулярної ПТ) (*клас I, рівень доказовості C*). У разі тахікардії із широким комплексом QRS невідомого походження в/в введення верапамілу не рекомендовано (*клас III, рівень доказовості B*).

Алгоритм невідкладної терапії при регулярній тахікардії із широким комплексом QRS наведено на рисунку.

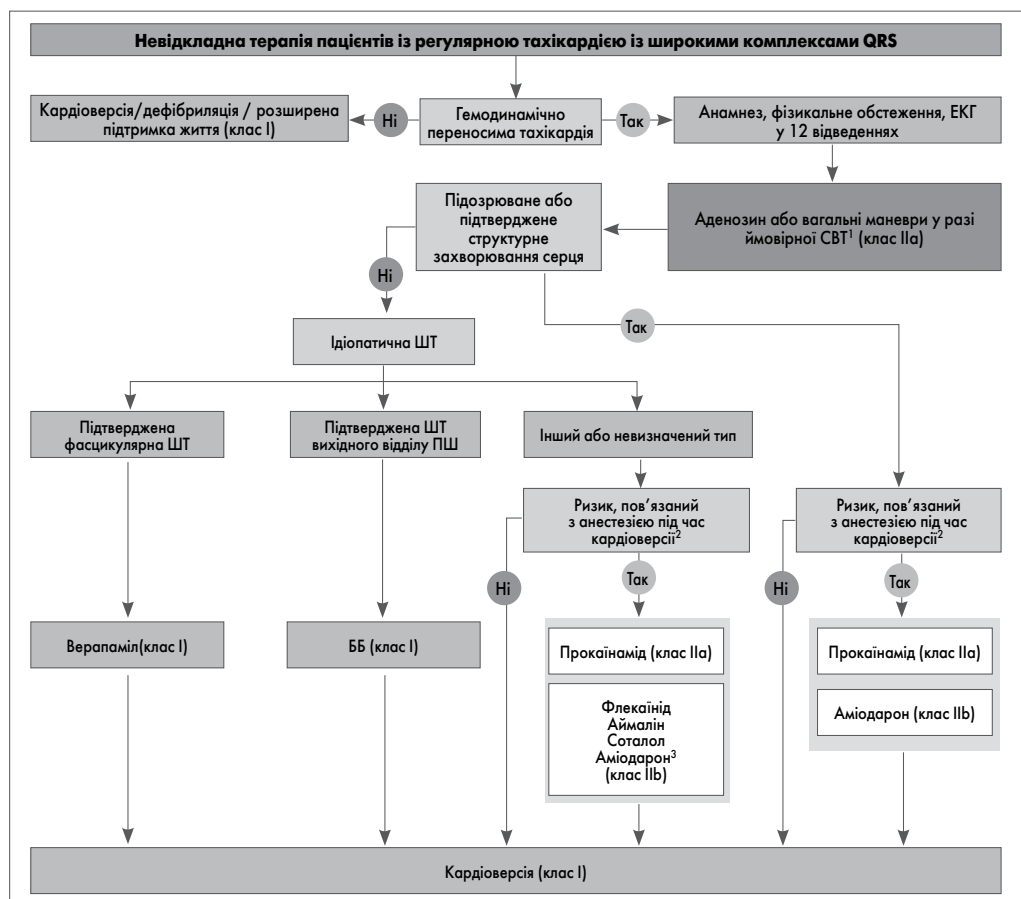


Рисунок. Алгоритм невідкладної терапії при регулярній тахікардії із широким комплексом QRS

Примітки: СВТ – суправентрикулярна тахікардія.

¹ Окрім СВТ, аденосин також може бути ефективним у разі ідіопатичної ШТ, що вказує на тригерну активність як механізм, що лежить в основі аритмії.² Переваги кардіоверсії слід порівняти з ризиками, пов'язаними з анестезією/седацією.³ Зважаючи на обмежену доступність інших антиаритмічних препаратів.

Хворим з електричним штурмом слід проводити легку або помірну садацію для зменшення психологічного стресу і зниження симпатичного тону (клас I, рівень доказовості C). Антиаритмічну терапію β-блокаторами (бажано неселективними) у поєднанні з в/в введенням аміодарону рекомендовано пацієнтам зі структурним захворюванням серця й електричним штурмом, якщо немає протипоказань (клас I, рівень доказовості B).

Особи з тахікардією типу пірует потребують в/в введення магнію з добавками калію (клас I, рівень доказовості C). Водночас хворим із набутим синдромом подовженого інтервалу QT і рецидивною тахікардією типу пірует рекомендовано ізопротеренол або трансвенозну стимуляцію для підвищення частоти серцевих скорочень (клас I, рівень доказовості C).

Катетерну абляцію варто проводити пацієнтам із безперервною ШТ або електричним штурмом через СМШТ, рефрактерну до антиаритмічної терапії (клас I, рівень доказовості B).

Терапія серцевої недостатності (СН). Оптиміальне медикаментозне лікування, зокрема інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту/блокаторами рецепторів ангіотензину / інгібіторами ангіотензинових рецепторів і непрілізину, антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, β-блокаторами (ББ) та інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, рекомендовано всім пацієнтам із СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) (клас I, рівень доказовості A).

Встановлення ІКД. Процедуру слід проводити лише тим хворим, у котрих очікувана виживаність становить >1 року (клас I, рівень доказовості C). Не рекомендовано встановлювати ІКД особам із повторюваними ША, доки вони не стануть контрольованими (клас III, рівень доказовості C). Щодо вторинної профілактики РСС, ІКД є доцільними для пацієнтів із підтвердженою ФШ або гемодинамічно непереносимою ШТ за відсутності зворотних причин (клас I, рівень доказовості A). Під час прийняття рішення стосовно додавання до ІКД серцевої ресинхронізаційної терапії (СРТ) варто оцінити, чи отримає хворий користь внаслідок встановлення пристрою для СРТ із функцією дефібрилятора (клас I, рівень доказовості C).

Оптимізація програмування ІКД є важливою, щоб уникнути невідповідної/непотрібної терапії та знизити рівень смертності серед хворих (клас I, рівень доказовості A). У контексті супутнього лікування, пацієнтам з ІКД із повторюваною суправентрикулярною тахікардією, що свідчить про невідповідність терапії ІКД, рекомендовано катетерну абляцію (клас I, рівень доказовості C).

Медикаментозне лікування або катетерну абляцію слід застосовувати в осіб із невідповідною терапією ІКД, пов'язаною з фібриляцією передсердь (ФП), попри оптимальне програмування ІКД (клас I, рівень доказовості C).

Лікування ША при гострому коронарному синдромі (ГКС) і вазоспазмі. Використання ББ в/в показане пацієнтам із рецидивною поліморфною ШТ/ФШ під час інфаркту міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST, якщо немає протипоказань (клас I, рівень доказовості B). Профілактичне лікування антиаритмічними препаратами (окрім ББ) при ГКС не рекомендовано (клас III, рівень доказовості B).

Стратифікація ризику і лікування ША на ранніх стадіях ІМ. В усіх пацієнтів із гострим ІМ доцільною є раннє (до виписки) оцінювання ФВ лівого шлуночка (ЛШ) (клас I, рівень доказовості B). Особам із ФВ ЛШ ≤40% рекомендовано повторне її оцінювання через 6-12 тижнів після ІМ, щоб визначити потребу в застосуванні ІКД для первинної профілактики (клас I, рівень доказовості C).

Стратифікація ризику, профілактика РСС і лікування ША в разі ІХС. Пацієнтам із синкопе і перенесеним ІМ з елевацією сегмента ST рекомендовано програмувану електричну стимуляцію, якщо після неінвазивного оцінювання причина синкопе залишається нез'ясованою (клас I, рівень доказовості C).

Установлювати ІКД варто хворим на ІХС, симптоматичну СН II-III класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) і ФВ ЛШ ≤35%, попри оптимальну фармакотерапію протягом ≥3 місяців (клас I, рівень доказовості A). Профілактичну антиаритмічну терапію (окрім ББ) пацієнтам з ІХС не рекомендовано (клас III, рівень доказовості A).

Застосування ІКД є доцільним в осіб без тривалої ішемії з підтвердженою ФШ або гемодинамічно непереносимою ШТ, яка виникла пізніше ніж через 48 год після ІМ (клас I, рівень доказовості А). У пацієнтів з ІХС і повторюваною симптоматичною СМШТ або встановленим ІКД із приводу зазначених порушень ритму, попри тривале лікування аміодароном, рекомендовано віддавати перевагу катетерній абляції, а не ескалації антиаритмічної терапії (клас I, рівень доказовості В).

Ведення пацієнтів з ідіопатичними передчасними шлуночковими комплексами (ПШК)/ШТ. Регулярне оцінювання функції шлуночків рекомендовано особам із частотою ПШК >10% і нормальною функцією шлуночків (клас I, рівень доказовості С).

Катетерну абляцію як засіб лікування першої лінії рекомендовано в разі симптоматичної ідіопатичної ШТ/ПШК із вихідного відділу ПШ або лівої ніжки пучка Гіса (клас I, рівень доказовості В).

ББ або недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів слід призначати симптомним пацієнтам з ідіопатичною ШТ/ПШК не з вихідного відділу ПШ або лівої ніжки пучка Гіса (клас I, рівень доказовості С).

Аміодарон як препарат першої лінії не рекомендовано призначати особам з ідіопатичною ШТ/ПШК (клас III, рівень доказовості С). Верапаміл не слід призначати дітям віком до року із ШТ/ПШК, особливо якщо вони мають ознаки СН або застосовують інші антиаритмічні засоби (клас III, рівень доказовості С).

Діагностика, стратифікація ризику, профілактика РСС і лікування ША при аритмогенній кардіоміопатії ПШ. Пацієнтам із підозрою на наявність аритмогенної кардіоміопатії ПШ рекомендовано провести МРТ серця (клас I, рівень доказовості В).

Для осіб із підозрюваним або встановленим діагнозом цього захворювання доцільними є генетичне консультування та тестування (клас I, рівень доказовості В). Застосування ІКД рекомендовано хворим на аритмогенну кардіоміопатію ПШ із гемодинамічно непереносимою ШТ або ФШ (клас I, рівень доказовості С).

Пацієнтам із такими порушеннями ритму серця за нестійких або стійких ША слід призначити терапію ББ (клас I, рівень доказовості С).

Стратифікація ризику, профілактика РСС і лікування ША в разі гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП). Пацієнтам із ГКМП з діагностичною метою рекомендовано МРТ із LGE, а також генетичні консультації та тестування (клас I, рівень доказовості В). Крім того, важливо оцінювати 5-річний ризик РСС під час першого обстеження та кожні 1-3 роки або в разі зміни клінічного статусу (клас I, рівень доказовості С).

Встановлювати ІКД рекомендовано хворим на ГКМП із гемодинамічно непереносимою ШТ або ФШ (клас I, рівень доказовості В).

Профілактика РСС і лікування ША в разі міокардиту й кардіального саркоїдозу. Пацієнтам із гемодинамічно непереносимою СМШТ, яка виникла у хронічній фазі міокардиту, а також особам із кардіальним саркоїдозом і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ рекомендовано встановлювати ІКД. На додаток, використання ІКД є доцільним для хворих на кардіальний саркоїдоз за підтвердженої стійкої ШТ або перерваної зупинки серця.

Ведення пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу QT. Особам із клінічно діагностованим синдромом подовженого інтервалу QT слід провести генетичне тестування та консультування (клас I, рівень доказовості С).

Також таким хворим рекомендовано уникати:

- використання препаратів, що подовжують інтервал QT;
- корегування порушення електролітного балансу;
- специфічних тригерів аритмії (клас I, рівень доказовості С).

ББ, в ідеалі неселективні (надолол або пропранолол), варто призначати пацієнтам із підтвердженим подовженням інтервалу QT, щоб знизити ризик аритмії (клас I, рівень доказовості В). Крім того, їм рекомендовано лікування мексилетином (клас I, рівень доказовості С).

Таблиця 3. Антиаритмічна терапія (невідкладна і тривала)

Антиаритмічний препарат	ЕКГ-дані	Показання (специфічні)	Пероральна доза на добу (в/в)	Побічні ефекти	Протипоказання
Амйордон	Зниження частоти синусового вузла, подовження інтервалу QT1	ПШК, ШТ, ФШ	200-400 мг Неважкозалежна доза: 600-1200 мг/24 год 8-10 днів (Неважкозалежна доза: 5 мг/кг протягом 20 хв - 2 год, 2-3 рази за 24 год, потім 600-1200 мг/24 год 8-10 днів)	Із боку серця: брадикардія, тахікардія типу піпет (нередко) Екстракардіальні: фотопульсність, відчуження на рогівці, гліо-/глієртіроз, легкева токсичність, гепатотоксичність, полінейропатія, зміна кольору шкіри	Запобіжні заходи: дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-провідності, гіпертіроз Інші міркування: можна застосовувати в пацієнтів із СН; підвищує ризик міопатії в разі застосування зі статинами
Аденозин	Тимчасова АВ-блокада	Регулярна тахікардія з широким комплексом невідомого походження (ШТ вихідного відділу ПШ)	Без перорального застосування (6-18 мг болюсно)	Біль у грудях, гіперемія, бронхоспазм	Протипоказання: тяжка астма, ФП із передбудженням шлуночків Інші міркування: антагоніст-теорії
Аймалин	Подовження тривалості QRS та інтервалу QT1	ШТ (демокування ЕКГ-ознак СБ)	Без перорального застосування (1 мг/кг протягом 5-10 хв, максимальна доза - 100 мг або 1 мг/кг зі швидкістю введення 10 мг/хв)	Із боку серця: ФШ (рідко за підозри на СБ); інколи тахікардія типу піпет, негативний іотропний ефект Екстракардіальні: холестагічна жовтяниця, головний біль, нудота, тремор, запам'ятовування	Протипоказання: ЕКГ-патерн 1-го типу СБ, подовження інтервалу QT
ББ	Зниження частоти синусового вузла, подовження інтервалу PR, катехоламінергічна шокорення інтервалу QT	ПШК, ШТ (синдром подовженого інтервалу QT1, катехоламінергічна поліморфія ШТ)	Варіюють (варіюють)	Із боку серця: брадикардія, АВ-блокада, гіпотензія, негативний іотропний ефект Екстракардіальні: втома, бронхоспазм, ексцесивні розлади, депресія, холодні кінцівки	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-провідності, декомпенсовано СН, гострий коронарний синдром, тяжка астма, СБ
Лацидоол (β1-селективний блокатор ультаркоролі дії)	Дія: дані для ББ	ШТ, електричний шок	Без перорального застосування 100 мг/кг болюсно протягом 1 хв, інфузія - 10-40 мг/кг/хв (максимальна доза - 80 мг/кг/хв, максимальна загальна доза за 24 год - 57,6 мг/кг/добу)	Дія: побічні ефекти для ББ	Протипоказання: дія: для ББ. Брадикардія, артеріальна гіпотензія Інші міркування: обмежений досвід використання більш ніж 24 год
Нардопал (неселективний блокатор β1/β2-адренорецепторів)	Дія: дані для ББ	ПШК, ШТ (синдром подовженого інтервалу QT1, катехоламінергічна поліморфія ШТ)	40-120 мг	Дія: побічні ефекти для ББ	Протипоказання: дія: для ББ. Інші міркування: період напіввиведення з плазми крові - 20-24 год
Пропранолаол (неселективний блокатор β1/β2-адренорецепторів)	Дія: дані для ББ	ПШК, ШТ (електричний шок, синдром подовженого інтервалу QT1, катехоламінергічна поліморфія ШТ)	80-320 мг (160 мг/24 год)	Дія: побічні ефекти для ББ	Протипоказання: дія: для ББ
Дизопірамід	Підвищення частоти синусового вузла та подовження інтервалу PR, тривалості QRS та інтервалу QT1	ПШК, ШТ	250-750 мг	Із боку серця: негативний іотропний ефект, АВ-блокада, проаритмія (монорфна ШТ, інколи - тахікардія типу піпет) Екстракардіальні: антихолінергічні ефекти	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-та внутрішньопульсової провідності, перенесений ІМ в анамнезі, тяжка СН, артеріальна гіпотензія Інші міркування: зменшує обструкцію вихідного тракту ЛШ і смитомі при ГКМП
Флекаїд	Подовження інтервалу PR, тривалості QRS та інтервалу QT1	ПШК, ШТ (демокування ЕКГ-ознак СБ)	200-400 мг (1-2 мг/кг протягом 10 хв)	Із боку серця: проаритмія (монорфна ШТ, інколи - тахікардія типу піпет), негативний іотропний ефект, синусова брадикардія, АВ-блокада, АВ-провідність 1: під часті тріпотіння передсердь Екстракардіальні: вплив на ЦНС (наприклад, сонливість, диплопія, головний біль)	Протипоказання: раніше перенесений ІМ, виражена структурна патологія серця, СБ, тяжка дисфункція синусового вузла, серйозні порушення АВ- та внутрішньопульсової провідності, ускладнений синдром подовженого інтервалу QT (крім QTST3), тяжка хвороба нирок Інші міркування: припинити застосування, якщо має місце розширення QRS >25% або блокада нижок пучка Гиса

Ізопро- теренол	Підвищення частоти синусового вузла, скорочення інтервалу QT	(Електричний штурм при СБ, діопатична ФШ та синдром ранньої реполяризації; тахікардія типу пугет, передозування ББ; набутий синдром подовженого інтервалу QT)	Без вєворального застосування (0,5-10 мг/хв)	Із боку серця: синусова тахікардія, вазодилатація Екстракардiальні: головний біль, пiтливiсть, тремор	Протипоказання: ТКС, синдром подовженого інтервалу QT iншi мiрування: короткий перiод напiввиведення у плазми кровi (2 хв)
Лідокаїн	Жадних значущих ефектiв	(ШТ/ФШ, пов'язана із синдромом ранньої реполяризації)	Без вєворального застосування (50-200 мг болiсно, потiм 2-4 мг/хв)	Із боку серця: синотрипiальна блокада Екстракардiальні: вплив на ЦНС (наприклад, сонливiсть, запаморочення)	Зопобiжнi заходи: зменшення дози при зниженому кровотоку в лєвiй (наприклад, у разi кардіогенного шоку, β-блокади, тяжкої СН) iншi мiрування: ефективiшимi за високого рiвня калію. Незначічi гемодинамічнi побiчнi ефекти
Мексилетин	Жадних значущих ефектiв	ПШК, ШТ (синдром подовженого інтервалу QT)	600-1200 мг Налєвогiзувальна доза: спочатку 400 мг, потiм 600 мг протягом перших 24 год	Із боку серця: синусова брадикардія при дисфункції синусового вузла, артерiальна гіпотензія Екстракардiальні: вплив на ЦНС (наприклад, тремор, дизартрія, запаморочення), скаріи з боку шлунково- кишкового тракту	Протипоказання: дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-провiдності, тяжка СН
Прокаїнамід	Подовження інтервалу PR, тривалості QRS та інтервалу QT1	ШТ	(100 мг болiсно, можна повторити через 5 хв, якщо немає ефекту, максимальна доза – 500-750 мг i макс. 50 мг/хв. Далі – 2-6 мг/хв)	Із боку серця: синусова брадикардія, гіпотензія, тахікардія типу пугет Екстракардiальні: висип, мiалгія, вискуліт, остейний вивач, арануляціоз	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-та внутрішньшлункової провідності, тяжка дисфункція ЛШ, гіпотензія, СБ
Пропафенон	Подовження інтервалу PR, тривалості QRS та інтервалу QT1	ПШК, ШТ	450-900 мг	Із боку серця: синусова брадикардія, АВ-блокада, негативний нiотропний ефект, проаритмія (моніюморфiя ШТ, інвали – тахікардія типу пугет Екстракардiальні: шлунково- кишкові розлади, головний біль, сухість у роті	Протипоказання: раніше перенесений ІМ, виразна структурна патологія серця, СБ, тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ- або внутрішньшлункової провідності, синдром подовженого інтервалу QT, тяжкі захворювання нирок або печічки iншi мiрування: прийняти застосування, якщо є розширення QRS 25% або блокада нiяк пучка Гiса
Хінідин	Підвищення частоти синусового вузла та подовження інтервалу PR, тривалості QRS і інтервалу QT	(ФШ2, СБ, синдром жорщеного інтервалу QT	600-1600 мг Налєвогiзувальна доза: починати з 200 мг кожні 3 год до ефекту, максимальна доза – 3 г iгродовж перших 24 год	Із боку серця: гіпотензія, тахікардія типу пугет Екстракардiальні: шлунково-кишкові розлади, розлади слуху та зору, спутанiсть свiдомості, лєвопелія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, аноріаксія	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ- або внутрішньшлункової провідності, раніше перенесений ІМ, виразна структурна патологія серця, гіпотензія, синдром подовженого інтервалу QT
Ранолазин	Зниження частоти синусового вузла, подовження інтервалу QT1	ШТ (синдром подовженого інтервалу QT 3-го типу)	750-2000 мг	Із боку серця: синусова брадикардія, артерiальна гіпотензія Екстракардiальні: запаморочення, нудота, запор, шлунково- кишкові розлади, головний біль, висип	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення синдром подовженого інтервалу QT (окрім QT/ST-го типу) Застереження: супутнє лікування, пов'язане з подовженням інтервалу QT
Соталол	Зниження частоти синусового вузла, подовження інтервалу QT1	ШТ	160-640 мг (0,5-1,5 мг/кг протягом 10 хв; за потреби можна повторити через 6 год)	Дія: побiчнi ефекти для ББ, тахікардія типу пугет 3-2% пацієнтiв, ретельний моніторинг інтервалу QT (КК)	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-провiдності, тяжка СН з зниженою ФВ ЛШ, значна гіпертрофія ЛШ, КК <50 мл/хв, старі коронарні судини, синдром подовженого інтервалу QT Застереження: супутнє лікування, пов'язане з подовженням інтервалу QT, гіпокаліємія iншi мiрування: підвищення ризику розвигу мiопатії в разі дози, нк ББ
Верапаміл	Подовження інтервалу PR (ЛШ)	(Фасцикулярна тахікардія ЛШ)	120-480 мг (5-10 мг повільно болiсно; за потреби можна повторити через 30 хв)	Із боку серця: синусова брадикардія при дисфункції синусового вузла, АВ-блокада, негативний нiотропний ефект, гіпотензія Екстракардiальні: шлунково-кишкові розлади, периферичний набряк, гіперемія	Протипоказання: СН з зниженою ФВ ЛШ, тяжка дисфункція синусового вузла та тяжкі порушення АВ-провiдності, ШТ невдомого походження, ТКС, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта iншi мiрування: підвищення ризику розвигу мiопатії в разі застосування зі статинами

Примітки: АВ – атріовентрикулярний, КК – кiпрікс-креатиніну. 1 Застереження при супутніх захворюваннях або застосуванні препаратiв, що подовжують інтервал QT. Слід прийняти лікування, якщо QTє становить >500 мс. 2 Підгострий ІМ, мультифокальні
вогніща ектопічна екстрасистолії Пiркінє; синдром ранньої реполяризації, діопатична ФШ. 3 Проаритмічні побiчнi ефекти потребують чітких показань у пацієнта без КД.

Особам із синдромом подовженого інтервалу QT і перенесеною зупинкою серця рекомендовано встановлювати ІКД на додаток до ББ (клас I, рівень доказовості B).

Ведення осіб із синдромом Бругада (СБ). Цей синдром рекомендовано діагностувати в пацієнтів без інших захворювань серця зі спонтанним ЕКГ-патерном 1-го типу СБ (клас I, рівень доказовості C). До того ж цей синдром слід діагностувати у хворих без інших патологій серця, які перенесли зупинку серця внаслідок ФШ або поліморфної ШТ і мають ЕКГ-патерн 1-го типу СБ, спричинений уведенням блокаторів натрієвих каналів або під час лихоманки (клас I, рівень доказовості C). Проби із застосуванням блокаторів натрієвих каналів не варто проводити особам із попереднім ЕКГ-патерном 1-го типу СБ (клас III, рівень доказовості C).

Усім пацієнтам із СБ рекомендовано:

- уникати застосування препаратів, які можуть спричинити підйом сегмента ST у правих прекардіальних відведеннях;
- лікування лихоманки жарознижувальними препаратами (клас I, рівень доказовості C).

Встановлення ІКД є доцільним у хворих на СБ, які перенесли перервану зупинку серця і/або мають документально підтверджену спонтанну ШТ (клас I, рівень доказовості C). Катетерну абляцію у безсимптомних пацієнтів із СБ не рекомендовано (клас III, рівень доказовості C).

Ведення хворих на катехоламінергічну поліморфну ШТ. Пацієнтам із підозрюваним або встановленим діагнозом катехоламінергічної поліморфної ШТ рекомендовано генетичне тестування та консультування (клас I, рівень доказовості C). ББ, в ідеалі неселективні (надолол або пропранолол), рекомендовано всім особам із підтвердженим діагнозом зазначеної патології (клас I, рівень доказовості C). Крім того, хворим на катехоламінергічну поліморфну ШТ після перерваної зупинки серця слід провести імплантацію ІКД у поєднанні із застосуванням ББ і флекаїніду (клас I, рівень доказовості C).

Ведення пацієнтів із синдромом укороченого інтервалу QT. Цей синдром рекомендовано діагностувати в разі $QTc \leq 360$ мс і за наявності однієї або кількох із таких характеристик:

- патогенна мутація;
- сімейний анамнез;
- виживання пацієнта після епізоду ШТ/ФШ за відсутності захворювань серця (клас I, рівень доказовості C).

Особам із підтвердженим синдромом укороченого інтервалу QT рекомендовано здійснювати генетичне тестування (клас I, рівень доказовості C).

Також таким пацієнтам слід встановити ІКД, за умови якщо вони перенесли перервану зупинку серця і/або мають задокументовану спонтанну стійку ШТ (клас I, рівень доказовості C).

Загалом антиаритмічні препарати відіграють важливу роль у додатковій терапії ША, особливо симптомних пацієнтів. Однак дотепер жоден антиаритмік, за винятком ББ, не продемонстрував зниження рівня смертності від усіх причин, до того ж ці препарати асоційовані з низкою побічних явищ, зокрема проаритмією.

Модифікація чинників ризику, коли це можливо, важлива для запобігання розвитку проаритмії. Пацієнтам, які потребують призначення антиаритмічного препарату, що здатен спричинювати аритмію, рекомендовано регулярно проводити ЕКГ та інші тестування відповідно до профілю хворого і характеристик антиаритмічних засобів.

Загальні аспекти антиаритмічної терапії (невідкладної й тривалої) наведено в таблиці 3.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Ведення пацієнтів із серцевою недостатністю: основні тези оновлених рекомендацій

Об'єднаний комітет із практичних настанов Американської колегії кардіологів (American College of Cardiology, ACC), Американської асоціації серця (American Heart Association, АНА) та Американського товариства із серцевої недостатності (Heart Failure Society of America, HFSA) у травні 2022 року видав оновлену версію настанови (АНА/ACC/HFSA, 2022) щодо ведення пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), яка прийшла на заміну відповідному документу 2013 року з оновленнями 2017 р. До вашої уваги представлено огляд основних тез цих рекомендацій, які були опубліковані у виданні J Am Coll Cardiol (2022 May, 79 (17): e263–e421).

ВИЗНАЧЕННЯ, СТАДІЇ, КЛАСИФІКАЦІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Серцева недостатність (СН) – складний клінічний синдром, симптоми й ознаки якого спричинені будь-якими структурними або функціональними порушеннями наповнення або викиду крові зі шлуночків серця. Автори представлених настанов (АНА/ACC/HFSA, 2022) погоджуються, що це визначення не охоплює безсимптомну стадію СН у пацієнтів зі структурною хворобою серця або кардіоміопатією.

Виправити ситуацію дає змогу новий підхід до виокремлення стадій СН, який розглядає синдром як континуум – у його розвитку і прогресуванні, і враховує безсимптомних пацієнтів: «Ризик СН» (стадія А СН) і «Пре-СН» (стадія В СН).

В оновленій версії настанов (2022) маємо такі стадії СН:

Стадія А: Ризик СН – немає, зокрема в минулому, симптомів та ознак СН, структурних і функціональних серцевих хвороб, підвищення рівнів біомаркерів. Наявні чинники ризику розвитку СН: артеріальна гіпертензія (АГ), серцево-судинні захворювання (ССЗ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння, генетично зумовлена кардіоміопатія, випадки кардіоміопатії у родині, вплив кардіотоксичних агентів.

Стадія В: Пре-СН – відсутні, зокрема в минулому, симптоми й ознаки СН. Наявне принаймні одне з таких порушень, як: структурна хвороба серця, підвищений тиск наповнення, чинники ризику розвитку СН і підвищений рівень натрійуретичного пептиду типу В (BNP) або постійно підвищений рівень серцевого тропоніну.

Стадія С: Симптомна СН – наявна структурна хвороба серця із симптомами СН, що виявляються зараз або спостерігалися в минулому.

Стадія D: Прогресуюча СН – виразні симптоми СН, які перешкоджають щоденній активності, а також повторні госпіталізації, попри медикаментозну терапію згідно з настановами (Guideline-directed medical therapy, GDMT).

Для пацієнтів на стадії А терапевтичні втручання передбачають модифікацію чинників ризику, на стадії В – модифікацію чинників ризику і лікування структурної хвороби серця, на стадіях С і D – полегшення симптомів СН, зниження захворюваності та смертності.

Настанова для характеристики симптомів і функціональних можливостей пацієнтів на стадіях С і D СН використовує також класифікацію Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association, NYHA). Присвоєння пацієнту із СН одного із чотирьох функціональних класів (ФК) за класифікацією NYHA є дуже суб'єктивним і може змінюватися, проте ФК є незалежним предиктором смертності, який широко застосовують лікарі під час планування стратегії лікування. Треба також зазначити, що ФК за NYHA завдяки лікуванню може поліпшуватися, тоді як стадія СН залишається такою самою.

Наприклад, пацієнт із СН на стадії С, який під час лікування позбувся симптомів, може поліпшити ФК за NYHA з II до I, але залишиться на стадії С і має отримувати відповідну терапію.

Пацієнти із СН на стадії С за траєкторією розвитку хвороби можуть бути класифіковані так:

- СН, що вперше виникла / діагностована.
- Полегшення симптомів і ознак СН на тлі збереження дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) або полегшення структурної і/або функціональної хвороби серця (повне зникнення структурних і функціональних серцевих порушень спостерігається рідко).
- Персистенція СН зі збереженням симптомів і ознак СН, обмеженої функціональної здатності.
- Погіршення симптомів і ознак СН, функціональної здатності.

Фракція викиду (ФВ) ЛШ є важливим показником для класифікації пацієнтів із СН, адже він пов'язаний із прогнозом хвороби, відповіддю на лікування, зокрема, до більшості клінічних випробувань пацієнтів із СН залучають, виходячи з цього показника. Так, у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), у яких було доведено підвищення виживаності пацієнтів із СН, брали участь передусім пацієнти із ФВ ЛШ $\leq 35\%$ або $\leq 40\%$, яку описують як СН зі зниженою фракцією викиду (СНзФВ). У настанові СНзФВ вважають випадки з ФВ ЛШ $\leq 40\%$. Не менш ніж у половини пацієнтів із СН ФВ ЛШ не відповідає нормі, але значного зниження систолічної функції не спостерігається – у цих випадках кажуть про СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзбФВ).

Власне, у цій настанові СНзбФВ вважають випадки з ФВ ЛШ $\geq 50\%$. Зокрема, СН із проміжним показником ФВ ЛШ (від 41 до 49%), позначено як СН із помірно зниженою ФВ ЛШ (СНпзнФВ). СНпзнФВ характерна насамперед для пацієнтів, стан яких погіршується до СНзФВ або поліпшується відносно зниженої ФВ ЛШ. Для пацієнтів із СНпзнФВ недостатньо одноразового вимірювання ФВ ЛШ, натомість важливо визначити динаміку і причину зміни цього показника. Діагностика ФВпзнФВ і СНзбФВ взагалі є непростим завданням. Симптоми й ознаки СН часто є неспецифічними та перекриваються з іншими клінічними станами. Навіть нормальний рівень натрійуретичних пептидів у крові не може виключати цих діагнозів.

Тож автори пропонують встановлювати діагноз ФВпзнФВ або СНзбФВ, коли доведено спонтанне (у спокої) або спровоковане (під час фізичних вправ, навантаження рідиною) зростання тиску наповнення ЛШ (за підвищенням рівня натрійуретичного пептиду, під час неінвазивних / інвазивних вимірювань показників гемодинаміки).

У разі підвищення показника ФВ ЛШ із початкового нижчого рівня до $>40\%$, у літературі такі випадки називали СН із поліпшеною або відновленою ФВ. Хоча поліпшення ФВ ЛШ пов'язано з кращими клінічними результатами, воно не означає повного відновлення міокарда або нормалізації функції ЛШ.

Здебільшого у таких пацієнтів структурні порушення серця залишаються і після підвищення може відбутися зниження ФВ ЛШ, залежно від причини хвороби, її тривалості, прихильності до лікування, повторних кардіотоксичних впливів.

Отже, у рекомендаціях термін «відновлена ФВ» не застосовують навіть тоді, коли ФВ ЛШ досягла значення $>50\%$, а натомість зазначають «СН зі скорегованою ФВ» (СНскФВ). Зокрема, про СНскФВ йдеться у випадках, коли в пацієнта із СНзФВ ФВ ЛШ підвищилася до $>40\%$. Такі пацієнти мають продовжувати лікування СН, адже його переривання може призвести до повторного зниження ФВ ЛШ.

Причини серцевої недостатності

Встановлення причини СН є важливим етапом, який, власне, може визначати терапію. Поширеними причинами СН є: ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ), артеріальна гіпертензія (АГ), клапанна хвороба серця (КХС).

Серед інших причин СН:

- спадкова або генетична кардіоміопатія;
- інфільтративні захворювання серця (зокрема, амілоїдоз, саркоїдоз, гемохроматоз);

- хіміотерапія та інші кардіотоксичні медикаментозні дії;
- залежність від алкоголю, кокаїну, метамфетаміну та ін.;
- тахікардія, стимуляція правого шлуночка (ПШ), стрес-індукована кардіоміопатія;
- перипартальна кардіоміопатія;
- міокардити інфекційної, токсичної або медикаментозної, імунної, алергічної природи;
- автоімунні хвороби, саркоїдоз;
- перевантаження залізом, зокрема гемохроматоз;
- тиреоїдна та інша ендокринна патологія.

Обстеження пацієнта

У пацієнтів із СН під час кожного візиту слід оцінювати показники життєдіяльності та ознаки застійних явищ для оптимізації лікування, зокрема корекції дози діуретиків та інших лікарських засобів (*клас 1, рівень доказовості B-NR¹*).

У пацієнтів із симптомною СН необхідно вивчати історію хвороби і виконувати фізикальне обстеження для виявлення клінічних показників прогресуючої СН (*клас 1, рівень доказовості B-NR*). Вивчення історії хвороби і фізикальне обстеження в пацієнтів із СН також мають визначати стратегію діагностики для встановлення причин хвороби і призначення специфічного лікування (*клас 1, рівень доказовості B-NR*), а також для виявлення серцевих і несерцевих хвороб, чинників способу життя і поведінки, соціальних детермінант здоров'я, які можуть спричинити або посилити розвиток або прогресування СН (*клас 1, рівень доказовості C-EO*). У пацієнтів із кардіоміопатією для визначення її можливої спадкової природи необхідно встановити або оновити сімейний анамнез для трьох поколінь (*клас 1, рівень доказовості B-NR*).

Специфічна причина СН має бути визначена за допомогою лабораторного тестування задля призначення відповідного лікування (*клас 1, рівень доказовості B-NR*).

У пацієнтів, яким встановлено діагноз СН, для оптимізації лікування лабораторне обстеження має охоплювати загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз крові на електроліти, визначення рівнів азоту сечовини, креатиніну, глюкози, визначення ліпідного профілю, проведення функціональних печінкових тестів, аналізу для виявлення залізодефіциту, а також визначення рівня тиреотропного гормону. Також для оптимізації стратегії лікування всім пацієнтам із СН під час першого візиту потрібно виконати ЕКГ у 12 відведеннях (*клас 1, рівень доказовості C-EO*).

Зокрема, у пацієнтів із задишкою для підтвердження або виключення діагнозу СН доцільно визначати рівень натрійуретичного пептиду типу В (BNP) або N-кінцевого прогормону натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP) (*клас 1, рівень доказовості A*). Нагадаємо, що рівні BNP і NT-proBNP є подібними і будь-який із цих тестів можливо використовувати за умови, що абсолютні значення та межі референтних інтервалів цих показників не застосовуватимуть як взаємозамінні.

У пацієнтів із хронічною СН вимірювання рівня BNP або NT-proBNP рекомендовано для стратифікації ризику (*клас 1, рівень доказовості A*). Пацієнтам, які госпіталізовані з приводу СН, рекомендовано за початкового обстеження визначати рівень BNP або NT-proBNP для оцінювання прогнозу (*клас 1, рівень доказовості A*).

Для пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку СН скринінг, оснований на визначенні BNP або NT-proBNP, із наступним спостереженням мультидисциплінарною командою, може бути корисним для запобігання розвитку дисфункції ЛШ або виникненню СН (*клас 2a, рівень доказовості B-R*).

У пацієнтів, госпіталізованих із приводу СН, визначення рівня BNP або NT-proBNP перед випискою може бути доцільним для оцінювання динаміки СН і прогнозу (*клас 2a, рівень доказовості B-NR*).

Примітка. ¹Клас (сила) рекомендації: 1 – сильна; 2a – помірна; 2b – слабка; 3: неефективно – помірна; 3: шкідливо – сильна. Рівень (якість) доказів: A – докази високої якості з ≥ 1 РКД або мета-аналіз даних РКД високої якості; B-R – докази помірної якості з ≥ 1 РКД або мета-аналіз даних РКД помірної якості; B-NR – докази помірної якості з ≥ 1 добре спланованих, якісно виконаних нерандомізованих обсерваційних або реєстрових досліджень, метааналіз даних таких досліджень; C-LD – результати досліджень з обмеженнями за дизайном або під час проведення, метааналіз таких досліджень; C-EO – консенсусні експертні висновки на підставі клінічного досвіду.

Кардіовізуалізація відіграє важливу роль у початковому обстеженні пацієнтів із підозрою на СН, а також у наступних обстеженнях пацієнтів із СН, коли є показання. Пацієнтам із підозрою на СН, вперше виявленою СН або гострою декомпенсованою СН, необхідно виконувати рентгенографію органів грудної клітки для оцінювання розміру серця і наявності набряку легень, а також для виявлення інших хвороб, які могли б спричинити наявні симптоми (*клас 1, рівень доказовості C-LD*).

Також пацієнтам із підозрою на СН або вперше виявленою СН необхідно під час початкового обстеження виконувати трансторакальну ЕхоКГ (ТТЕхоКГ) для оцінювання структури і функції серця (*клас 1, рівень доказовості C-LD*).

Пацієнтам, для яких ЕхоКГ є недостатньою, рекомендовано альтернативні методи кардіовізуалізації: МРТ серця, КТ серця, радіонуклідна діагностика та інше для оцінювання ФВ ЛШ (*клас 1, рівень доказовості C-LD*).

У пацієнтів із СН, у яких є значні клінічні зміни або які отримують GDMT і для яких розглядають можливість інвазивних процедур або імплантації пристроїв, для обґрунтування терапевтичних втручань доцільно повторюване вимірювання ФВ, ступеня структурного ремоделювання і шлуночкової функції (*клас 1, рівень доказовості C-LD*).

Натомість за браком змін клінічного статусу, терапевтичних втручань, які могли мати значний вплив на серцеву функцію, запланованих інвазивних процедур або імплантації пристрою рутинне повторюване оцінювання функції ЛШ пацієнтам із СН не рекомендовано (*клас 3: шкідливо, рівень доказовості C-EO*).

Інвазивне обстеження пацієнтів із СН може допомогти у визначенні специфічної причини СН (амілоїдозу, міокардиту тощо), якщо є підозра на її наявність, та, відповідно, у виборі варіанта лікування. Рутинне використання інвазивного моніторингу гемодинаміки в пацієнтів із СН не рекомендовано (*клас 3: не ефективно, рівень доказовості B-R*).

Пацієнтам, яким виконують рутинне обстеження з приводу СН, не варто виконувати ендоміокардіальну біопсію через ризик ускладнень (*клас 3: шкідливо, рівень доказовості C-LD*).

Зокрема, для СН характерне функціональне погіршення і зниження толерантності до фізичних навантажень. Для визначення перспектив лікування пацієнтів із СН рекомендовано оцінювати функціональний клас за NYHA (*клас 1, рівень доказовості C-LD*). Деяким амбулаторним пацієнтам із СН для визначення доцільності застосування складних технологій лікування, наприклад пристрою допомоги лівому шлуночку (ПДЛШ) або трансплантації серця, рекомендоване кардіореспіраторне навантажувальне тестування (КРНТ) (*клас 1, рівень доказовості C-LD*).

КРНТ або тест із 6-хвилинною ходьбою доцільні для оцінювання функціональних можливостей амбулаторних пацієнтів із СН (*клас 2a, рівень доказовості C-LD*). Для амбулаторних пацієнтів із задишкою нез'ясованого походження виконання КРНТ є доцільним для визначення причини задишки (*клас 2a, рівень доказовості C-LD*).

СТАДІЯ А: ПІДВИЩЕНИЙ РИЗИК РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ. ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА

Здоровий спосіб життя, що передбачає регулярну фізичну активність, підтримку маси тіла у межах вікових норм, здорове харчування і відмову від куріння, допомагає знизити майбутній ризик розвитку СН (*клас 1, рівень доказовості B-NR*). Щоб запобігти виникненню симптомів СН, пацієнтам з АГ необхідно контролювати АТ, згідно з GDMT, рекомендованою настановами з лікування АГ (*клас 1, рівень доказовості A*). Для пацієнтів із СС-ризиком $\geq 10\%$ рекомендованим є цільове значення АТ $< 130/80$ мм рт. ст. (ACC/AHA, 2017).

Пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ (або підвищеним ризиком ССЗ) слід призначати інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (iN3KTT-2) для запобігання госпіталізації з приводу СН (*клас 1, рівень доказовості A*).

Пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку СН для запобігання розвитку дисфункції ЛШ (систолічної або діастолічної) або маніфестації СН може бути доцільним проведення скринінгу на біомаркери (натрійуретичні пептиди) з наступним веденням пацієнта мультидисциплінарною командою фахівців, до складу якої входить кардіолог, що призначає GDMT (*клас 2a, рівень доказовості B-R*).

СТАДІЯ В. ПРЕ-СН. ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНОГО СИНДРОМУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Для стадії В характерні безсимптомні структурні й функціональні серцеві порушення, що підвищують ризик розвитку симптомної СН (стадії C/D). Виявлення осіб із СН на стадії В дає змогу змінити спосіб життя і розпочати медикаментозну терапію, запобігаючи або уповільнюючи перехід СН до симптомної форми.

Задля запобігання розвитку симптомної СН і зменшення смертності пацієнтам із ФВ ЛШ $\leq 40\%$ слід призначати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) (клас 1, рівень доказовості А).

Для запобігання розвитку симптомної СН таким пацієнтам також слід призначати бета-блокатори (клас 1, рівень доказовості C-LD). Пацієнтам, які перенесли ІМ або гострий коронарний синдром (ГКС), для запобігання розвитку симптомної СН і СС-подіям слід призначати статини (клас 1, рівень доказовості А).

Якщо такі пацієнти мають ФВ ЛШ $\leq 40\%$, для зниження смертності їм слід призначати бета-блокатори з доведеною ефективністю (клас 1, рівень доказовості B-R).

Якщо пацієнти, які нещодавно перенесли ІМ і мають ФВ ЛШ $\leq 40\%$, погано переносять іАПФ, то для запобігання розвитку симптомної СН і зниження смертності їм слід призначати блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) (клас 1, рівень доказовості B-R).

Зокрема, пацієнтам, які перенесли ІМ понад 40 днів тому, мають ФВ ЛШ $\leq 30\%$, ІФК за NYHA на тлі GDMT та очікувану тривалість життя >1 року, задля первинної профілактики раптової серцевої смерті рекомендовано застосування імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів (ІКД) (клас 1, рівень доказовості B-R).

Автори настанов також застерігають від застосування в пацієнтів із ФВ ЛШ $<50\%$: тіазолідиніонів, адже вони збільшують ризик розвитку СН і, зокрема, госпіталізацій через СН (клас 3: шкідливо, рівень доказовості B-R); недигідроперидинових блокаторів кальцевих каналів, що чинять негативну інотропну дію (клас 3: шкідливо, рівень доказовості C-LD).

У багатьох дослідженнях описано зростання ризику СН, пов'язане з безсимптомною систолічною і діастолічною дисфункцією ЛШ. Проте фармакотерапія безсимптомної систолічної дисфункції ЛШ, наприклад інгібіторами РААС і бета-блокаторами, призначається переважно пацієнтам зі зниженою ФВ ЛШ ($<35-40\%$), тоді як кількість досліджень, присвячених методам запобігання маніфестації СН за наявності безсимптомної серцевої дисфункції зі збереженою ФВ ЛШ, обмежена.

Таблиця 1. Рекомендації (клас 1 і 2а) для пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку СН (стадія А) і пре-СН (стадія В)

Підвищений ризик СН		Пре-СН	
Пацієнти з АГ	Оптимальний контроль АТ (клас 1)		
Пацієнти з ЦД 2-го типу і ССЗ або підвищеним ризиком ССЗ	іНЗКТ-2 (клас 1)		
Пацієнти із ССЗ	Оптимальне ведення ССЗ (клас 1)	Пацієнти з ФВ ЛШ $\leq 40\%$	іАПФ (клас 1)
Пацієнти, що зазнають впливу кардіотоксичних речовин	Мультидисциплінарне обстеження для оптимізації лікування (клас 1)	Пацієнти після нещодавно перенесеного ІМ і з ФВ ЛШ $\leq 40\%$	БРА у разі непереносимості іАПФ (клас 1)
Пацієнти, які мають родичів першого ступеня з генетичною або спадковою кардіоміопатією	Генетичний скринінг і консультування (клас 1)	Пацієнти з ФВ ЛШ $\leq 40\%$	Бета-блокатор (клас 1)
Пацієнти з підвищеним ризиком СН	Скринінг на рівень натріуретичних пептидів (клас 2а)	Пацієнти з ФВ ЛШ $\leq 30\%$; очікувану тривалість життя >1 року; після ІМ >40 днів	Імплантовані кардіовертери-дефібрилятори (клас 1)
Пацієнти з підвищеним ризиком СН	Валідовані багатоваріантні шкали оцінювання ризику (клас 2а)	Пацієнти з неішемічною кардіоміопатією	Генетичне консультування і тестування (клас 2а)
Зміни способу життя і стратегія ведення пацієнта, впроваджені на стадії А, мають бути продовжені на стадії В			
Адаптовано за АНА/ACC/HFSA (2022).			

Із прогресуванням безсимптомної дисфункції ЛШ до симптомної пов'язані різні коморбідні стани, а саме ЦД, ожиріння та АГ. Їх необхідно контролювати згідно з актуальними практичними настановами (табл. 1).

СТАДІЯ С. СИМПТОМНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Нефармакологічні втручання

Самодогляд. Пацієнтами із СН має опікуватися мультидисциплінарна команда, яка забезпечить впровадження GDMT, усуне потенційні перепони для самодогляду, що знизить ризик повторних госпіталізацій через СН і поліпшить виживаність (*клас 1, рівень доказовості А*). Зокрема, пацієнтам із СН має проводитися спеціальне мультидисциплінарне навчання та підтримка щодо самодогляду (*клас 1, рівень доказовості А*).

Пацієнтам із СН для зниження смертності доцільно вакцинуватися проти респіраторних захворювань (*клас 2а, рівень доказовості В-NR*).

Також для поліпшення лікування доцільним є скринінг пацієнтів із СН для виявлення чинників ризику поганого самодогляду: депресія, соціальна ізоляція, астения, низький рівень обізнаності про здоров'я (*клас 2а, рівень доказовості В-NR*).

Дієта. На стадії С пацієнтам із СН доцільно уникати надмірного споживання натрію задля зменшення застійних явищ (*клас 2а, рівень доказовості С-LD*).

Фізична активність. Фізичні тренування або регулярна фізична активність рекомендовані пацієнтам із СН, які перебувають у стабільному медичному стані і здатні їх виконувати, для поліпшення функціонального статусу, результативності тренувань та якості життя (*клас 1, рівень доказовості А*). Також для поліпшення функціональних можливостей, толерантності до навантажень і пов'язаної зі здоров'ям якості життя для пацієнтів із СН можуть бути доцільними програми кардіореабілітації (*клас 2а, рівень доказовості В-NR*).

Для пацієнтів із СН вони передбачають медичне обстеження, навчання щодо важливості дотримання призначень лікаря, рекомендацій щодо харчування, психосоціальної допомоги, фізичні тренування та консультації з приводу фізичної активності.

Діуретики

Мета лікування діуретиками – усунення клінічних ознак затримки рідини з використанням найменшої дози, здатної підтримувати еуволемічний стан. Пацієнтам із СН, у яких наявна затримка рідини, рекомендовано застосовувати діуретичні препарати для зменшення застійних явищ, полегшення симптомів і запобігання погіршенню СН (*клас 1, рівень доказовості В-NR*). У таблиці 2 наведено пероральні діуретики, рекомендовані для застосування в пацієнтів із хронічною СН. Окрім антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), вплив діуретиків на захворюваність і смертність не визначено, отже, діуретики не варто застосовувати

Таблиця 2. Широко застосовувані пероральні діуретики для лікування застійних явищ у пацієнтів із хронічною СН

Препарат	Стартова денна доза	Максимальна добова доза	Тривалість дії
Петльові діуретики			
Буметанід	0,5-1,0 мг 1-2 р/добу	10 мг	4-6 год
Фуросемід	20-40 мг 1-2 р/добу	600 мг	6-8 год
Торасемід	10-20 мг 1 р/добу	200 мг	12-16 год
Тіазидні діуретики			
Хлортіазид	250-500 мг 1-2 р/добу	1000 мг	6-12 год
Хлорталідон	12,5-25 мг 1 р/добу	100 мг	24-72 год
Гідрохлоротіазид	25 мг 1-2 р/добу	200 мг	6-12 год
Індапамід	2,5 мг 1 р/добу	5 мг	36 год
Метопазон	2,5 мг 1 р/добу	20 мг	12-24 год
Адаптовано за АНА/ACC/HFSA (2022).			

самостійно, а лише в поєднанні з іншими засобами GDMT, які знижують ризик госпіталізації і збільшують виживаність у пацієнтів із СН. Петльові діуретики є препаратами вибору для використання у пацієнтів із СН.

Тим пацієнтам із СН і застійними явищами, у яких середні або високі дози петльових діуретиків (буметаніду, фуросеміду, торасеміду) виявилися неефективними для мінімізації порушень обміну електролітів, слід додатково до петльових діуретиків рекомендувати тіазиди (наприклад, метолазон або хлоротіазид) (*клас 1, рівень доказовості B-NR*).

Медикаментозна терапія СНзНФВ

Інгібітори РААС. Пацієнтам із СНзНФВ для зниження захворюваності та смертності рекомендоване інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), і препаратами першої лінії є інгібітори рецепторів ангіотензину і неприлізину (ІРАН), іАПФ і БРА.

Для зниження захворюваності та смертності пацієнтам із СНзНФВ II-III ФК за NYHA рекомендовано застосування ІРАН (*клас 1, рівень доказовості А*).

Пацієнтам, які мають або мали симптоми хронічної СНзНФВ, але в яких застосування ІРАН неможливе, доцільним є застосування іАПФ (*клас 1, рівень доказовості А*), а якщо вони погано переносять іАПФ через виникнення кашлю або ангіоневротичного набряку, то БРА (*клас 1, рівень доказовості А*).

Треба зазначити, що, за результатами спеціальних досліджень, для пацієнтів, які мають або мали симптоми хронічної СНзНФВ і для яких приймання ІРАН неможливе, лікування іАПФ або БРА має високу економічну ефективність.

Якщо пацієнт із хронічною симптомною СНзНФВ II-III ФК за NYHA добре переносить іАПФ або БРА, то йому рекомендовано їх заміну на ІРАН для подальшого зниження захворюваності та смертності (*клас 1, рівень доказовості B-R*). Описано, що в таких хворих заміна іАПФ на ІРАН має високу економічну ефективність. При цьому треба звернути увагу, що в разі переведення пацієнтів з іАПФ на ІРАН, і навпаки, між прийманням іАПФ і ІРАН має минути принаймні 36 год (*клас 3: шкідливо, рівень доказовості B-R*). До того ж ані ІРАН, ані іАПФ не слід застосовувати пацієнтам з ангіоневротичним набряком в анамнезі (*клас 3: шкідливо, рівень доказовості C-LD*).

Бета-блокатори. Задля зменшення смертності та ризику госпіталізації пацієнтам із СНзНФВ, які мають симптоми зараз або мали їх у минулому, рекомендовано застосування одного з трьох бета-блокаторів із доведеною здатністю знижувати смертність: бісопролол, карведилол, метопрололу сукцинат з уповільненим вивільненням (*клас 1, рівень доказовості А*). У таких пацієнтів терапія бета-блокаторами має високу економічну ефективність.

Лікування бета-блокаторами поліпшує показник ФВ ЛПШ, полегшує симптоми СН та поліпшує клінічний статус. За результатами клінічних досліджень, бета-блокатори треба призначати всім пацієнтам, яким встановлено діагноз СНзНФВ, зокрема тим, хто перебуває на стаціонарному лікуванні, за відсутності протипоказань або непереносимості.

Ці переваги бета-блокаторів спостерігали в пацієнтів як з ІХС, так і без неї, як із ЦД, так і без нього, в осіб похилого віку, і в жінок, і в чоловіків, у різних етнічних і расових групах, але не в пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). Продовжувати лікування слід навіть якщо спостерігається полегшення симптомів – це допоможе знизити ризик великих СС-подій.

Приймання бета-блокаторів треба розпочинати з низьких дозувань, після чого їх поступово збільшувати для досягнення цільових, які довели ефективність у великих клінічних випробуваннях, за умови їх доброї переносимості.

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР). АМР, що відомі також як антагоністи альдостерону або анти-мінералокортикоїди, забезпечують стійке зниження смертності, ризику госпіталізації через СН і частоту раптової серцевої смерті в пацієнтів із СНзНФВ. У пацієнтів із симптомною СНзНФВ II-IV ФК за NYHA препарати групи АМР (спіронолактон або еплеренон) рекомендовані для зниження захворюваності і смертності, якщо ШКФ >30 мл/хв/1,73 м² і рівень сироваткового калію <5,0 мЕкв/л. Ретельний моніторинг рівня калію, ниркової функції та дозування діуретиків треба виконувати як на старті терапії АМР, так і пізніше, зокрема, для мінімізації ризику гіперкаліємії та ниркової

недостатності (клас 1, рівень доказовості А). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ≤ 30 мл/хв/1,73 м² і/або рівень сироваткового калію $\geq 5,0$ мЕкв/л є протипоказанням для призначення АМР.

Для пацієнтів із симптомною СНзНФВ II-IV ФК за NYHA терапія АМР має високу економічну ефективність. Якщо в пацієнтів, які приймають АМР, рівень сироваткового калію не може бути утриманий на рівні $< 5,5$ мЕкв/л, АМР слід відмінити для уникнення розвитку небезпечної для життя гіперкаліємії (клас 3: шкідливо, рівень доказовості В-NR).

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2). До GDMT для пацієнтів із СНзНФВ, за настановою 2022 року, належать чотири класи препаратів – інгібітори РААС, бета-блокатори, АМР і іНЗКТГ-2 – клас цукрознижувальних засобів, відомих також як гліфлозини, або флосини.

Пацієнтам із симптомною хронічною СНзНФВ, незалежно від наявності ЦД 2-го типу, рекомендовано застосування іНЗКТГ-2 для зниження ризику госпіталізації через СН і СС-смертність. Терапія іНЗКТГ-2 у пацієнтів із симптомною хронічною СНзНФВ має середню економічну цінність.

Гідралазин і ізосорбиду динітрат. У пацієнтів, які мали або мають симптоми СНзНФВ та які не можуть приймати препарати першої лінії, як-от ІРАН, іАПФ або БРА, через непереносимість або ниркову недостатність, для зниження захворюваності та смертності може бути розглянута комбінація гідралазину і ізосорбиду динітрату (клас 2b, рівень доказовості С-LD).

Рекомендації з лікування пацієнтів на стадіях С і D СНзНФВ підсумовано у таблиці 3.

Препарати з недоведеною цінністю та такі, що можуть погіршувати перебіг СНзНФВ. До них належать:

- Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК) (клас 3: не ефективно, рівень доказовості А).

Таблиця 3. Лікування пацієнтів із СНзНФВ на стадіях С і D

Крок 1-й Установіть діагноз СНзНФВ. Усуньте застій. Розпочніть GDMT	Крок 2-й Титруйте до цільової переносимості доз. Проведіть лабораторні тести. Визначте статус здоров'я і ФВ ЛШ.	Крок 3-й Розгляньте наступні сценарії	Крок 4-й Застосуйте додаткову GDMT і апаратну терапію відповідно до показань	Крок 5-й Повторно оцініть симптоми, проведіть лабораторні тести, визначте статус здоров'я і ФВ ЛШ	Крок 6-й Скеруйте до вузько- профільного спеціаліста із СН для призначення додаткової терапії
СНзНФВ ФВ ЛШ $\leq 40\%$ (Стадія С)		III-IV клас за NYHA у пацієнтів – афро- американців	Гідралазин і ізосорбиду динітрат (клас 1)		У деяких пацієнтів – тривала механічна підтримка кровообігу (клас 1)
ІАПФ якщо II-III клас за NYHA; ІАПФ або БРА якщо II-IV ФК за NYHA (клас 1)	ФВ ЛШ $\leq 40\%$ Персистенція СНзНФВ (стадія С)	I-III ФК за NYHA; ФВ ЛШ $\leq 35\%$; >1 року очікуваної тривалості життя	Імплантований кардіовертер- дефібрилятор (клас 1)	Рефрактерна СН (стадія D)	Трансплантація серця (клас 1)
Бета-блокатор (клас 1)	ФВ ЛШ $> 40\%$ СНзНФВ (стадія С)	II-III або IV (амбулаторний) ФК за NYHA; ФВ ЛШ $\leq 35\%$; нормальний синусовий ритм і QRS ≥ 150 мс із морфологією БЛНПГ	Серцева ресинхронізуюча терапія з дефібри- лятором (клас 1)	Полегшення симптомів	Паліативна допомога (1) може бути розпочата до стадії D
АМР (клас 1)			Розгляньте додаткову терапію		Клінічні дослід- ження*
іНЗКТГ-2 (клас 1)					
Діуретик за потреби (клас 1)					

Продовжуйте GDMT із повторними обмеженнями та оптимізацією дозування, підвищенням прихильності пацієнта до лікування та його навчанням, досягненням цілей лікування

Адаптовано за АНА/ACC/HFSA (2022).

- Негідропіридинові БКК (клас 3: шкідливо, рівень доказовості А).
- Вітаміни, харчові добавки та гормональна терапія за винятком випадків, коли необхідна корекція специфічного дефіциту (клас 3: не ефективно, рівень доказовості B-R).
- Антиаритмічні препарати класу 1C і дронедазон, адже вони можуть підвищувати ризик смерті (клас 3: шкідливо, рівень А).
- тіазолідиніони, адже вони збільшують ризик погіршення симптомів СН і госпіталізації (клас 3: шкідливо, рівень доказовості А).

Інгібітори дипептидилпептидази (ДПП-4), саксагліптин і алогліптин, у пацієнтів із ЦД 2-го типу і високим СС-ризиком підвищують ризик госпіталізації через СН, тому їхнього застосування в пацієнтів із СН слід уникати (клас 3: шкідливо, рівень доказовості B-R).

НПЗП у пацієнтів із СНзНФВ погіршують симптоми СН, тому їх застосування треба уникати або за можливості – припиняти (клас 3: шкідливо, рівень доказовості B-NR).

Додаткова медикаментозна терапія СН на стадії С

Івабрадин. Для пацієнтів із симптомною стабільною хронічною СНзНФВ (II-III ФК за NYHA, ФВ ЛШ $\leq 35\%$), які отримують GDMT, зокрема бета-блокатор у максимальній переносимій дозі, та які мають синусовий ритм із ЧСС ≥ 70 уд./хв у спокої, застосування івабрадину може бути доцільним для зниження ризику госпіталізацій через СН і СС-смерть (клас 2a, рівень доказовості B-R).

Дигоксин. У пацієнтів із симптомною СНзНФВ, попри GDMT, або таких, які не переносять GDMT, слід розглянути призначення дигоксину для зниження ризику госпіталізацій через СН (клас 2b, рівень доказовості B-R).

Стимулятори розчинної гуанілатциклази. У деяких пацієнтів високого ризику із СНзНФВ та нещодавнім погіршенням СН, які вже отримують GDMT, може бути розглянуто застосування перорального стимулятора розчинної гуанілатциклази (pГЦ) (веридигуат) для зниження ризику госпіталізації через СН, а також СС-смерть (клас 2b, рівень доказовості B-R) (табл. 4).

Апаратні й інтервенційні методи лікування СНзНФВ

Перед встановленням імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) і проведенням серцевої ресинхронізуючої терапії (СРТ) необхідно переглянути і оптимізувати медикаментозну терапію та оцінити, чи не покращується ФВ ЛШ. Зокрема, пацієнтам із неішемічною дилатаційною кардіоміопатією (ДКМ) або ІХС через принаймні 40 днів після ІМ з ФВ ЛШ $\leq 35\%$ і симптомами II або III ФК за NYHA, які постійно отримують GDMT та мають очікувану тривалість життя > 1 року, для первинної профілактики раптової серцевої смерті рекомендовано ІКД-терапію (клас 1, рівень доказовості А).

Трансвенозна ІКД має особливо високу економічну цінність, коли ризик смерті пацієнта внаслідок шлуночкової аритмії є високим, а ризик смерті через інші причини – низьким.

Для первинної профілактики раптової серцевої смерті ІКД-терапію рекомендовано також пацієнтам через принаймні 40 днів після ІМ з ФВ ЛШ $\leq 30\%$ і симптомами I ФК за NYHA, які постійно отримують GDMT та мають очікувану тривалість життя > 1 року (клас 1, рівень доказовості B-R).

Пацієнтам із ФВ ЛШ $\leq 35\%$, синусовим ритмом, тривалістю комплексу QRS ≥ 150 мс із морфологією блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ), із симптомами II, III або амбулаторного IV ФК за NYHA, які постійно отримують GDMT, для зниження загальної смертності і ризику госпіталізацій, полегшення симптомів і підвищення якості життя рекомендовано СРТ (клас 1, рівень доказовості B-R).

Доцільною СРТ може бути і для пацієнтів із зазначеними показниками, але без морфології БЛНПГ (клас 2a, рівень доказовості B-R), а також для пацієнтів із тривалістю QRS 120-149 мс із морфологією БЛНПГ (клас 2a, рівень доказовості B-R). У пацієнтів, які мають ФВ ЛШ $\leq 35\%$, отримують GDMT і проходять процедуру встановлення нового пристрою або його заміни з очікуваною потребою значній ($> 40\%$) стимуляції шлуночків, СРТ також може бути корисною (клас 2a, рівень доказовості B-NR).

Таблиця 4. Препарати, які застосовують у пацієнтів із СНзНФВ на стадії С

Препарат	Стартова доза	Цільова доза	Середня добова доза, досягнута в клінічних випробуваннях
іАПФ			
Каптоприл	6,25 мг 3 р/добу	50 мг 3 р/добу	122,7 мг/добу
Еналаприл	2,5 мг 2 р/добу	10-20 мг 2 р/день	16,6 мг/добу
Фозиноприл	5-10 мг 1 р/добу	40 мг 1 р/добу	НЗ
Лізіноприл	2,5-5 мг 1 р/добу	20-40 мг 1 р/добу	32,5-35,0 мг/добу
Периндоприл	2 мг 1 р/добу	8-16 мг 1 р/добу	НЗ
Квінаприл	5 мг 2 р/добу	20 мг 2 р/добу	НЗ
Раміприл	1,25-2,5 мг 1 р/добу	10 мг 1 р/добу	НЗ
Трандолаприл	1 мг 1 р/добу	4 мг 1 р/добу	НЗ
БРА			
Кандесартан	4-8 мг 1 р/добу	32 мг 1 р/добу	24 мг/добу
Лозартан	20-25 мг 1 р/добу	50-150 мг р/добу	129 мг/добу
Валсартан	20-40 мг 1 р/добу	160 мг 2 р/добу	254 мг/добу
ІРАН			
Сакубітрил/валсартан	сакубітрилу 49 мг і валсартану 51 мг 2 р/добу (розпочинайте терапію із сакубітрилу 24 мг і валсартану 26 мг 2 р/добу)	сакубітрилу 97 мг і валсартану 103 мг 2 р/добу	сакубітрилу 182 мг і валсартану 193 мг/добу
Бета-блокатори			
Бісопролол	1,25 мг 1 р/добу	10 мг 1 р/добу	8,6 мг/добу
Карведилол	3,125 мг 2 р/добу	25-50 мг 2 р/добу	37 мг/добу
Карведилол CR	10 мг 1 р/добу	80 мг 1 р/добу	НЗ
Метопрололу сулцинат (метопролол CR/XL)	12,5-25 мг 1 р/добу	200 мг 1 р/добу	159 мг 1 р/добу
МРА			
Спіронолактон	12,5-25 мг 1 р/добу	25-50 мг 1 р/добу	26 мг/добу
Еплеренон	25 мг 1 р/добу	50 мг 1 р/добу	42,6 мг/добу
ІНЗКТГ-2			
Дапагліфлозин	10 мг 1 р/добу	10 мг 1 р/добу	9,8 мг/добу
Емпагліфлозин	10 мг 1 р/добу	10 мг 1 р/добу	НП
Ізосорбиду динітрат і гідралазин			
Фіксована комбінація	ізосорбиду динітрату 20 мг і гідралазину 37,5 мг 3 р/добу	ізосорбиду динітрату 40 мг і гідралазину 75 мг 3 р/добу	ізосорбиду динітрату 90 мг і гідралазину ~175 мг/добу
Ізосорбиду динітрат і гідралазин	ізосорбиду динітрату 20-30 мг і гідралазину 25-50 мг 3-4 р/добу	ізосорбиду динітрату 120 мг і гідралазину 300 мг у кілька прийомів/добу	НЗ
Інгібітори If-каналів			
Івабрадин	5 мг 2 р/добу	7,5 мг 2 р/добу	12,8 мг/добу
Стимулятори розчинної гуанілатциклази			
Веригугат	2,5 мг 1 р/добу	10 мг 1 р/добу	9,2 мг/добу
Дигоксин	0,125-0,25 мг/добу (підбір дози за номограмою)	Доза, що підбирається індивідуально, для досягнення концентрації дигоксину в сироватці 0,5–<0,9 нг/мл	НЗ
Примітка. НЗ – не застосовується; НП – не повідомлялося. Адаптовано за АНА/ACC/HFSA (2022).			

Для пацієнтів із блокадою серця високого ступеня або повною блокадою серця і ФВ ЛШ 36-50% СРТ також є доцільною для зниження загальної смертності та ризику госпіталізацій, полегшення симптомів і поліпшення якості життя (клас 2a, рівень доказовості B-R).

У пацієнтів із ФП і ФВ ЛШ $\leq 35\%$, які отримують GDMT, СРТ може бути доцільною для зниження загальної смертності, полегшення симптомів, поліпшення якості життя та збільшення ФВ ЛШ, якщо пацієнт потребує стимуляції шлуночків або відповідає іншим критеріям для проведення СРТ і абляція атріовентрикулярного вузла або фармакологічний контроль ЧСС забезпечать майже 100% стимуляції шлуночків із СРТ (клас 2a, рівень доказовості B-NR).

Зокрема, у пацієнтів із генетичною аритмогенною кардіоміопатією з високим ризиком раптової смерті і з ФВ ЛШ $\leq 45\%$ імплантація ІКД є доцільною для зниження ризику раптової смерті (клас 2a, рівень доказовості B-NR).

СРТ не рекомендовано пацієнтам:

- із тривалістю QRS < 120 мс (клас 3: шкідливо; рівень доказовості B-R);
- із симптомами I або II ФК за NYHA, із тривалістю QRS < 150 мс без морфології БЛНПГ (клас 3: шкідливо, рівень доказовості B-NR).

Пацієнтам із коморбідностями або астенією, що обмежують виживаність до < 1 року, ІКД і СРТ із дефібриляцією (СРТ-Д) не рекомендовано (клас 3: шкідливо, рівень доказовості C-LD).

Із СН зазвичай пов'язана ІХС, тож у деяких пацієнтів із СНзФВ (ФВ $\leq 35\%$) і відповідною анатомією коронарної системи хірургічна реваскуляризація міокарда в поєднанні з GDMT є доцільною для полегшення симптомів, зниження ризику госпіталізації через серцеві причини та довгострокової смертності з усіх причин (клас 1, рівень доказовості B-R).

Клапанна хвороба серця

Клапанна хвороба серця (КХС) – одна зі значущих причин СН. У пацієнтів із СН підхід до лікування КХС має бути мультидисциплінарним і виконуватися за клінічною настановою щодо ведення пацієнтів із КХС для запобігання погіршенню СН і небажаним клінічним результатам (клас 1, рівень доказовості B-R).

Пацієнтам із хронічною тяжкою вторинною недостатністю мітрального клапана (НМК) і СНзФВ перед будь-яким втручанням через вторинну НМК, пов'язану з дисфункцією ЛШ, рекомендовано оптимізацію GDMT (клас 1, рівень доказовості C-LD) і повторне обстеження щодо НМК. Оптимізація GDMT може усунути потребу у втручанні. Для пацієнтів зі стійкою тяжкою вторинною НМК, яка зберігається, попри GDMT, доцільною може бути хірургічна або транскатетерна (залежно від сценарію) реконструкція.

Ведення пацієнтів зі вторинною НМК може залежати від ступеня НМК порівняно зі ступенем ремоделювання ЛШ. НМК, непропорційна до ремоделювання ЛШ, може краще відповідати на процедурні втручання, що зменшують НМК, зокрема на СРТ, транскатетерну реконструкцію мітрального клапана «край-до-краю» та хірургію мітрального клапана. Пропорційна НМК може реагувати на заходи, які сприяють зворотному ремоделюванню ЛШ і зменшують його об'єм, зокрема на GDMT і СРТ.

У пацієнтів із симптомним стенозом аортального клапана поліпшити виживаність і функцію ЛШ, а також полегшити симптоми може транскатетерна або хірургічна реконструкція аортального клапана.

Ведення пацієнтів із вторинною недостатністю трикуспідального клапана (НТК) потребує пошуку причини хвороби, як-от легенева гіпертензія, недостатність ПШ і СНзФВ. Для пацієнтів зі стійкою НТК може бути корисним скерування до мультидисциплінарної команди спеціалістів для розгляду можливих втручань.

Серцева недостатність із помірно зниженою фракцією викиду (СНпзФВ)

Проспективні РКД за участю пацієнтів із СНпзФВ (ФВ ЛШ 41-49%) не проводили, отже, всі дані щодо їхнього лікування були отримані шляхом *post hoc* аналізу або аналізу в підгрупах за даними попередніх РКД, у яких частина учасників мали СН, що нині класифікована як СНпзФВ, тобто ФВ ЛШ у них становила від 41 до 49%.

Пацієнти з ФВ ЛШ у нижній частині цього діапазону значень відповідають на медикаментозну терапію у подібний до пацієнтів із СНзНФВ спосіб, тому для їх лікування може бути доцільним використання GDMT, розробленої для лікування СНзНФВ. У пацієнтів із СНпзНФВ препарати групи SGLT2i можуть бути корисними задля зниження ризику госпіталізації через СН і СС-смерть (*клас 2a, рівень доказовості B-R*).

Для пацієнтів, які мали раніше або зараз мають симптоми СНпзНФВ (ФВ ЛШ 41-49%), може бути розглянуто застосування бета-блокаторів із доведеною при СНзНФВ ефективністю, ІРАН, іАПФ, БРА і АМР для зниження ризику госпіталізацій через СН і СС-смерть, особливо серед пацієнтів із ФВ ЛШ у нижній частині діапазону значень (*клас 2b, рівень доказовості B-NR*). Пацієнти із СНпзНФВ мають періодично вимірювати ФВ ЛШ для визначення напряму патологічного процесу.

Серцева недостатність зі скорегованою фракцією викиду (СНскФВ)

Зокрема, у пацієнтів із СН із ФВ ЛШ, скорегованою завдяки лікуванню, необхідно продовжувати GDMT для запобігання погіршенню СН і дисфункції ЛШ навіть у пацієнтів, у яких симптоми зникли (*клас 1, рівень доказовості B-R*).

Усунення симптомів і поліпшення серцевої функції і показників біомаркерів внаслідок лікування свідчить не про повне і стійке одужання, а швидше про ремісію, яка потребує продовження терапії. Так, пацієнтів із СН на стадії С визначають як осіб зі структурною хворобою серця із симптомами СН, які наявні зараз або спостерігалися раніше.

Серцева недостатність зі збереженою ФВ (СНзбФВ)

СНзбФВ (ФВ ЛШ $\geq 50\%$) широко поширена – на неї припадає до 50% пацієнтів із СН. Донедавна результати клінічних випробувань загалом розчаровували: бракувало переваг лікування щодо зниження смертності, щодо зниження ризику госпіталізації – незначні. Наразі рекомендованим є лікування, яке зазвичай застосовують у пацієнтів із СН: із використанням діуретиків для зменшення застою і полегшення симптомів, визначення і терапія специфічних причин СН, як-от амілоїдоз, а також коморбідностей, як-от АГ, ІХС та ФП. Пацієнти із СНзбФВ і АГ мають отримувати лікарські препарати, у дозах, що забезпечують цільовий АТ за опублікованими клінічними настановами (*клас 1, рівень доказовості C-LD*).

Для пацієнтів із СНзбФВ препарати класу SGLT2i можуть бути корисними для зниження ризику госпіталізації через СН і СС-смертність (*клас 2a, рівень доказовості B-R*).

У пацієнтів із СНзбФВ лікування ФП може сприяти полегшенню симптомів (*клас 2a, рівень доказовості C-EO*). Зокрема, у деяких пацієнтів із СНзбФВ препарати класів АМР, БРА, ІРАН можуть бути розглянуті для зниження ризику госпіталізації, особливо серед пацієнтів із ФВ ЛШ у нижній частині діапазону значень (*клас 2b, рівень доказовості B-R*). Водночас рутинне застосування нітратів або інгібіторів фосфдіестерази-5 для підвищення активності або якості життя в пацієнтів із СНзбФВ є неефективним (*клас 3: не ефективно, рівень доказовості B-R*).

СТАДІЯ D: ПРОГРЕСУЮЧА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

У частини пацієнтів із хронічною СН хвороба прогресує і постійно виникають тяжкі симптоми, попри максимальну GDMT. Для пацієнтів із прогресуючою СН, якщо це не суперечить меті пацієнта, рекомендоване вчасне скерування до вузькопрофільного спеціаліста із СН для перегляду ведення СН й оцінювання можливості застосування складних технологій лікування, наприклад, пристрою допомоги лівому шлуночку (ПДЛШ), трансплантації серця, паліативної допомоги тощо (*клас 1, рівень доказовості C-LD*).

Сигналом про можливу потребу в скеруванні пацієнта до вузькопрофільного спеціаліста із СН можуть бути такі клінічні ознаки:

- Неодноразова госпіталізація або візити до відділення екстреної допомоги впродовж останніх 12 місяців.
- Потреба у в/в введенні інотропних засобів.

- Збереження симптомів III-IV ФК за NYHA, попри застосовану терапію.
- Суттєве зниження здатності до фізичних навантажень (пікове $\text{VO}_2 < 14$ мл/кг/хв; відстань у тесті 6-хвилинної ходьби < 300 м; або нездатність пройти один квартал по рівній місцевості через задишку і втому).
- Непереносимість інгібіторів РААС через гіпотензію або погіршення функції нирок.
- Непереносимість бета-блокаторів через погіршення СН або гіпотензію.
- Нещодавня потреба в підвищенні дози діуретиків для підтримки об'ємного статусу, часто до дозування, еквівалентного > 160 мг/день фуросеміду, або додаткова терапія метолазоном.
- Стійкі застійні явища.
- Прогресуюче погіршення функції нирок або печінки.
- Погіршення недостатності правих відділів серця або вторинна легенева гіпертензія.
- Часте зниження систолічного АТ ≤ 90 мм рт. ст.
- Серцева кахексія.
- Стійка гіпонатріємія (рівень сироваткового натрію < 134 мЕкв/л).
- Стійка або повторювана шлуночкова аритмія; часті розряди ІКД.
- Підвищення прогнозованої 1-річної смертності ($> 20\%$) за моделями виживання, наприклад MAGGIC, SHFM.

Для допомоги певній групі пацієнтів із СН, які стійкі до інших видів терапії і страждають від гіпоперфузії периферичних органів, можуть бути застосовані парентеральні інотропи з різним механізмом дії (інгібування фосфодіестерази, стимуляція адренергічних або допамінергічних рецепторів, сенситизація до кальцію та ін.).

Але довгострокове постійне в/в введення інотропних агентів у пацієнтів із СН є потенційно шкідливим (*клас 3: шкідливо, рівень доказовості B-R*), із двома винятками:

1) як засоби перехідної терапії – «мосту» – у пацієнтів із прогресуючою СН (стадія D) стійкою до GDMT та апаратної терапії, які очікують на механічну підтримку кровообігу (МПК) або трансплантацію серця (*клас 2a, рівень доказовості B-NR*);

2) як засоби паліативної терапії для контролю симптомів і поліпшення функціонального статусу в деяких пацієнтів із СН на стадії D, попри оптимальну GDMT й апаратну терапію (*клас 2b, рівень доказовості B-NR*).

У пацієнтів із прогресуючою СНзНФВ для збільшення тривалості життя й поліпшення функціональної здатності застосовують механічну підтримку кровообігу (МПК). Пристрої МПК вирізняються за локалізацією імплантата, принципом дії, характеристикою потоку, механізмом насоса й тим, який шлуночок або шлуночки підтримують. Вони можуть бути ефективними для короткотривалої підтримки (від годин до днів) і для тривалого використання (від місяців до років). Для деяких пацієнтів із прогресуючою СНзНФВ і симптомами IV ФК за NYHA, яких вважають залежними від постійного в/в введення інотропів або тимчасової МПК, тривала імплантація пристрою механічної допомоги лівому шлуночку (ПДЛШ) є ефективною для поліпшення функціонального статусу, якості життя і виживаності (*клас 1, рівень доказовості A*).

У пацієнтів із прогресуючою СНзНФВ, гемодинамічним компромісом і шоком застосування тимчасової МПК, зокрема черезшкірних і екстракорпоральних ПДЛШ, є доцільним як «мосту» і «міст до прийняття рішення» (*клас 2a, рівень доказовості B-NR*).

Деяким пацієнтам із СН, що прогресує попри GDMT, для поліпшення виживаності та якості життя, рекомендовано трансплантацію серця (*клас 1, рівень доказовості C-LD*).

За даними Міжнародного товариства серцевої і легеневої трансплантації (ISHLT) і Об'єднаної мережі спільного використання органів (UNOS), медіана виживання дорослих реципієнтів наразі становить > 12 років, тоді як медіана виживання пацієнтів із СН на стадії D без застосування складних методів терапії – < 2 років.

ПАЦІЄНТИ, ГОСПІТАЛІЗОВАНІ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

У пацієнтів, госпіталізованих із СН, необхідно оцінити тяжкість застійних явищ і адекватність перфузії для медичного сортування й початку лікування, а також чинники,

що передували події, та загальну динаміку хвороби для призначення відповідної терапії (клас 1, рівень доказовості C-LD).

Початкове медичне сортування передбачає виявлення пацієнтів із ГКС, які можуть потребувати негайної реваскуляризації. За відсутності ІХС маніфестація СН із посиленням гемодинамічної декомпенсації може свідчити про запальну хворобу серця, особливо, коли наявні блокада провідності або шлуночкові аритмії. Хоча більшість госпіталізацій через декомпенсовану СН не є дійсно «гострими», а являють собою результат поступового збільшення тиску наповнення на тлі структурної хвороби серця, часто з чинниками-провокаторами, які можливо визначити. План лікування пацієнта, госпіталізованого із СН, визначає його особливості, наявні чинники ризику, які можуть бути модифіковані, обстеження для визначення причини СН, коморбідності та потреби в титруванні GDMT.

Зокрема, у пацієнтів із СНзнФВ під час перебування в стаціонарі для поліпшення клінічних результатів застосована раніше GDMT має бути продовжена й оптимізована за винятком випадків, коли наявні протипоказання (клас 1, рівень доказовості B-NR). Незначне погіршення функції нирок або безсимптомне зниження АТ під час перебування в стаціонарі через СН не є приводом для рутинного припинення застосування діуретиків та інших препаратів GDMT (клас 1, рівень доказовості B-NR).

Якщо під час перебування у стаціонарі потрібно перервати GDMT, її слід якнайшвидше відновити й надалі оптимізувати (клас 1, рівень доказовості B-NR).

Якщо пацієнт до госпіталізації через СНзнФВ не отримував GDMT, її необхідно розпочати під час перебування у стаціонарі після досягнення клінічної стабільності (клас 1, рівень доказовості B-NR).

Пацієнти із СН, які госпіталізовані з ознаками значного перевантаження рідиною, потребують негайного в/в введення петльових діуретиків (клас 1, рівень доказовості B-NR). Зокрема, в/в введення петльових діуретиків забезпечує найшвидше й найефективніше усунення симптомів і ознак застою, які призводять до госпіталізації через СН. У пацієнтів, госпіталізованих із СН, із діурезом, недостатнім для полегшення симптомів і ознак застою, доцільним є посилення режиму застосування діуретичних препаратів завдяки або підвищенню дози в/в петльового діуретика, або додаванню другого діуретика (клас 2a, рівень доказовості B-NR).

Пацієнти, госпіталізовані із СН, потребують титрування діуретиків та інших лікарських препаратів, рекомендованих Настановами, для усунення застійних явищ, полегшення симптомів і зниження ризику повторної госпіталізації (клас 1, рівень доказовості B-NR).

Титрування препаратів для досягнення ефективного діурезу може потребувати подвоєння початкової дози, додавання тижидного діуретика або препарату класу AMP, що, окрім переваг для ССС, має також діуретичний ефект. Головна мета терапії – усунення ознак і симптомів застою до виписки зі стаціонару, адже стійкий застій під час виписки пов'язаний із вищою частотою повторних госпіталізацій і смертністю. Пацієнтам, госпіталізованим із СН, рекомендовано виконувати профілактику венозної тромбоемболії (клас 1, рівень доказовості B-R).

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ І КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ

Мультиморбідність – поширене явище в пацієнтів із СН, причому >85% пацієнтів мають ≥2 додаткові хронічні стани. Так, АГ, ІХС, ЦД, анемія, хронічна хвороба нирок, ожиріння й астена – найпоширенішими супутніми захворюваннями / станами в пацієнтів із СН. Вони ускладнюють лікування СН і чинять значний вплив на прогноз. Рекомендації з лікування пацієнтів із СН і деякими коморбідними станами підсумовано у таблиці 5.

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ І ВАГІТНІСТЬ

Жінкам із СН або кардіоміопатією (зокрема, перипартальною) в анамнезі необхідно забезпечити пацієнт-орієнтоване консультування щодо контрацепції та ризику погіршення стану ССС під час вагітності (клас 1, рівень доказовості C-LD).

У жінок із гострою СН, спричиненою перипартальною кардіоміопатією, і ФВ ЛПШ <30%, після встановлення діагнозу і до 6-8 тижня після пологів може бути доцільною антикоагулянтна терапія, хоча її ефективність і безпечність невідомі (клас 2b, рівень доказовості C-LD).

Таблиця 5. Рекомендації з лікування пацієнтів із СН і деякими коморбідними станами

Додатково до GDMT	Додаткова терапія у пацієнтів із СН і коморбідною патологією			
	СН і АГ	Оптимальне лікування за настановами для АГ (клас 1)	СНзпФВ і залізодефіцит	В/в введення заліза (клас 2a)
	СН і ЦД 2-го типу	ІНЗКТГ-2 для ведення пацієнтів із гіперглікемією (клас 1)	ФП і ФВ ЛШ $\leq 50\%$, якщо стратегія контролю ритму не досягла мети і попри медикаментозну терапію зберігається підвищена частота шлуночкових скорочень	Абляція атріовентрикулярного вузла та імплантація пристрою для CRT (клас 2a)
	СН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ і відповідна анатомія коронарної системи (у деяких випадках)	Хірургічна ревааскуляризація (клас 1)	СН та симптоми, які можуть бути пов'язані з ФП	Катетерна абляція через ФП (клас 2a)
	СН, яка може бути пов'язана з КХС або терапією раку	Ведення пацієнта мультидисциплінарною командою (клас 1)	СН і обструктивне апное сну	Постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (клас 2a)
	СН і ФП*	Антикоагулянтна терапія (1)	Безсимптомна кардіоміопатія, пов'язана з терапією раку (ФВ $< 50\%$)	БРА, іАПФ і бета-блокатори (клас 2a)

Примітка. *Пацієнти з хронічною СН і перманентною-стійкою-пароксизмальною ФП і показником за шкалою CHA2DS2-VASc ≥ 2 (для чоловіків) і ≥ 3 (для жінок).
Адаптовано за АНА/ACC/HFSA (2022).

Жінкам із СН або кардіоміопатією, під час вагітності або в разі її планування не слід застосовувати іАПФ, БРА, ІРАН, АМР, ІНЗКТГ-2і, івабрадин і верицигуат через значний ризик для плода (клас 3: шкідливо, рівень доказовості C-LD).

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи основні новації, запропоновані цією настановою (АНА/ACC/HFSA, 2022) щодо ведення пацієнтів із СН, було впроваджено нову термінологію щодо стадій СН, яка є зрозумілішою для лікарів первинної ланки і нефаківців і акцентує увагу на безсимптомних стадіях, коли важливою є первинна профілактика СН.

З огляду на поширеність у світі АГ, ЦД і ожиріння особи з ризиком СН становлять більшу частину населення планети, отже, ведення стадії А СН фокусується на встановлених принципах первинної профілактики ССЗ, як-от контроль АТ, рівня глюкози в крові та маси тіла, фізичні вправи та здорове харчування. Документ визначає підвищений рівень натрійуретичних пептидів як індикатор ризику СН, що може бути корисним для скринінгу пацієнтів.

Крім того, у рекомендаціях уточнено класифікацію СН на основі ФВ ЛШ, наприклад, окрім СНзпФВ (ФВ ЛШ $\leq 40\%$) і СНзбФВ (ФВ ЛШ $\geq 50\%$), визначено також СНпзпФВ (ФВ ЛШ від 41 до 49%) і СНскФВ (вихідна ФВ ЛШ $\leq 40\%$ з наступним вимірюванням $> 40\%$).

Згідно з цим документом до GDMT пацієнтів із СНзпФВ і СНпзпФВ нині належать препарати чотирьох класів: до інгібітора РААС, бета-блокатора і АМР додано ІНЗКТГ-2.

Оновлено й додано також рекомендації щодо ведення пацієнтів із гострою декомпенсованою СН, амілоїдною хворобою серця, а також супутніми захворюваннями, зокрема ФП, дефіцитом заліза, апное уві сні, ІХС, КХС, кардіоміопатією і СН, пов'язаною з вагітністю та хіміотерапією раку. Вперше надано оцінку економічної ефективності різних методів лікування СН.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.acc.org

Сучасні уявлення про ураження серцево-судинної системи на тлі COVID-19 та постгострі наслідки

COVID-19 чинить суттєвий негативний вплив на серцево-судинну (СС) систему. Наявні у пацієнтів серцево-судинні захворювання (ССЗ) до інфікування COVID-19 та вірусне навантаження асоційовані з пошкодженням міокарда й гіршими результатами. Пандемія триває, зокрема, з'являються нові варіанти коронавірусу, тож розуміння патофізіології та відповідних клінічних наслідків допоможе розширити уявлення про основні механізми розвитку хвороби. Вирішальне значення також мають встановлення нових біомаркерів СС-ускладнень і розроблення ефективних методів лікування COVID-19. Пропонуємо до вашої уваги консенсусний документ Європейського товариства кардіологів (ESC) та Асоціації невідкладної кардіологічної допомоги (ACVC) у співпраці з Європейською асоціацією серцевого ритму (EHRA) 2021 р., у якому підсумовано сучасні відомості про ураження СС-системи на тлі COVID-19 та його постгострі наслідки.

За даними BOOЗ, станом на червень 2021 р. пандемія COVID-19 охопила понад 214 млн осіб і спричинила понад 4,4 млн смертей із грудня 2019 р. Це поліорганне захворювання характеризується цитокіновим штормом, що призводить до розвитку ендотеліального запалення / дисфункції, мікро- та макросудинного тромбозу. Реакція судин на вироблення цитокінів та взаємодія між коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2) і рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2) можуть призвести до значного зниження скоротливої здатності серця і подальшої дисфункції міокарда. Системна запальна відповідь на COVID-19 може посилити фіброз міокарда, а він, своєю чергою, – спричинити ремоделювання серця.

Результати досліджень продемонстрували наявність значної імовірності розвитку тяжких ускладнень у літніх пацієнтів, осіб із ССЗ чи високим СС-ризиком за наявності одного або кількох чинників ризику, як-от: артеріальна гіпертензія (АГ); цукровий діабет (ЦД); гіперхолестеринемія; ожиріння.

Зокрема, у нещодавній роботі продемонстровано, що деякі біологічні зміни в органах, викликані COVID-19, є довготривалими (Nalbandian et al., 2021). Відповідно до цього висновку, значна частка пацієнтів, які були інфіковані SARS-CoV-2, продовжують мати симптоми і постгострі ускладнення, що можуть розвиватися з часом або зберігатися впродовж місяців. Цей стан називають постгострим, або тривалим COVID-19 (NIH, 2021).

Достеменно масштаб проблеми досі не відомий. Проте постгострий перебіг COVID-19 у пацієнтів із ССЗ викликає серйозне занепокоєння. Адже наявність супутніх ССЗ на тлі COVID-19 асоційована з високою смертністю, а COVID-19, своєю чергою, може спричинити ССЗ, включно з пошкодженням міокарда, аритміями, гострим коронарним синдромом (ГКС) та венозною тромбоемболією (ВТЕ).

ССЗ залишаються основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі, а також пов'язані із 17,8 млн летальних випадків на рік (BOOЗ, 2019).

Передбачити вплив постгострого COVID-19 на майбутні СС-результати неможливо. Однак, щоб задовольнити нагальну потребу в ефективних стратегіях лікування та профілактики,

необхідно докласти значних зусиль для всеосяжного вивчення й інтеграції біологічних і клінічних даних, пов'язаних із COVID-19, у хворих на ССЗ.

ЗАПАЛЕННЯ ТА COVID-19

Пацієнти із тяжкою формою COVID-19 часто мають лімфопенію, гіпоальбумінемію, вищі рівні трансаміназ, лактатдегідрогенази, С-реактивного білка (СРБ), феритину і D-димеру, а також помітно більший вміст інтерлейкіну (ІЛ)-2R, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α). Вироблення цитокінів індукується активацією макрофагів, опосередкованою дезінтегрином і металопротеїназою 17, яка також відповідає за протеолітичне розщеплення АПФ2 (Badimon et al., 2021). Надмірна активація осі ангіотензин (Ang) II / Ang II типу 1 (AT_1) через порушення функції АПФ2, у поєднанні зі спричиненим цитокінами гіперзапаленням, може викликати системне ураження ендотелію, гіперекспресію медіаторів запалення в інтерстиціальному просторі різних органів, що зумовлює пошкодження паренхіматозних органів, гіперкоагуляцію, тромбоз мікросудин у легеневому й коронарному мікроциркуляторному руслі, ураження міокарда та поліорганну дисфункцію (Mehta et al., 2020; Klok et al., 2020).

Лімфопенія на тлі COVID-19 виникає рано та є прогностичним чинником, потенційно пов'язаним зі зменшенням кількості клітин $CD4^+T$ і $CD8^+T$. Вважається, що основні механізми, які спричиняють розвиток лімфопенії, такі:

1. Пряме вірусне пошкодження лімфоцитів, що призводить до апоптозу і піроптозу.
2. Опосередковане вірусом ураження кісткового мозку та імунна супресія за участю Т-клітин.
3. Апоптоз лімфоцитів, індукований ФНП- α , ІЛ-2R, ІЛ-6 та іншими прозапальними цитокінами.
4. Перерозподіл тканинних лімфоцитів.
5. Пригнічення проліферації лімфоцитів, спричинене метаболічними й біохімічними змінами, як-от гіперлактоацидемія та гіпербілірубінемія (Jafarzadeh et al., 2021).

Зазначені механізми призводять до дисбалансу вродженої / набутої імунної відповіді. Стійка імунна активація може спричинити розвиток вторинного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу – гіперзапального синдрому, що характеризується цитокіновим штормом. Останній, своєю чергою, викликає поліорганну недостатність і смерть, подібні до явищ, що спостерігаються у пацієнтів із сепсисом (Mehta et al., 2020).

АПФ2 І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ОЗНАКИ

SARS-CoV-2 являє собою одноланцюговий вірус, що містить рибонуклеїнову кислоту (РНК) (Zhou et al., 2020). Інфекція SARS-CoV-2 потребує коекспресії АПФ2 і трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2). АПФ2 є основним регулятором ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Її активність залежить від балансу між осями АПФ / Ang II / AT_1 і АПФ2 / Ang (1-7) / Mas. Активація осі АПФ / Ang II / AT_1 призводить до несприятливих ефектів, зокрема вазоконстрикції, запалення, фіброзу, затримки рідини тощо. Враховуючи, що АПФ2 широко експресується в ендотеліальних клітинах, кардіофіброblastах, кардіоміоцитах, клітинах легеневого епітелію, легеневій судинній системі, нирках, жировій тканині, печінці, кишечника та ЦНС, порушення функції АПФ2, на додаток до цитокінового шторму, ймовірно, бере участь у розвитку поліорганної недостатності, включно із СС-ознаками COVID-19 (рис. 1).

Попри те, що ураження кардіоміоцитів людини SARS-CoV-2, супроводжуване низкою несприятливих процесів, було продемонстровано у дослідженнях *in vitro*, клінічних ознак прямого вірусного пошкодження кардіоміоцитів не спостерігалось (Vojkova et al., 2020). Крім того, міокардит, що асоційований із COVID-19, видається рідкісним. Тобто взаємозв'язок COVID-19 і АПФ2, найімовірніше, може мати опосередкований вплив на СС-систему (Murray et al., 2020).

Було показано, що проникнення SARS-CoV-2 до клітин зменшує експресію АПФ2, що призводить до значного зниження скоротливої здатності серця та прогресування атеросклерозу (Crackower et al., 2020).

КАРДІОМЕТАБОЛІЧНІ ЧИННИКИ РИЗИКУ, ПОВ'ЯЗАНІ З ГІРШИМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ПРИ COVID-19

Доступні докази, що наявні ССЗ і кардіометаболічні чинники ризику, як-от АГ, ЦД, ожиріння та/або куріння, є основними чинниками ризику збільшення тяжкості перебігу і смертності від COVID-19 (Mechanick et al., 2020; Petrilli et al., 2020).

Порівняльний аналіз даних понад 900 тис. захворілих на коронавірус у США продемонстрував, що майже 30% госпіталізацій із приводу COVID-19 були пов'язані з ожирінням, 26% – з АГ, 21% – із ЦД і 12% – із серцевою недостатністю (СН). За оцінками, зменшення кардіометаболічних чинників ризику на 10% потенційно може запобігти 11% госпіталізацій через COVID-19 (O'Hearn et al., 2021).

Отже, поінформованість пацієнтів про необхідні профілактичні заходи щодо підтримання нормального функціонування СС-системи й способу життя загалом може знизити ризик тяжкого перебігу COVID-19.

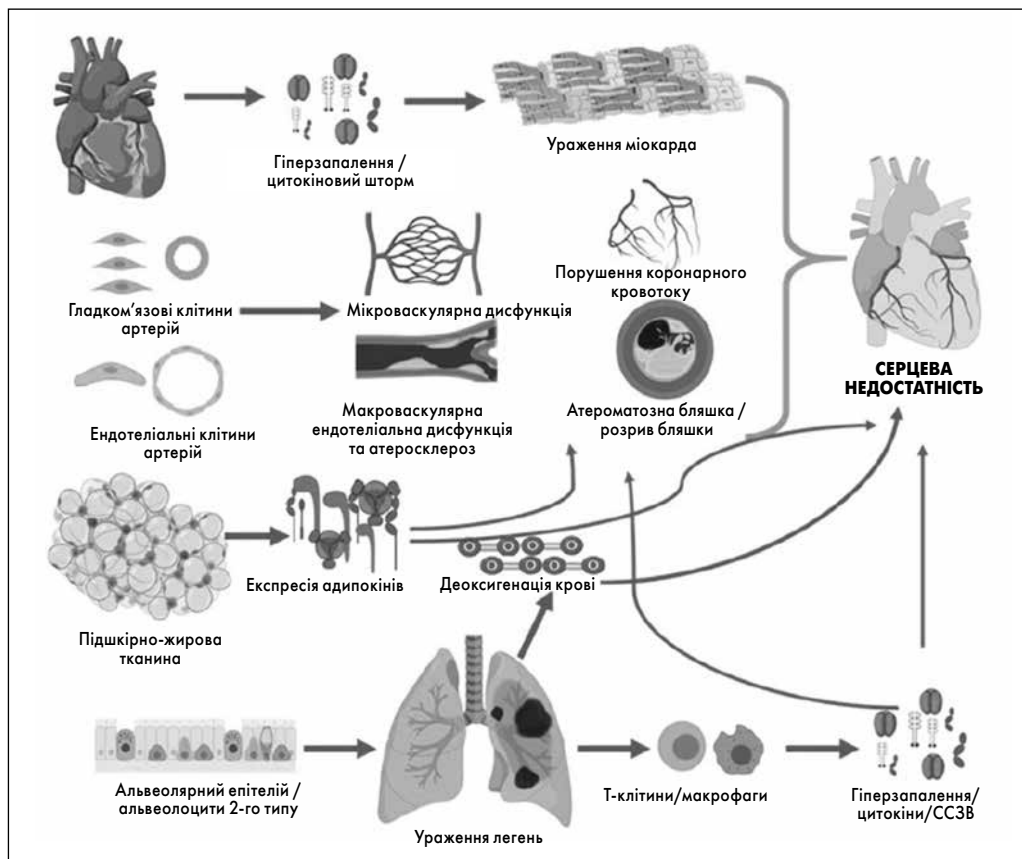


Рис. 1. Тканинна експресія АПФ2 і потенційні механізми, що лежать в основі системної запальної відповіді та СС-ускладнень COVID-19

Примітка: ССЗВ – синдром системної запальної відповіді.

Гіпертонія чи вік?

За наявними даними, 1,13 млрд людей у всьому світі страждають на АГ, і найбільший тягар припадає на осіб віком ≥ 60 років (Kearney et al., 2005). Внаслідок оцінки ранньої серії невеликих випадків науковці припустили, що пацієнти з АГ мають вищий ризик захворіти на тяжку форму COVID-19 і смерті. Попередні результати показали, що частота розвитку АГ коливалася від 32,6 до 34% серед хворих на підтверджений COVID-19 (Chen et al., 2020).

Також показано, що серед пацієнтів з ураженням міокарда та підвищеним рівнем серцевого тиску (сТн) Т 63,5% мали АГ (Guo et al., 2020). Метааналіз, що охоплював ранні дані пацієнтів із COVID-19, продемонстрував зв'язок АГ із майже у 2,5 раза більшою імовірністю (Lippi et al., 2020):

- тяжкого перебігу захворювання;
- госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії (ВІТ);
- летальних випадків.

Тож загалом зазначені дані вказують на те, що у хворих на АГ вищий ризик розвитку тяжкої форми COVID-19. Однак механізми, які пов'язують наявну АГ та COVID-19, ще не повністю вивчені, оскільки АГ співіснує з багатьма іншими чинниками ризику.

Одним із підходів до роз'яснення незалежної кореляції між наслідками COVID-19 та ймовірністю АГ є дослідження осіб з АГ при виключенні хворих з іншими відомими чинниками ризику несприятливих наслідків. На цьому підході ґрунтувалися дані нещодавнього популяційного дослідження OpenSAFELY, проведеного у Великій Британії, в якому взяли участь понад 17 млн пацієнтів (Williamson et al., 2020). Так, було кількісно оцінено широкий спектр клінічних чинників ризику смерті від COVID-19. Вчені не виявили кореляції між АГ та смертністю від COVID-19: відносний ризик становив 0,95. Своєю чергою, вік (найпотужніший предиктор), ССЗ, ЦД, ожиріння, респіраторні захворювання, злоякісні новоутворення нирок / печінки, неврологічні та аутоімунні патології в анамнезі були пов'язані з підвищеним ризиком летальних випадків через COVID-19.

Інші нещодавно проведені дослідження підтвердили ці дані. Було показано, що вік >60 років, надмірна вага / ожиріння та ЦД асоціювалися з несприятливим прогнозом, але ні АГ, ні антигіпертензивне лікування не мали такої кореляції (Jiang et al., 2020; Hosseinzadeh et al., 2021).

Крім того, вікове хронічне запалення низької інтенсивності з підвищеним вмістом прозапальних цитокінів і хемокінів лежить в основі деяких ССЗ, включно з АГ, що пов'язана зі старінням CD8⁺T-клітин як основи протівірусного імунітету (ESC, 2021).

У нещодавньому дослідженні мали місце асоційоване з віком збільшення експресії АПФ2 у тканинах нирок і легень людини та відсутність зв'язку між АГ, блокаторами РААС і нирковою експресією АПФ2 (Jiang et al., 2020).

Отримані висновки узгоджуються з попередніми звітами, відповідно до яких використання блокаторів РААС не корелювало із вищою експресією АПФ2 і TMPRSS2 у тканинах легень, а також зі збільшенням концентрації АПФ2 у циркулювальній плазмі (Milne et al., 2020; Sama et al., 2020).

Разом зазначені дані можуть пояснити виявлені кореляції між віком, АГ і тяжкістю інфекції COVID-19. Вік, імовірно, є найсильнішим предиктором тяжкого перебігу та смертності від COVID-19, що може бути пов'язано з імуносенесценцією і запаленням, а також підвищеною прозапальною, протромботичною та профібротичною сигналізацією AT₁ (Franceschi et al., 2020).

Цукровий діабет

Згідно з оцінками, у світі на ЦД страждають 463 млн людей (Saeedi et al., 2019). Тому не дивно, що ЦД є поширеним кардіометаболічним чинником ризику в пацієнтів із COVID-19 (Baggon et al., 2020; Dennis et al., 2021). За даними X. Yang et al. (2020), спостерігалася вища частота ЦД в осіб із тяжкою формою коронавірусу порівняно із хворими, що мали легкий і помірний

перебіг (16,2 та 5,7% відповідно). До того ж рівень смертності від COVID-19 був вищим серед пацієнтів із ЦД, ніж без нього (7,3 і 2,3% відповідно) (Wu et al., 2020).

Окрім того, в міру розвитку глобальної пандемії COVID-19 подібну картину погіршення прогнозу в осіб із ЦД було зареєстровано в європейських та американських дослідженнях (Grasselli et al., 2020; Williamson et al., 2020). Так, у випробуванні OpenSAFELY мала місце лінійна залежність між вимірним рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1C}) $\geq 7,5\%$, зафіксованим у закладах надання первинної медико-санітарної допомоги, та ризиком асоційованої з COVID-19 смерті, що свідчило про можливий зв'язок із гіперглікемією (Williamson et al., 2020). В інших роботах були отримані подібні результати, відповідно до яких ризик захворюваності на COVID-19 та пов'язаної з ним смертності незалежно корелював із гіперглікемією (Holman et al., 2020; Zhu et al., 2020).

В іншому британському популяційному дослідженні QCOVID ($n=6083\ 102$) повідомлялося, що ризик летальних випадків від ЦД 2-го типу в чоловіків і жінок на тлі COVID-19 був у 4,74-6,29 рази вищий відповідно (Clift et al., 2020).

Цікавим є те, що як в OpenSAFELY, так і у QCOVID спостерігався вищий ризик смерті серед молодих пацієнтів із ЦД порівняно з літніми хворими на ЦД. Імовірно, це свідчить про те, що ефективний / біологічний вік молодого пацієнта із ЦД відповідає хронологічному віку хворого похилого віку без ЦД (McGovern et al., 2021).

Як показано, абсолютний ризик смерті від COVID-19 у молодих пацієнтів із ЦД не такий високий, як у літніх хворих. Проте отримані дані разом із потенційним модулювальним ефектом гіперглікемії на імунні та запальні реакції дають змогу припустити більш складні патофізіологічні механізми через можливий взаємозв'язок COVID-19 і ЦД. Потенційні механізми, що, як вважають, підвищують сприйнятливість до SARS-CoV-2 і тяжкість перебігу в пацієнтів із ЦД, охоплюють такі:

1. Клітинне зв'язування з вищими афінністю та проникненням вірусу через глікозилювання S-білка й АПФ2 характерніше для осіб із ЦД (Codo et al., 2020).
2. Експресія АПФ2 у клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози може призводити до прямого впливу SARS-CoV-2, що спричиняє зниження резерву інсуліну в В-клітинах. Цікаво, що введення інсуліну послаблює експресію АПФ2 (Liu et al., 2020).
3. Сповільнене виведення SARS-CoV-2 з організму (Mechanic et al., 2021).
4. Імуномодуляція, цитокін-опосередковане порушення метаболізму глюкози та гіперкоагуляція (Guo et al., 2020).
5. Більша поширеність супутніх ССЗ, що може пояснити зв'язок із тяжкістю COVID-19 та несприятливим прогнозом.

Ожиріння

Ожиріння, особливо «метаболічно нездорове», є основним чинником ризику ССЗ і смертності. Досягнення так званої метаболічно здорової ваги є модифікатором ризику, пов'язаним із покращенням функціонування СС-системи (Badimon et al., 2017). Епідеміологічні дані підтверджують кореляцію індексу маси тіла (ІМТ), тяжкості COVID-19 та смертності з нижчими ризиками при порогових значеннях ІМТ, близьких до нормальних (Kim et al., 2021; Kompaniyets et al., 2021). Цікаво, що цей зв'язок був виразнішим серед пацієнтів молодшого віку (<65 років) (Garg et al., 2020; Lighter et al., 2020).

Зокрема, в осіб <60 років з ІМТ 30-34 $\text{кг}/\text{м}^2$, що захворіли на COVID-19, ймовірність госпіталізації у ВІТ зросла удвічі порівняно з пацієнтами з ІМТ <30 $\text{кг}/\text{м}^2$ і до 3,6 рази у хворих з ІМТ $\geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$. Аналогічним чином, ІМТ $>35 \text{ кг}/\text{м}^2$ підвищував ризик інвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) у сім разів і був пов'язаний із нижчим рівнем виживання осіб із COVID-19 (Simonnet et al., 2020).

У дослідженні OpenSAFELY показник смертності зростав зі збільшенням ІМТ від 1,05 для ІМТ <34,9 кг/м² до 1,92 для ІМТ ≥40 кг/м² порівняно із хворими на коронавірус без наявності ожиріння (Williamson et al., 2020).

Отже, зв'язок між ожирінням і тяжким перебігом COVID-19 і те, чи може надмірна вага бути більшою мірою пов'язана з підвищеним ризиком у молодших вікових групах, викликає занепокоєння, враховуючи високий тягар ожиріння. У деяких дослідженнях розглядали питання із приводу того, чому COVID-19 є небезпечнішим для осіб з ожирінням, навіть якщо вони молоді.

Було підтверджено, що розподіл жиру та порушення функції жирової тканини, а не загальна жирова маса та ІМТ асоційовані з ускладненнями COVID-19 на індивідуальному рівні, особливо у молодих пацієнтів.

Погіршити клінічні результати після перенесеного COVID-19 в осіб з ожирінням можуть такі чинники, як:

- ослаблення імунітету;
- хронічне запалення;
- підвищений ризик тромбозу.

У нещодавньому багатоцентровому дослідженні за участю 119 пацієнтів із COVID-19 збільшення об'єму та ослаблення епікардіальної жирової тканини корелювали зі зростанням тягара пневмонії при COVID-19, клінічним погіршенням або смертю (Grodecki et al., 2021).

Крім того, жирова тканина належить до тканин із найвищою експресією рецепторів АПФ2 (Chen et al., 2020). Вона також є важливим джерелом цитокінів, відомих як адипокіни, які беруть участь у регуляції рівня глюкози, метаболізму ліпідів, артеріального тиску, запалення, тромбозу та окислювального стресу (Badimon et al., 2017).

До того ж у більш ранньому дослідженні продемонстровано, що жирова тканина може виступати резервуаром вірусу (Damouche et al., 2015). Тобто аномальний розподіл, склад і функції жирової тканини, а не загальна кількість жиру в організмі можуть чинити значний вплив на перебіг інфекції COVID-19 і пов'язані з нею ускладнення, посилюючи запальну відповідь.

Як відомо, накопичення та запалення у периваскулярній, перикардіальній і епікардіальній жировій тканині, що оточує серце та сполучні судини, може підвищити локальну експресію АПФ2 та асоціюватися зі збільшенням співвідношення лептин / адипонектин. Це, своєю чергою, посилює ефекти деяких прозапальних цитокінів із ліпотоксичністю, як-от ФНП-α та ІЛ-6. Прозапальні цитокіни збільшують окислювальний стрес і погіршують утилізацію глюкози, що негативно позначається на функції ендотелію. Також вони посилюють запалення міокарда та порушують його енергетичний метаболізм, що може призвести до негативної інотропної відповіді й дисфункції міокарда (Patel et al., 2016).

Ожиріння може порушити баланс між про- і антитромботичними механізмами, супроводжуватися гіпоксією, посиленням аритмій та вищою частотою тромбоемболічних подій, включно з тромбоемболією легеневої артерії (Mehta et al., 2020).

Необхідні більш масштабні дослідження, щоб підтвердити гіпотезу про те, що вісцеральне, периваскулярне, пери- й епікардіальне ожиріння відіграє важливу роль у пошкодженні міокарда на тлі COVID-19.

Куріння

Куріння залишається провідним чинником ризику інвалідизації та ранньої смерті у всьому світі, викликаючи 6,4 млн летальних випадків на рік (GBD Study, 2017). Куріння є незалежним чинником ризику атеросклеротичних ССЗ, що асоційований також із респіраторними захворюваннями, порушенням імунної системи та, як наслідок, зростанням частоти розвитку інфекційних патологій (Pierpoli et al., 2016).

Було продемонстровано, що куріння посилює експресію АПФ2, особливо в нижніх дихальних шляхах, що може зробити нинішніх курців уразливішими до інфекції COVID-19 порівняно з колишніми курцями або тими, хто ніколи не мав цієї згубної звички (Leung et al., 2020; Brake et al., 2020). До того ж поточне куріння пов'язується із тяжким клінічним перебігом COVID-19 та вищою ймовірністю потрапляння до ВІТ (Huang et al., 2020).

Серед 8910 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 нинішні курці становили 5,5% досліджуваної популяції. Також було зафіксовано збільшення госпітальної смертності у 1,79 раза з-поміж нинішніх курців порівняно з тими, хто кинув / ніколи не кував (Mehra et al., 2020).

Те саме, як зазначають дослідники, стосувалося поціновувачів кальянів, користувачів електронних сигарет або IQOS (Brake et al., 2020).

Поширеність куріння була вищою серед осіб із пошкодженням міокарда, яких мали підвищення рівня сТнТ порівняно з некурцями (13,5 та 8,1% відповідно) (Guo et al., 2020).

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ COVID-19 ТА ВПЛИВ НА СС-СИСТЕМУ

Пошкодження ендотелію та тромбоз

Протромботичний і прокоагулянтний стан при COVID-19 мають велике значення у контексті його клінічних ознак. Вірусна інфекція COVID-19 уражає ендотеліальні клітини, які реагують на пошкодження, активуючи систему згортання крові. Взаємодія коронавірусу з ендотеліальним рецептором АПФ2 також може зменшувати перетворення Ang II на Ang (1-7). При цьому Ang II не тільки спричиняє утворення тромбу, але й індукує продукцію інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, що перешкоджає фібринолізу та розчиненню тромбу (Vaughan et al., 1995).

Протромботичний стан при COVID-19

Клінічні дослідження продемонстрували значне підвищення маркерів активації ендотелію і тромбоцитів, як-от фактор фон Віллебранда, інгібітор активатора плазміногену 1-го типу, розчинний тромбомодулін, Р-селектин і ліганд CD40, а також прозапальних цитокінів у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Тож потенційними чинниками тяжкості COVID-19 й асоційованою із ним смертністю є:

- ендотеліопатія;
- тромбозапалення (Dupont et al., 2021; Rauch et al., 2020).

Окрім того, цитокіновий шторм викликає порушення згортання крові, що зумовлює появу ВТЕ або синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Це призводить до збільшення активності чинника згортання крові VIII, утворення тромбіну та, як наслідок, підвищення рівня D-димеру, що також корелює зі зменшенням кількості тромбоцитів. Тромбоцитопенія, яка виникає внаслідок надмірного споживання тромбоцитів у пошкодженій тканині або імуніопосередкованого пошкодження гемопоетичних стовбурових клітин, асоційована з утричі вищим ризиком тяжкого перебігу COVID-19 (Lippi et al., 2020).

Крім того, підтверджено високу експресію АПФ2 у серцевих перичитах, що під впливом COVID-19 може призвести до дестабілізації ендотелію (Chen et al., 2020). Взаємодія між лігандами ангіотеніну і Tie-рецептором, можливо, є відповідальною за ендотеліальну дисфункцію, що призводить до:

- зниження виживання ендотеліальних клітин;
- збільшення проникності судин.

Нещодавні дослідження підтвердило, що S-білок здатний спричиняти пошкодження ендотеліальних клітин. Це зумовлює посилення окислювально-відновного стресу і, в кінцевому підсумку, погіршення біодоступності NO та зниження експресії АПФ2 (Lei et al., 2021).

Отже, через множинні патогенетичні механізми, які лежать в основі COVID-19, хворі схильні до розвитку ендотеліопатії та тромбозу. Необхідні додаткові дослідження, щоб заповнити наявні прогалини у знаннях та визначити механізми коротко- / довгострокового впливу SARS-CoV-2 на функцію ендотелію та нові прогностичні ендотеліальні біомаркери.

Ураження міокарда при COVID-19

За останніми даними, пошкодження міокарда, що проявляється підвищеним рівнем циркулювального сТн, критеріями електрокардіографії або візуалізації, часто зустрічається серед пацієнтів із COVID-19. Проте досі існує значна плутанина щодо патофізіологічних явищ, що лежать в основі ураження міокарда на тлі коронавірусу.

Точну частоту ураження міокарда у пацієнтів із COVID-19 важко встановити через відмінності в аналізах сТн, порогових значеннях, досліджуваних популяціях та клінічних станах. Пошкодження міокарда було продемонстроване у 7-40% осіб із COVID-19 залежно від географічних регіонів, із вищою поширеністю серед пацієнтів, які потребували інтенсивного лікування (Giustino et al., 2020; Ruan et al., 2020). Смертність становила приблизно 22% у хворих із рівнем сТн, вищим за верхню межу норми (ВМН), і 61,5% серед тих, у кого рівень сТн більш ніж у 10 разів перевищував ВМН (Metkus et al., 2021).

Механізми зростання рівня тропоніну при COVID-19, імовірно, є багатофакторними, включно з кардіоміопатією, пов'язаною із сепсисом та спровокованою системним гіперзапаленням, коронарними тромботичними явищами і розривом бляшки, мікросудинним ушкодженням на тлі ДВЗ-синдрому та тромбозу, асоційованою із гострим респіраторним синдромом (ГРДС) гіпоксією та прямою вірусною кардіотоксичністю (Sandoval et al., 2020; Atri et al., 2020).

Інфаркт міокарда

Пацієнтів зі збільшеним вмістом сТн залежно від ступеня підвищення слід класифікувати як таких, що мають:

- гострий інфаркт міокарда (ІМ) 1-го типу;
- гострий ІМ 2-го типу;
- гостре неішемічне ураження міокарда.

Гострий ІМ 1-го типу. Імунна відповідь, гострі інфекції, а також місцеве та системне запалення, особливо в дихальних шляхах, пов'язані з підвищеним ризиком ГКС (Madjid et al., 2007). Масивна системна запальна реакція, асоційована із тяжкою пневмонією, як при COVID-19, може спричинити підвищену схильність до руйнування бляшок та утворення тромбів, що призводить до ІМ 1-го типу (Tang et al., 2020).

Гістопатологічне дослідження зразків автопсійного матеріалу продемонструвало, що у пацієнтів, які померли від гострих системних інфекцій, спостерігався стабільно вищий вміст макрофагів і Т-клітин в адвентиції судин серця та периадвентиціальній клітковині, ніж у неінфікованих померлих. Це вказує на наявність зв'язку між гострими системними інфекціями та локальним збільшенням запальних клітин у коронарних артеріях (Madjid et al., 2007). Крім того, у хворих на ГКС відзначено вищу запальну активність в усьому коронарному руслі, ніж в осіб із хронічним коронарним синдромом. Запальні клітини можуть зумовлювати нестабільність бляшок, експресуючи активні молекули, зокрема цитокіни, протеази, чинники згортання крові, активні форми кисню та вазоактивні молекули (Lee et al., 2020).

Було проведено низку досліджень, в яких повідомлялося про наявність супутнього COVID-19 у пацієнтів із ГКС (Bangalore et al., 2020; Kite et al., 2021; Namadeh et al., 2020). Зокрема, спостерігалися вищі рівні тропоніну, D-димеру та СРБ, більша поширеність багатосудинного

тромбозу, тромбозу стента і тромботичного ураження в осіб з ІМ та COVID-19 порівняно з неінфікованими. Крім того, у хворих на ІМ та COVID-19 мали місце значно вищі показники невідновленого кровотоку і зниження функції лівого шлуночка (ЛШ) після реваскуляризації, що свідчило про порушення перфузії міокарда на тканинному рівні, ймовірно, через формування мікросудинних тромбів (Choudry et al., 2020).

Тож пацієнти з ІМ на тлі COVID-19 являють собою групу високого ризику зі значною імовірністю летальних наслідків (Stefanini et al., 2020; Garcia et al., 2021).

Гострий ІМ 2-го типу. Дослідження демонструють, що пацієнти із COVID-19 часто мають хронічні ССЗ, такі як АГ, кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця або СН. є низка причин, за яких може бути наявне хронічне стабільне збільшення >99-го перцентилі ВМН сТн при ІМ 2-го типу.

По-перше, системне запалення пов'язане з виразними гемодинамічними змінами, як-от тахікардія, опосередкована активацією симпатичної нервової системи, що призводить до підвищення потреби міокарда в кисні (Liu et al., 2020). По-друге, прямий вплив патогенів та/або їх непрямий вплив через запальні цитокіни та хемокіни зумовлює підвищення продукції активних форм кисню, що пов'язані з мітохондріальною дисфункцією. Це призводить до збільшення використання мітохондріями кисню та, отже, потреби в ньому міокарда (Van Wyngene et al., 2018).

Крім того, гострі респіраторні інфекції викликають розвиток ГРДС, що може спричинити гіпоксію та, як наслідок, зниження вмісту кисню в артеріальній крові. Це, своєю чергою, ще більше обмежує доставку кисню до міокарда (Liu et al., 2020). Окрім того, COVID-19 здатний призводити до інтенсивного вивільнення великої кількості цитокінів і хемокінів, – це зумовлює не лише запалення судин, але й порушення регуляції судинного тонуусу, що спричиняє коронарний вазоспазм. Дані аномалії здатні викликати зниження серцевої перфузії та навіть ІМ.

Гостре неішемічне ураження міокарда

Продовжують поширюватися дані, що гостре неішемічне ураження міокарда, ймовірно, є основною причиною збільшення вмісту сТн. Загальні кардіальні причини включають міокардит, синдром такоцубо та гостру СН на тлі систолічної або діастолічної дисфункції (Thygesen et al., 2019). Первинні некардіальні стани, такі як тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), загрозливі для життя патології та сепсис також можуть викликати розвиток пошкодження міокарда (Giustino et al., 2020).

Міокардит і міоперикардит здатні призводити до розвитку гострого неішемічного ушкодження міокарда, що викликає особливу занепокоєність у контексті COVID-19. Пригнічення функції міокарда може спричинити підвищення діастолічного тиску наповнення ЛШ, а в поєднанні з системною вазодилатацією – зниження діастолічного артеріального тиску. Ці гемодинамічні зміни особливо позначаються на субендокардіальних шарах ЛШ, які найбільше залежать від перфузії під час діастолі та, отже, найуразливіші до ішемії (Duncker, Bache, 2008).

Дослідження COVID-19 продемонстрували помітне зростання рівня N-кінцевого пептиду натрійуретичного гормону В-типу в пацієнтів із пошкодженням міокарда (Chen et al., 2020). Іншою причиною гострого неішемічного ураження міокарда є ТЕЛА. Аналіз даних 184 пацієнтів, що перебували у ВІТ із пневмонією при COVID-19, продемонстрував, що ТЕЛА була найчастішим тромботичним ускладненням (81%) (Klok et al., 2020).

Ще одним потенційним механізмом, що призводить до гострого неішемічного пошкодження міокарда, є пряме ураження COVID-19 через рецептори АПФ2, які є в міокарді та являють собою функціональні рецептори для коронавірусу. У пацієнтів із СН має місце більша експресія АПФ2, що може пояснити наявний у них підвищений ризик ураження міокарда після COVID-19.

Гострий міокардит

На сьогодні опубліковано кілька серій випадків міокардиту, пов'язаного із COVID-19, за різних клінічних ознак (Escher et al., 2020; Wenzel et al., 2020). У пацієнтів із високою імунною відповіддю може розвинутися гострий міокардит із виразним ураженням міокарда або кардіогенним шоком (Tavazzi et al., 2020).

Однак молекулярний аналіз засвідчив відсутність геному вірусу SARS-CoV-2 у міокарді хворого з діагнозом COVID-19 та лімфоцитарним міокардитом, підтвердженим ендоміокардіальною біопсією (Sala et al., 2020). Тож згідно з поточними рекомендаціями ESC, вірусний міокардит є діагнозом виключення, який встановлюють лише у випадку, коли наявність вірусного геному доведено у зразках ендоміокарда разом із гістологічними результатами активного міокардиту (Saforio et al., 2013).

Втім, наразі є мало доказів, що підтверджують пряме пошкодження міокарда в результаті інфікування COVID-19.

Тромбоемболія

Порушення згортання крові є визнаною ознакою тяжкої інфекції COVID-19, що проявляється тромбозом глибоких вен, ТЕЛА та ДВЗ-синдромом. Запалення, активація ендотелію, підвищена реактивність тромбоцитів, зміна чинників згортання крові тощо спричиняють розвиток як артеріального, так і венозного тромбозу. В умовах COVID-19 кілька досліджень підтвердили, що гіперзапальний стан може призвести до виникнення мікротромбозу та внутрішньосудинної коагулопатії у легенях. Набуті антифосфоліпідні антитіла було виявлено у 45-90% пацієнтів із COVID-19, але точний механізм їх утворення і пов'язана з ним тромбогенність досі до кінця не з'ясовані (Tung et al., 2021).

В усіх госпіталізованих пацієнтів наявний ризик розвитку ВТЕ. Проте у хворих, у яких є ГРДС, тяжкий сепсис та/або вони перебувають у ВІТ, відзначено набагато вищий ризик через:

- чинники, специфічні для пацієнта, як-то вік, ожиріння, сепсис, гіпоксія, супутня респіраторна недостатність або СН;
- чинники, пов'язані з ВІТ, такі як седація, іммобілізація, використання вазопресорів або центральних венозних катетерів.

Коагулопатія відображає тяжкий перебіг захворювання та несприятливий прогноз, при цьому ДВЗ-синдром зареєстровано у 71% померлих із COVID-19 порівняно з лише 0,6% тих, хто вижив (Tang et al., 2020). Дослідження також засвідчили, що вік і коагулопатія пов'язані з розвитком тромботичних ускладнень та вищою смертністю (Klok et al., 2020; Cui et al., 2020).

За даними останніх метааналізів, загальна частота ВТЕ, пов'язаної з інфікуванням коронавірусом, у госпіталізованих пацієнтів становить 15-21%. Цей показник у чотири рази вищий в осіб, які потрапили до ВІТ у критичному стані, порівняно з тими, хто не був госпіталізований до ВІТ (23-31 та 7-9% відповідно) (Dolhnikoff et al., 2020; Malas et al., 2020).

Повідомляється, що загальна поширеність ішемічного інсульту та ІМ становить майже 4% (Tan et al., 2021). У серії випадків COVID-19 (n=20) було зафіксовано гостру ішемію кінцівок протягом 3-місячного періоду (Bellosa et al., 2020). При аналізі даних 209 пацієнтів із тяжким COVID-19 виразний артеріальний тромбоз мав місце у 9,6% (de Roquetaillade et al., 2021).

Щоб пом'якшити протромботичний стан, асоційований із COVID-19, у поточних рекомендаціях йдеться про необхідність призначення стандартної тромбoproфілактики низькомолекулярним, нефракціонованим гепаринами або фондапаринуксом замість пероральних антикоагулянтів усім пацієнтам, екстрено госпіталізованим із приводу COVID-19, за відсутності протипоказань (ESC, 2021; Moores et al., 2020).

Низькомолекулярний і нефракціонований гепарини мають протизапальну дію, завдяки якій здатні пригнічувати викликані ФНП- α запальні реакції та частково інгібувати вивільнення ІЛ-6 й ІЛ-8 (Young, 2008).

У деяких дослідженнях повідомлялося, що гепарин зв'язується з S-білком SARS-CoV-2, тобто потенційно блокуючи клітинну інвазію (Mycroft-West et al., 2020; Tree et al., 2021). Є дані, що фібринолітична терапія активатором тканинного плазміногену при рефрактерному гострому ураженні легень, викликаному COVID-19, і ГРДС корелює із покращенням оксигенації, вентиляції та гемодинамічного статусу (Arachchillage et al., 2020).

Проте оптимальна тромбопрофілактика, включно з режимом, інтенсивністю та тривалістю, ще не встановлена. Також достеменно не доведено роль прямих пероральних антикоагулянтів у таких хворих, але їх використання чим далі поширюється. Аналогічно, точну роль фібринолітичної терапії для пацієнтів у критичному стані ще належить з'ясувати. Результати поточних рандомізованих клінічних досліджень допоможуть поточнити це (Talasaz et al., 2021).

Гостра серцева недостатність: дисфункція правого шлуночка при COVID-19

Усе більше досліджень демонструють розвиток СН у пацієнтів із COVID-19 навіть без наявних раніше ССЗ (Chen et al., 2020). В осіб, інфікованих SARS-CoV-2, може спостерігатися гострий COVID-19-асоційований серцево-судинний синдром, який, окрім інших ознак, також охоплює весь спектр симптомів гострої СН (Hendren et al., 2020). Серед госпіталізованих хворих на COVID-19 частота гострої СН варіювала від 23 до 33% (Arentz et al., 2020).

В умовах COVID-19 має місце підвищений ризик дисфункції правого шлуночка (ПШ) через його фізіологічний зв'язок із малим колом кровообігу. Порушення функції та недостатність ПШ у пацієнтів із COVID-19 можуть спричинити:

- швидке погіршення гемодинаміки;
- аритмії;
- раптову смерть.

Ранні патологоанатомічні дослідження осіб із тяжкою формою COVID-19 продемонстрували ознаки дилатації ПШ (Varga et al., 2020; Fox et al., 2020).

У міру розвитку пандемії все більше ехокардіографічних досліджень демонструють, що у хворих на COVID-19 відзначені дилатація (12-15%) й дисфункція ПШ (16-35%), а також підвищення систолічного тиску в легеневій артерії, навіть за відсутності кардіоміопатії. Ремодельовання ПШ у цих пацієнтів асоційоване із більш ніж дворазовим підвищенням ризику летальних наслідків (Kim et al., 2020; Soulat-Dufour et al., 2021).

Отже, зазначені дані свідчать про важливість клінічного оцінювання дисфункції ПШ та можливості стратифікації ризику в пацієнтів із COVID-19 на її основі (Konstantinides et al., 2020).

Аритмії

Аритмії є частим ускладненням у пацієнтів із COVID-19. За даними аналізу низки ранніх випадків госпіталізованих хворих, частота аритмій становила 8-17% у ВІТ та 44-60% – із летальним наслідком (Du et al., 2020; Parwani et al., 2021). Результати нещодавнього міжнародного опитування понад 4500 осіб продемонстрували, що аритмії виникли у 18% випадків, при цьому фібриляція / тріпотіння передсердь виявилися найпоширенішими при COVID-19 (Coromilas et al., 2021).

Як свідчать G.A. Lanza et al. (2021), фібриляція / тріпотіння передсердь, блокада лівої ніжки пучка Гіса, ознаки на електрокардіограмі, що вказують на гостре перевантаження тиском у ПШ, передчасне скорочення шлуночків, а також відхилення сегмента ST пов'язані зі збільшенням вмісту тропоніну та смертністю у пацієнтів із COVID-19. Небезпечні для життя аритмії

(шлуночкова тахікардія / фібриляція шлуночків) можуть виникати у 4-6% госпіталізованих хворих на COVID-19, частіше – за наявності підвищеного рівня сТн (Coromilas et al., 2021).

Тож діагностичне дослідження при ураженні міокарда завжди має супроводжуватися одночасним моніторингом ритму (Varma et al., 2021).

Хоча точна природа цих аритмій наразі невідома, є п'ять патофізіологічних станів, що супроводжують COVID-19 і можуть спричинити розвиток аритмій:

1. Раніше наявні проаритмічні стани (структурні захворювання серця, порушення іонних каналів) (Kytomaa et al., 2019).
2. Прямий кардіотропний ефект вірусу SARS-CoV-2 або гіперзапальна реакція, яку він викликає (Lazzerini et al., 2020; Gao et al., 2021).
3. Кардіореспіраторна нестабільність, що потребує застосування інтенсивної терапії та ШВЛ (Varma et al., 2021).
4. Фармакологічна терапія препаратами, які подовжують інтервал QT (Rosenberg et al., 2020).
5. Залишкова дисфункція міокарда, ризик розвитку аритмії та патології серця після COVID-19 (Varma et al., 2021).

Зупинка серця

Як внутрішньо-, так і позалікарняна зупинка серця є частим явищем у хворих на COVID-19 в тяжкому / критичному стані та пов'язана з поганою виживаністю, особливо серед жінок і чоловіків віком ≥ 80 років (Hayek et al., 2020).

Початковий досвід роботи у лікарні м. Ухань (Китай) продемонстрував дуже низький показник виживаності після госпітальної зупинки серця у пацієнтів із COVID-19 (лише 4 із 136 осіб вижили протягом 30 днів) (Shao et al., 2020). Нещодавнє дослідження, проведене у Швеції, охоплювало 3027 хворих, які перенесли зупинку серця: поза лікарнею – 64,3%, госпітальну – 35,7%; особи із COVID-19 мали у 3,4 та 2,3 рази вищий ризик 30-денної смертності відповідно порівняно з неінфікованими пацієнтами (Sultanian et al., 2021).

Дихальна недостатність і протромботичні явища, широко описані у пацієнтів із COVID-19 в зазначених роботах, ймовірно, є основними причинами внутрішньолікарняної зупинки серця. Хоча немає прямих доказів того, що SARS-CoV-2 безпосередньо викликає зупинку серця, цитокіновий шторм здатний потенційно призвести до розвитку поліорганної дисфункції та зупинку серця.

У нещодавньому дослідженні II фази блокування сигнального шляху ІЛ-6 за допомогою тоцилізумабу зменшувало системне запалення після зупинки серця і підтвердило очевидний кардіопротекторний ефект (Meyer et al., 2021).

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИ ТЕРАПІЇ ПРИ COVID-19

На сьогодні вже проведено чимало клінічних досліджень, присвячених вивченню різних методів лікування та профілактичних заходів при COVID-19. Підсумуємо найважливіші.

Ремдесивір

Згідно з результатами адаптивного дослідження АСТТ-1 та двох допоміжних GS-US-540-5774 і GS-US-540-5773, Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) затвердило умовну реєстрацію ремдесивіру для лікування COVID-19 у дорослих із пневмонією, які потребують застосування додаткового кисню (Beigel et al., 2020; Spinner et al., 2020; Goldman et al., 2020). В АСТТ-1 було отримано найпереконливіші дані, які продемонстрували менший час до видужання у групі ремдесивіру порівняно із плацебо (10 та 5 днів відповідно), при цьому різниці щодо ризику смерті не спостерігалося.

Однак у листопаді 2020 р. ВООЗ випустила умовну рекомендацію проти застосування ремдесивіру в госпіталізованих пацієнтів, незалежно від тяжкості захворювання, оскільки наразі немає сильних доказів того, що препарат покращує виживання та інші результати у таких хворих (Rochwerg et al., 2020). Проміжні результати свідчать, що ремдесивір практично не має впливу на летальність пацієнтів, які госпіталізовані з приводу COVID-19 (Pan et al., 2021)

Необхідні додаткові рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), щоб схвалити або спростувати цей метод лікування.

Кортикостероїди

У багатоцентровому рандомізованому відкритому випробуванні RECOVERY було підтверджено нижчий рівень смертності від COVID-19 серед госпіталізованих пацієнтів, які отримували дексаметазон, ніж таких на стандартному лікуванні (Horby et al., 2021). Однак у підгрупі учасників, які на момент включення до дослідження не потребували додаткової оксигенотерапії, не спостерігалось жодних переваг щодо виживаності у групі дексаметазону. Тобто ВООЗ рекомендує дексаметазон + ремдесивір або лише дексаметазон тільки для госпіталізованих пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 або у критичному стані. Якщо дексаметазон недоступний, замість нього можна використовувати альтернативні глюкокортикоїди, такі як преднізон, метилпреднізолон або гідрокортизон (Sterne et al., 2020; Rochwerg et al., 2020).

Результати відкритого РКД STOIC II фази продемонстрували, що раннє використання інгаляційного будесоніду порівняно зі звичайним лікуванням зменшувало ймовірність потреби невідкладної медичної допомоги та скорочувало час до видужання у дорослих амбулаторних пацієнтів із легкою формою COVID-19 (Ramakrishnan et al., 2021). Однак даних STOIC недостатньо для виключення ризику шкоди від застосування інгаляційних кортикостероїдів, як-от будесонід або циклесонід, в амбулаторних хворих із легким перебігом COVID-19, що мають нормальний рівень кисню.

Тому ЕМА (2021) не рекомендує використовувати інгаляційні кортикостероїди в цій популяції. Відповідно, потрібні надійніші докази клінічних досліджень, щоб встановити переваги інгаляційних кортикостероїдів у амбулаторних пацієнтів із COVID-19.

Хлорохін / гідроксихлорохін, азитроміцин, лопінавір / ритонавір

Під час раннього періоду пандемії гідроксихлорохін і хлорохін широко використовували для лікування пацієнтів із COVID-19. Проте дані невеликих досліджень, в яких оцінювали гідроксихлорохін, не продемонстрували його клінічних переваг (Rochwerg et al., 2020; Cavalcanti et al., 2020). Подальше масштабне багатоцентрове випробування RECOVERY засвідчило, що 28-денна смертність госпіталізованих хворих із приводу COVID-19 на терапії гідроксихлорохіном була навіть вищою, ніж у групі звичайного лікування (62,9 та 59,6% відповідно) (Horby et al., 2020). Крім того, комбіноване застосування гідроксихлорохіну та антибіотику азитроміцину може подовжувати інтервал QT, що призводить до підвищення ризику раптової смерті та інших небажаних явищ (Guzik et al., 2020).

Окрім того, після огляду нових даних RECOVERY також не було виявлено сприятливого впливу лопінавіру / ритонавіру на 28-денну смертність госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 порівняно зі стандартним лікуванням (RECOVERY Collaborative GROUP, 2020). Ці дані були підтверджені результатами проміжного дослідження Н. Pan et al. (2021). Тож було зроблено висновок, що схеми лікування ремдесивіром, гідроксихлорохіном, лопінавіром та інтерфероном мали незначний ефект або взагалі не чинили вплив на смертність від COVID-19, початок ШВЛ та тривалість перебування у стаціонарі. Ці невтішні результати підкреслюють важливість надання відповіді на запитання, чи доцільно застосовувати будь-який із цих препаратів особам із COVID-19 до завершення масштабних РКД.

Внутрішньогоспітальна імунomodulatoryна терапія

Інтенсивна гіперзапальна реакція на вірусні інфекції на ранніх стадіях пандемії сприяла перепрофілюванню кількох лікарських засобів, здатних модулювати імунну відповідь, зокрема інгібіторів ІЛ-1 (анакінра) або ІЛ-6 (сарілумаб, силтуксимаб, тоцилізумаб) (Badimon et al., 2021). Останні випробування цих імунomodulatoryних методів терапії продемонстрували суперечливі результати (Rosas et al., 2021; Soin et al., 2021). Застосування тоцилізумабу часто асоціювалося з покращенням результатів і зниженням смертності, тоді як доказів ефективності анакінри, силтуксимабу або сарілумабу при COVID-19 наразі недостатньо (Gordon et al., 2021; Lescure et al., 2021).

Відповідно, потрібні подальші дослідження, щоб достеменно визначити характеристики учасників та захворювання, за яких імунomodulatoryна терапія може бути максимально корисною. Ймовірно, доцільно звернути особливу увагу на вивчення взаємозв'язку ефектів цих препаратів із вихідними біомаркерами запалення, такими як ІЛ-1, ІЛ-6, СРБ тощо.

Нейтралізуювальні моноклональні антитіла для амбулаторних пацієнтів із високим ризиком COVID-19

Нові дані з приводу того, що стійка реплікація SARS-CoV-2 є предиктором тяжкого перебігу COVID-19, привели до розробки методів лікування, спрямованих на запобігання прогресуванню COVID-19 від початку інфекції. У трьох дослідженнях рання терапія нейтралізуювальними моноклональними антитілами (мАТ) – комбінацією казіривімабу та імдевімабу або бамланівімабу та етесевімабу – значно зменшувала вірусне навантаження SARS-CoV-2, випадки госпіталізації та смерті, пов'язаної з COVID-19, порівняно із плацебо в амбулаторних пацієнтів із нещодавно діагностованим COVID-19 без необхідності застосування додаткового кисню. Проте у госпіталізованих хворих, які потребували назальної високопоточної оксигенотерапії кисню або ШВЛ, не було підтверджено ані користі, ані погіршення клінічних результатів. Можливим поясненням є те, що запалення і тромбоз, а не реплікація вірусу, відіграють суттєвішу роль на більш пізніх стадіях захворювання (Weinreich et al., 2021; Gottlieb et al., 2021).

ЕМА (2021) надала умовний дозвіл на реалізацію, а Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA, 2021) схвалило ці нейтралізуювальні мАТ із дозволом на екстрене використання у пацієнтів віком ≥ 12 років із COVID-19 легкого й середнього ступенів тяжкості, які не потребують кисневої терапії та мають високий ризик прогресування хвороби до тяжкої форми. Ці препарати можна застосовувати як для профілактики, так і для лікування інфекції SARS-CoV-2, оскільки вони призначені для блокування приєднання вірусу та проникнення до клітин людини, тим самим нейтралізуючи вірус.

Амланівімаб / етесевімаб і казіривімаб / імдевімаб є рекомбінантними нейтралізуювальними мАТ людського IgG1, не модифікованими у Fc-ділянках. Вони зв'язуються з різними ділянками рецептор-зв'язувального домену шипованого білка SARS-CoV-2, блокуючи зв'язування вірусу з рецептором АПФ2 на поверхні клітини-господаря (Marovich et al., 2020).

Лікування інгібіторами серинових протеаз

Камостату мезилат і нафамостату мезилат є клінічно доведеними інгібіторами TMPRSS2, які використовують для лікування панкреатиту та ДВЗ-синдрому. Нещодавно обидві сполуки були визначені як перспективна противірусна терапія при COVID-19 (Hoffmann et al., 2021). Дослідження на тваринах та клітинах людини *in vitro* засвідчили, що нафамостату мезилат, камостату мезилат та його активний метаболіт GBPA блокують TMPRSS2, у такий спосіб пригнічуючи праймінг вірусного S-білка та, відповідно, злиття мембрани вірусу і клітини (Hoffmann et al., 2020; Deng et al., 2021).

Проте у нещодавньому невеликому багатоцентровому РКД використання 200 мг камостату мезилату не продемонстровано клінічного поліпшення, зменшення випадків потрапляння до ВІТ або смерті порівняно із плацебо у госпіталізованих хворих на COVID-19 (Gunst et al., 2021). Науковці сподіваються, що поточні клінічні випробування допоможуть оцінити, чи є камостату мезилат та нафамостату мезилат, застосовувані у вищих дозах або на дуже ранній стадії COVID-19, ефективними для зниження прогресування захворювання.

Клітинна терапія при COVID-19

Мезенхімальні стовбурові клітини (MSC) і клітини, отримані з кардіосфери (CDC), широко вивчали для клінічного застосування в регенеративній медицині, а також щодо їх протизапальних, імуномодулювальних, антифібротичних і регенеративних властивостей (Fernandez-Aviles et al., 2017). Вчені висунули припущення, що MSC та CDC можуть зменшувати запалення, ГРДС, послаблювати утворення рубців і фіброзу після пошкодження міокарда при COVID-19 (Singh et al., 2020; Lanzoni et al., 2021). Крім того, вважається, що оскільки MSC і CDC експресують низькі рівні АПФ2 і TMPRSS2, то є стійкими до інфекції SARS-CoV-2 (Leng et al., 2020; Schafer et al., 2021).

Дані, що підтверджують ефективність внутрішньовенного використання MSC, виділених із пуповини людини, у хворих на COVID-19 обмежені невеликими пілотними відкритими неконтрольованими дослідженнями (Shu et al., 2020; Leng et al., 2020). В них повідомлялося про зниження рівня запальних біомаркерів, як-от СРБ і цитокіни, поліпшення виживаності пацієнтів, а також зменшення фіброзу, пов'язаного із постгострим COVID-19. Однак результати, на жаль, не досягли статистичної значущості.

Докази стосовно ефекту введення алогенних CDC були отримані у когорті з шести пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які попередньо застосовували тоцилізумаб (Singh et al., 2020). У більшості хворих на коронавірус було відзначено сприятливий профіль безпеки та переносимості алогенних CDC, а також покращення клінічного статусу, зменшення вмісту прозапальних біомаркерів, сТн та D-димеру.

Однак перешкоджанням для застосування клітинної терапії може бути профіль безпеки препаратів при довгостроковому спостереженні. На сьогодні жодний агент MSC або CDC не схвалений для лікування COVID-19. Наразі тривають випробування, які допоможуть оцінити роль клітинної терапії у веденні осіб із COVID-19.

ПОСТГОСТРІ НАСЛІДКИ COVID-19

Найчастіші ускладнення та задіяні механізми

Значна частка пацієнтів, які були інфіковані SARS-CoV-2, повністю не видужують після виписки з лікарні та продовжують мати виснажливі симптоми, такі як стомлюваність, задишка, біль у грудях, серцебиття, тромбоемболічні явища, міалгія, тривога, депресія, а також погіршення якості життя (Nalbandian et al., 2021).

Тривалий COVID-19 може зберігатися місяцями за відсутності вірусної інфекції, а також відрізнятися за формою й тяжкістю (Sudre et al., 2021). Ці постгострі наслідки COVID-19 викликають значне занепокоєння, оскільки потенційно охоплюють мільйони людей у всьому світі, підвищуючи інвалідизацію та витрати на охорону здоров'я.

В останніх дослідженнях було запропоновано розподіл на дві категорії для визначення постгострого синдрому COVID-19 (Shah et al., 2021; Huang et al., 2021):

1. Підгострий або стійкий симптоматичний COVID-19, який охоплює ознаки та симптоми тривалістю від 4 до 12 тижнів після гострої інфекції, що пов'язані з COVID-19.

2. Хронічний або постковідний синдром, який охоплює ознаки та симптоми, що зберігаються протягом більш ніж 12 тижнів від початку гострого COVID-19 і не пов'язані з альтернативними діагнозами.

Звіти про результати згідно з повідомленнями пацієнтів за період від 2 до 6 місяців після виписки з лікарні підтвердили, що найпоширенішими симптомами були стомлюваність / м'язова слабкість (50-63%), кашель (15%), задишка, зокрема при навантаженні (23-43%), артралгії (27%), біль у грудях (22%), серцебиття / аритмії (5%), погіршення пам'яті (34%), тривога / депресія (23%), проблеми з концентрацією уваги (28%) та розлади сну (26-31%) (Carvalho-Schneider et al., 2021; Garrigues et al., 2020).

Також було виявлено, що у 14-30% осіб із COVID-19 розвивалися клінічні наслідки, які потребували медичної допомоги або госпіталізації протягом чотирьох місяців після гострої фази захворювання (Ayoubkhani et al., 2021; Daugherty et al., 2021).

Основні причини розвитку постгострих симптомів COVID-19 наразі ще недостатньо вивчені. Як відомо, можуть бути задіяні різні механізми, приміром пошкодження клітин через пряму вірусну інвазію, системне гіперзапалення, прокоагулянтний стан, що призводить до пост-запального серцевого та легеневого фіброзу, порушення дифузійної здатності легень, серцева дисфункція, емболія з обмеженням легеневого кровотоку, постгостра ТЕЛІА тощо (Han et al., 2021; Mendez et al., 2021).

Прогресування в часі, а також найчастіші симптоми та ускладнення постгострого COVID-19 узагальнено на рисунку 2.

Кардіальні ускладнення

Між COVID-19 і серцем є двоспрямований зв'язок. У пацієнтів, які мають ССЗ, наявний підвищений ризик розвитку тяжкої форми COVID-19 і смерті. З іншого боку, в осіб, які видужують від COVID-19, спостерігаються набряк міокарда, фіброз та пов'язані з цим ускладнення (Raman et al., 2021).

За даними магнітно-резонансної томографії, при медіані часу 71 день із моменту встановлення діагнозу COVID-19 ураження міокарда було зафіксоване приблизно у 80% пацієнтів, а продовжуване запалення міокарда – у 60%, навіть за відсутності симптомів (Puntmann et al., 2020).

Слід зазначити, що в осіб, які одужали від COVID-19, були відзначені:

- нижча фракція викиду та більший об'єм ЛШ;
- незворотне пошкодження міокарда (некроптоз, фіброз);
- запалення перикарда.

Крім того, у підгрупі хворих, за даними ендоміокардіальної біопсії, спостерігалось активне лімфоцитарне запалення. Подібні результати були отримані в інших невеликих дослідженнях у пацієнтів, які одужали від COVID-19 (Rajpal et al., 2021; Kotecha et al., 2021).

Отже, ці дані підтверджують гіпотезу про те, що міокардіальна дисфункція є поширеною під час видужання від COVID-19. Результати щодо наявного фіброзу міокарда у таких пацієнтів викликають занепокоєння, оскільки СН як імовірний наслідок цього стану може призвести до виникнення серцевих аритмій. Відповідно, систематична оцінка міокардіального фіброзу (візуалізація / гістологічне дослідження) має бути обов'язковою частиною постгострого спостереження у пацієнтів із COVID-19.

Постгострі легеневі ознаки та асоційований із ними ризик кардіальних подій

Когортні дослідження засвідчили, що залишкове затемнення за типом матового скла та прогресування фіброзоподібних змін спостерігалися у третини пацієнтів за даними контрольної комп'ютерної томографії грудної клітки через шість місяців після перенесеного COVID-19

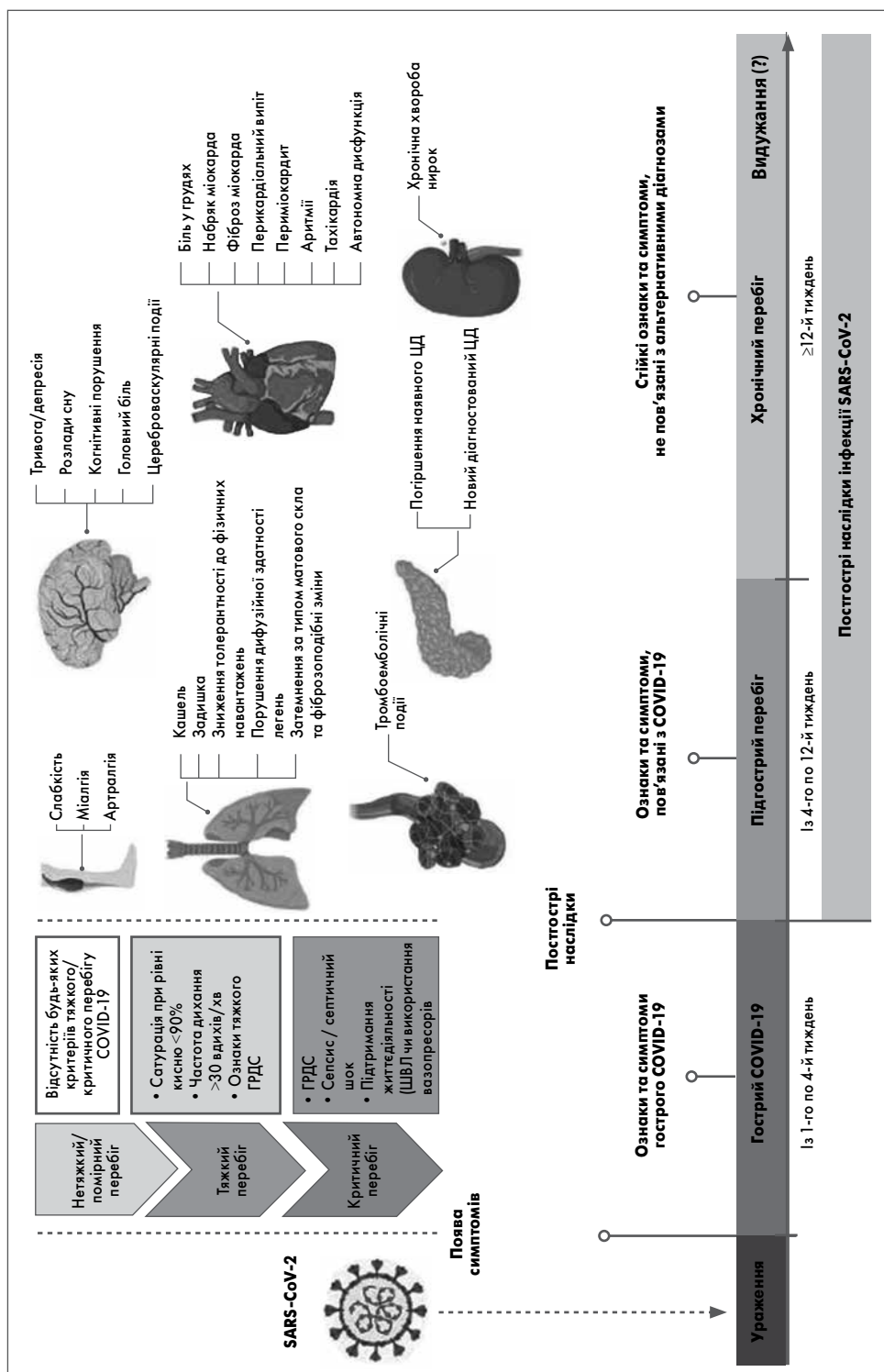


Рис. 2. Постгострі наслідки інфекції SARS-CoV-2: найчастіші симптоми та ускладнення

(Huang et al., 2021; Han et al., 2021). Крім того, порушення дифузійної здатності легень було найпоширенішою фізіологічною ознакою, яка зустрічалася частіше у хворих із фіброзоподібними змінами, що свідчило про наявність ураження мікросудин (Mendez et al., 2021).

Вплив залишкового тромбозу та потенційних гемодинамічних наслідків, як-от хронічна ТЕЛА, хронічна легенева гіпертензія і ремоделювання ПШ при COVID-19, мають бути додатково вивчені у майбутніх дослідженнях (Dhawan et al., 2021).

Постгострі тромбоемболічні явища

Більшість проведених досліджень були зосереджені на ризику тромбоемболічних подій під час гострої фази COVID-19, тоді як на постгострій фазі захворювання – лише декілька. За даними F. Rashidi et al. (2021), сукупний ризик розвитку ВТЕ через 45 днів після виписки пацієнтів із лікарні після перенесеного COVID-19 становив 0,2%. В одноцентровому дослідженні кумулятивна частота тромбозу (включно з ТЕЛА, внутрішньосерцевим тромбозом та ішемічним інсультом) на 30-й день після виписки була 2,5% (Patell et al., 2020). Подібні результати спостерігалися в іншій когорті хворих (Salisbury et al., 2020).

Тромбоз, пов'язаний із COVID-19, свідчить про імунотромботичну патофізіологію, безпосередньо через взаємодію з рецептором АПФ2 або опосередковано, викликаючи гіперзапалення. Аналогічно, ризик постгострих тромботичних наслідків COVID-19 може корелювати із тривалістю та тяжкістю гіперзапалення. На жаль, відсутність даних про тривалість гіперзапального стану після гострої фази COVID-19, а також великих проспективних когорт хворих і РКД обмежує можливості стратифікації ризику виникнення постгострих тромбоемболічних подій.

Метаболічні наслідки COVID-19 та ЦД

Взаємозв'язок між COVID-19 і ЦД складний і двоспрямований. Пацієнти із ЦД мають підвищений ризик тяжкої форми COVID-19 та смертності. Своєю чергою, COVID-19 порушує метаболізм глюкози, що є відомою ознакою системних інфекцій.

В осіб із COVID-19 описано вперше виниклий ЦД і тяжкі ускладнення раніше наявного ЦД, як-от:

- інсулінорезистентність;
- діабетичний кетоацидоз;
- гіперосмолярність;
- мікро- та макросудинні ускладнення (Rubino et al., 2020; Hayden, 2020).

J.A. Müller et al. (2021) виявили, що SARS-CoV-2 інфікує та реплікується в культурах клітин острівців Лангерганса підшлункової залози людини, викликаючи морфологічні, транскрипційні та функціональні зміни, зокрема зменшення кількості інсулін-секреторних гранул у В-клітинах та порушення секреції інсуліну, стимульованої глюкозою.

Отже, нині підтверджено гіпотезу про потенційний діабетогенний ефект інфекції SARS-CoV-2, що викликає занепокоєння, з огляду на те, що ЦД спричиняє розвиток атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Але є низка запитань, які потребують пошуку відповідей у майбутніх дослідженнях. Приміром, чи погіршує COVID-19 природний перебіг хвороби у пацієнтів із наявним ЦД? Чи збільшує COVID-19 довготривалу схильність до діабетичного кетоацидозу? Чи можна вилікувати ЦД, пов'язаний із COVID-19, після гострої фази? Та багато інших.

ВИСНОВКИ ТА МАЙБУТНІ НАПРЯМИ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ

У міру того, як поліпшується розуміння епідеміології, патофізіології та інших аспектів COVID-19, зростає консенсус із приводу того, що це – макро- та мікросудинне захворювання, тому через нього значно страждає СС-система.

На жаль, багато запитань на даний час все ще залишаються без відповідей та потребують розгляду в майбутніх дослідженнях. Найактуальніші з них такі:

1. Чому пацієнти літнього віку, чоловіки та особи з кардіометаболічними чинниками ризику піддаються підвищеному ризику тяжкого перебігу COVID-19?

Наявні дані вказують на те, що серед інших потенційних модифікаторів тяжкості захворювання у фокусі уваги мають бути такі чинники, як нездоровий спосіб життя, глікемічні розлади, ожиріння та малорухливість, що асоційовані з розвитком хронічного запалення низької інтенсивності. Воно, своєю чергою, може погіршити спричинену COVID-19 гостру органну недостатність. Тому важливо точно визначити чинники, які лежать в основі тяжкості та клінічних ознак коронавірусу. Відповідь на фармакологічні втручання також залежить від такого чинника, як старіння, що пов'язане з окислювальним стресом. Також із віком відбувається старіння імунної системи, що погіршує її відповідь на вірусне ураження.

2. Як краще справлятися із порушенням мікроциркуляції при COVID-19 і персоналізувати потенційні терапевтичні підходи?

Через персистенцію SARS-CoV-2 та вірусної РНК може виникати запальна реакція, що стимулює розвиток ендотеліальної дисфункції, прискорення атеросклерозу, гіперкоагуляцію та мікросудинний тромбоз. Тож необхідне виявлення нових та прогностичних біомаркерів у пацієнтів із COVID-19 у поєднанні з визначенням генетичних відмінностей та функціональним тестуванням.

3. Як пошкодження міокарда позначається на довгостроковому функціональному статусі, якості життя пацієнтів та ризику аритмій? Що робить одних осіб уразливішими за інших? Які біологічні механізми лежать в основі цього?

Слід зауважити, що кардіолог часто стикається зі зниженою толерантністю до фізичних навантажень на тлі COVID-19. А діагностичну та прогностичну роль фіброзу легень та міокарда при COVID-19 ще потрібно з'ясувати. Також необхідні систематичні спостереження за пацієнтами із COVID-19 із глибоким і повним визначенням клінічних та біологічних фенотипів хвороби. Це дає змогу ідентифікувати осіб групи ризику, щоб забезпечити індивідуальний догляд з метою запобігання подальшій вразливості до вірусу та впливу довгострокових наслідків.

4. Чи мають безсимптомні пацієнти, інфіковані SARS-CoV-2, аналогічний і пропорційно підвищений довгостроковий ризик постгострих наслідків вірусу порівняно з такими із симптомним перебігом?

Орієнтовно у 25% осіб фізичні симптоми зберігаються через місяць після того, як вони переохворіли на COVID-19, а у 10% – через 12 тижнів. COVID-19 – це досить нова хвороба, яка штовхає наукову спільноту та світ загалом на «недосліджені території» та потребує застосування мультидисциплінарного підходу.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Настанови щодо діагностування та лікування легеневої гіпертензії

Легенева гіпертензія (ЛГ) — патофізіологічний розлад, який може охоплювати численні клінічні стани та бути пов'язаний із різними серцево-судинними та респіраторними захворюваннями. Терапія ЛГ потребує багатогранного, цілісного та мультидисциплінарного підходу з активним залученням пацієнтів до партнерства з клініцистами. Оптимізація догляду за такими хворими у щоденній клінічній практиці є складною, але невід'ємною вимогою ефективного лікування ЛГ. Пропонуємо до вашої уваги огляд настанов, розроблених робочою групою з діагностики та лікування ЛГ Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського респіраторного товариства (ERS) і схвалених Міжнародним товариством трансплантації серця й легенів (ISHLT) та Європейською інформаційною мережею з рідкісних респіраторних захворювань (ERN-LUNG) (Humbert et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2022 Aug 30;2200879).

Настанови узагальнюють і оцінюють наявні дослідження для допомоги медпрацівникам у виборі найкращих стратегій лікування ЛГ і прийнятті рішень у повсякденній практиці. Однак укладачі наголошують, що остаточні рішення щодо кожного пацієнта слід приймати на підставі консультації з ним та його близькими. Застосування ліків поза затвердженими показаннями може бути зазначено в рекомендаціях, якщо результати досліджень належного рівня доказовості свідчать, що це можна вважати доцільним і пацієнти можуть мати користь рекомендованої терапії. Хоча остаточне рішення щодо конкретного пацієнта має приймати відповідальний медпрацівник. Згідно з міждисциплінарним принципом ведення пацієнтів із ЛГ та інтерпретацією нових доказів, до робочої групи увійшли кардіологи, пневмологи, торакальний хірург, методисти та пацієнти. Комплексні рекомендації з клінічної практики охоплюють увесь спектр ЛГ зі спрямуванням на діагностику та лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) і хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ).

Як і раніше, ЛГ підрозділяють на п'ять груп:

1. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ).
2. Легенева гіпертензія, пов'язана з ураженням лівих відділів серця.
3. Легенева гіпертензія, пов'язана із хронічним захворюванням легень.
4. Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ), часто з легеневою емболією в анамнезі.
5. Легенева гіпертензія, зумовлена неясними та/або багатьма причинами (табл.).

Однією з найважливіших пропозицій 6-го Всесвітнього симпозиуму з легеневої гіпертензії (WSPH) було переглянути гемодинамічне визначення ЛГ (Simonneau, 2019). Після ретельного оцінювання нові визначення ЛГ було схвалено та розширено в настановах, зокрема перегляд порогового рівня легенево-судинного опору та визначення ЛГ, спричиненої фізичним навантаженням.

У рекомендаціях зазначається, що нижче граничне значення ще не призводить до нових терапевтичних рекомендацій, оскільки ефективність терапії ЛАГ у пацієнтів із середнім тиском у легеневій артерії (сЛАТ) 21-24 мм рт. ст. невідома. Тож ЛАГ тепер визначається за сЛАТ > 20 мм рт. ст., але лікування рекомендовано тільки в тому випадку, якщо є докази його ефективності, тобто за сЛАТ > 25 мм рт. ст.

ДІАГНОСТУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Як зазначають автори настанов, під час обстеження пацієнтів із підозрою на ЛГ вкрай важливо провести належне діагностування та розглянути клінічну класифікацію встановленого стану, оскільки терапевтичні стратегії щодо п'яти груп принципово різняться.

Таблиця. Клінічна класифікація легеневої гіпертензії

Група	Характеристики
Група 1	Легенева артеріальна гіпертензія
	1.1.1 Негативна відповідь на вазореактивний тест
	1.1.2 Позитивна відповідь на гострий вазореактивний тест
	1.2 Спадкова*
	1.3 Асоційована з медикаментами або токсинами*
	1.4 Асоційована з:
	1.4.1 Захворюваннями сполучної тканини
	1.4.2 ВІЛ-інфекцією
	1.4.3 Портальною гіпертензією
	1.4.4 Вродженими вадами серця
	1.4.5 Шистосомозом
	1.5 Венооклюзивна хвороба легенів і/або гемангіоматоз легених капілярів
	1.6 Персистувальна легенева гіпертензія немовлят
Група 2	Легенева гіпертензія, асоційована з патологією лівих відділів серця
	2.1 Серцева недостатність
	2.1.1 Зі збереженою фракцією викиду
	2.1.2 Зі зниженою або незначно зниженою фракцією викиду**
	2.2 Клапанні вади серця
Група 3	2.3 Вроджені / набуті серцево-судинні захворювання, що призводять до посткапілярної ЛГ
	Легенева гіпертензія, пов'язана із захворюваннями легень та/або гіпоксією
	3.1 Обструктивне захворювання легень або емфізема
	3.2 Рестриктивне захворювання легень
	3.3 Захворювання легень зі змішаною рестриктивною / обструктивною картиною
	3.4 Гіповентильційні синдроми
	3.5 Гіпоксія без захворювання легень (наприклад, на великій висоті)
Група 4	3.6 Вади розвитку легень
	Легенева гіпертензія, пов'язана з обструкцією легеневої артерії
	4.1 Хронічна тромбоемболічна ЛГ
Група 5	4.2 Інші обструкції легеневої артерії***
	Легенева гіпертензія з неясними та/або багатофакторними механізмами
	5.1 Гематологічні розлади****
	5.2 Системні розлади*****
	5.3 Метаболічні розлади*****
	5.4 Хронічна ниркова недостатність із/без гемодіалізу
	5.5 Тромботична мікроангіопатія пухлини легень
	5.6 Фіброзувальний медіастиніт

Примітки: * Пацієнти зі спадковою ЛАГ або ЛАГ, асоційованою з медикаментами й токсинами, можуть бути швидкими респондерами; ** Фракція викиду лівого шлуночка за серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: $\leq 40\%$; за серцевої недостатності із помірно зниженою фракцією викиду: 41-49%; *** Інші причини обструкції легеневої артерії включають: саркоми (високого / середнього ступеня або ангіосаркоми), інші злоякісні пухлини (карцинома нирки, рак матки, пухлини зародкових клітин яєчка), незлоякісні пухлини (лейоміома матки), артеріт без захворювань сполучної тканини, вроджених стенозів легених артерій і гідратідозу; **** Зокрема, спадкову та набуту хронічну гемолітичну анемію та хронічні мієлопроліферативні захворювання; ***** Зокрема, саркоїдоз, легеневий гістіоцитоз клітин Лангерганса та нейрофіброматоз типу 1; ***** Зокрема, хвороби накопичення глікогену та хворобу Гоше.

Адаптовано за Humbert et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022.

Новий діагностичний алгоритм для пацієнтів із підозрою на легеневу гіпертензію або незрозумілу задишку було повністю змінено (рисунок).

Діагноз ставиться у три кроки, подані у вигляді алгоритму:

• Крок 1. Рідкісні форми задишки. Знаючи про які, лікар загальної практики може запідозрити легеневу гіпертензію у пацієнта з відповідною клінічною картиною, ознаками серцевої недостатності, і який може бути скерований безпосередньо до центру лікування легеневої гіпертензії. За наявності насторожувальних ознак або за підозри на легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ) або

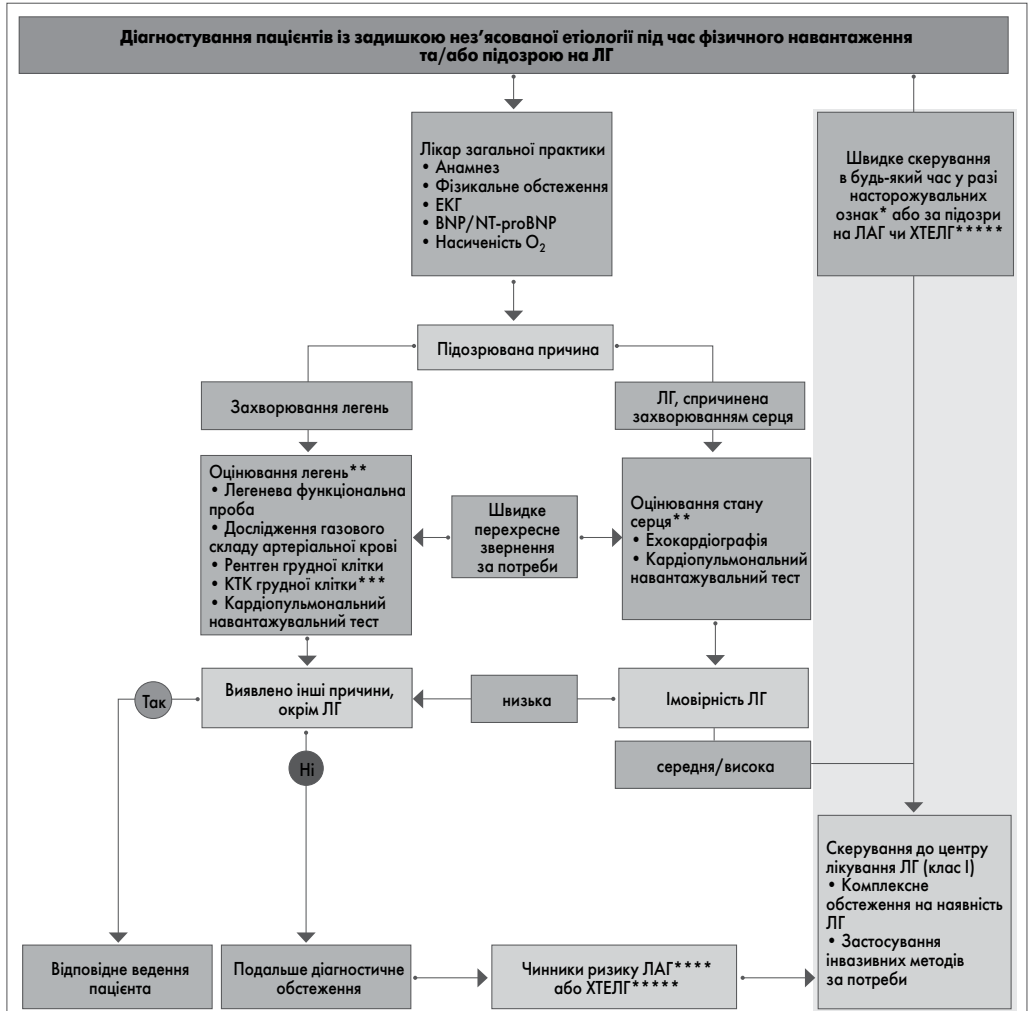


Рисунок. Діагностичний алгоритм для пацієнтів із задишкою нез'ясованого походження та/або підозрою на легеневу гіпертензію

Примітки: BNP – мозковий натрійуретичний пептид; NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду; КТ – комп'ютерна томографія; ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія; ЕКГ – електрокардіограма; ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; ЛГ – легенева гіпертензія; * серед насторожувальних ознак швидке прогресування симптомів, різке зниження фізичної здатності, передсинкопе або непритомність за легкого навантаження, ознаки правшлунокової серцевої недостатності; ** оцінювання стану легень і серця спеціалістом відповідно до місцевої практики; *** комп'ютерна легенева ангіографія рекомендована за підозри на ЛГ; **** зокрема, захворювання сполучної тканини (особливо системну склеродермію), порталну гіпертензію, ВІЛ-інфекцію та сімейну історію ЛАГ; ***** легенева емболія в анамнезі, постійні внутрішньосудинні пристрої, запальні захворювання кишківника, есенціальна тромбоцитемія, спленектомія, замісна терапія гормонами щитоподібної залози в високих дозах та злоякісні новоутворення. Адаптовано за Humbert et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022.

хронічну тромбоемболічну легеневу гіпертензію (ХТЕЛГ) пацієнт має отримати швидке скерування до центру легеневої гіпертензії.

- Крок 2. Ехокардіографія. Лікар загальної практики скеровує пацієнта із задишкою до кардіолога або пульмонолога. Пацієнт має отримати повнішу оцінку стану легень або серця зі швидким перехресним обстеженням кардіолога чи пульмонолога, якщо це необхідно.

- Крок 3. Підтвердження катетеризації правих відділів серця у центрі лікування ЛГ. Якщо у пацієнта, ймовірно, є ЛГ проміжного або високого ризику, його слід скерувати до центру лікування ЛГ для комплексного діагностичного обстеження та застосування інвазивних методів оцінювання.

Ехокардіографія є ключовим неінвазивним тестом для оцінювання стану пацієнтів із ЛГ, зокрема, нові рекомендації містять набагато докладніші кроки щодо візуалізації правих відділів серця.

Золотим стандартом у гемодинамічному оцінюванні легеневої гіпертензії є катетеризація правих відділів серця, виконувати яку рекомендовано для підтвердження діагнозу ЛГ та, особливо, ЛАГ або ХТЕЛГ, а також підтримки рішень про відповідне лікування (*клас I*).

ЛІКУВАННЯ ТА СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ

У рекомендаціях пацієнтів класифікують як таких, що мають низький, середній або високий ризики смертності протягом року, де особи із групи високого ризику мають >20% ризику смерті впродовж згаданого терміну. Власне, триступеневе класифікаційне оцінювання ризику було уточнено після перевірки у кількох реєстрах.

Під час подальшого спостереження нині пропонується інструмент оцінювання ризику із чотирма рівнями, оснований на уточнених порогових значеннях для функціонального класу Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO-FC), результатах тесту із 6-хвилинною ходьбою та вмісті N-кінцевого фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). Пацієнтів класифікують на таких, що мають низький, проміжно-низький, проміжно-високий чи високий ризики. Зокрема, пацієнти з низьким ризиком лишаються на поточній терапії, із проміжним низьким ризиком отримують невелике коригування пероральної терапії, а з проміжним високим ризиком або високим ризиком отримують внутрішньовенне введення препаратів або скеровуються на трансплантацію легень.

У настановах 2022 р. зазначені такі самі препарати для лікування ЛГ, як і 2015-го. Це завжди один із трьох шляхів: 1) антагоністи ендотелінових рецепторів; 2) інгібітори фосфодіестерази-5 та стимулятори гуанілатциклази; 3) агоністи рецепторів простагліну.

Легенева артеріальна гіпертензія належить до невиліковних захворювань із високим рівнем смертності, попри приймання ліків проти дисбалансу вазоактивних чинників. Судинорозширювальні засоби, які нині використовують для лікування ЛАГ, розширюють легеневі судини, але механізм дії новітніх засобів спрямований на стінки судин. Клініцисти очікують на нові препарати, які перебувають на третій фазі випробувань. Це раліпенег, пероральний агоніст рецепторів простагліну, та сотатерцент – рекомбінантний білок, що містить позаклітинний домен типу рецептора активіну людини ПА, пов'язаний із Fc-доменом людського імуноглобуліну G1, діє як пастка для лігандів, для членів надродини трансформувального фактора росту (TGF)- β , відновлюючи в такий спосіб баланс між метаболічними шляхами росту та інгібування. Після введення цих препаратів у клінічну практику, на думку авторів настанов, необхідно оновити рекомендації. Власне, первинні результати випробувань третьої фази застосування препарату ралінепаг та дослідження третьої фази препарату сотатерценту очікують наприкінці грудня.

КАТЕТЕРИЗАЦІЯ ПРАВИХ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ ТА ТЕСТ НА ВАЗОРЕАКТИВНІСТЬ

Катетеризація правих відділів серця

Для підтвердження діагнозу ЛГ (особливо ЛАГ або ХТЕЛГ) і прийняття рішення щодо підтримувальної терапії рекомендовано виконувати катетеризацію правого серця (*клас I, рівень доказовості B*). Пацієнтам із підозрюваною або відомою ЛГ необхідно виконувати катетеризацію правого серця у центрах із відповідним досвідом (*клас I, рівень доказовості C*).

Процедуру рекомендовано виконувати відповідно до стандартизованих протоколів, визначаючи всі гемодинамічні параметри (*клас I, рівень доказовості C*).

Тест на вазореактивність

Тест на вазореактивність рекомендовано пацієнтам з ідіопатичною, спадковою та асоційованою з медикаментами ЛАГ для виявлення тих, кого можна лікувати блокаторами кальцієвих каналів у високих дозах (клас I, *рівень доказовості B*). Тестування на вазореактивність рекомендовано виконувати у центрах лікування ЛГ (клас I, *рівень доказовості C*).

Рекомендовано вважати як позитивну відповідь на тестування вазореактивності зниження середнього легеневого артеріального тиску (сЛАТ) ≥ 10 мм рт. ст. для досягнення абсолютного значення сЛАТ ≤ 40 мм рт. ст. із підвищеним або незмінним серцевим викидом (клас I, *рівень доказовості C*).

Для тестування на вазореактивність варто застосовувати інгаляції оксиду азоту, ілопросту або внутрішньовенне введення епопростенолу (клас I, *рівень доказовості C*).

Тестування вазореактивності для виявлення кандидатів на призначення терапії блокаторами кальцієвих каналів не рекомендовано пацієнтам із ЛАГ (окрім осіб з ідіопатичною, спадковою та асоційованою з медикаментами ЛАГ), а також тим, у кого ЛГ 2-5-ї груп (клас III, *рівень доказовості C*).

СТРАТЕГІЇ ДІАГНОСТУВАННЯ**Ехокардіографія**

За підозри на ЛГ як засіб неінвазивного діагностичного дослідження першої лінії рекомендовано ехокардіографію (клас I, *рівень доказовості B*).

Рекомендовано визначати ехокардіографічну ймовірність ЛГ на підставі аномальної швидкості трикуспідальної регургітації та наявності інших ехокардіографічних ознак, що вказують на ЛГ (клас I, *рівень доказовості B*).

Відповідно до оновленого визначення щодо гемодинаміки рекомендовано підтримувати поточне порогове значення швидкості трикуспідальної регургітації ($> 2,8$ м/с) для ехокардіографічної ймовірності ЛГ (клас I, *рівень доказовості C*).

Візуалізація

Пацієнтам із ЛГ нез'ясованої етіології для оцінювання наявності ХТЕЛГ рекомендовано вентиляцію / перфузію або перфузійне сканування легень (клас I, *рівень доказовості C*). При обстеженні пацієнтів із підозрою на ХТЕЛГ рекомендовано КТ-ангіографію легень (клас I, *рівень доказовості C*).

Біохімічні, гематологічні, імунологічні дослідження, тестування на ВІЛ і оцінювання функції щитоподібної залози рекомендовано виконувати в плановому порядку всім пацієнтам із ЛАГ для виявлення супутніх станів (клас I, *рівень доказовості C*).

Для скринінгу на портальну гіпертензію рекомендовано виконувати ультразвукове дослідження черевної порожнини (клас I, *рівень доказовості C*).

Інші діагностичні тести

За початкового оцінювання стану пацієнтів із ЛГ рекомендовано виконувати тестування для визначення легеневої функції з дифузійною здатністю легень для монооксиду вуглецю (клас I, *рівень доказовості C*). Пацієнтам із ЛАГ не рекомендовано відкриту або торакоскопичну біопсію легень (клас III, *рівень доказовості C*).

ЛЕГЕНЕВА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ І ХРОНІЧНА ТРОМБОЕМБОЛІЧНА ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ**Системна склеродермія**

Пацієнтам із системною склеродермією рекомендовано виконувати щорічне оцінювання ризику ЛАГ (клас I, *рівень доказовості B*). У дорослих пацієнтів із системною склеродермією з тривалістю захворювання понад 3 роки, форсованою життєвою ємністю легень (ФЖЄЛ) $\geq 40\%$ і дифузійною здатністю легень для монооксиду вуглецю 60% рекомендовано використовувати алгоритм DETECT для виявлення безсимптомних пацієнтів із ЛАГ (клас I, *рівень доказовості B*).

Для виключення ЛАГ у пацієнтів із системною склеродермією, у яких причина задишки лишається нез'ясованою після неінвазивного обстеження, рекомендовано виконувати катетеризацію правих відділів серця (клас I, *рівень доказовості C*).

Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія / хронічне тромбоемболічне захворювання легень (ХТЗЛ)

Пацієнтам зі стійкою або вперше виявленою задишкою, або обмеженням фізичного навантаження після тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) рекомендовано виконувати подальше діагностичне обстеження для встановлення наявності ХТЛГ / ХТЗЛ (*клас I, рівень доказовості C*).

Симптоматичних пацієнтів із дефектами перфузії легень після тримісячного курсу антикоагулянтів (невідкладна терапія ТЕЛА) рекомендовано скеровувати до спеціалізованих центрів лікування ТЕЛА / ХТЕЛГ після оцінювання результатів ехокардіографії, співвідношення мозкового натрій-уретичного пептиду та його N-кінцевого фрагменту (BNP/NT-proBNP) та/або результату кардіо-пульмонального тесту з фізичним навантаженням (*клас I, рівень доказовості C*).

Інші

Пацієнтам, які мають позитивний результат тесту на мутації, що спричиняють ЛАГ, і родичам першого ступеня пацієнтів зі спадковою ЛАГ рекомендовано консультування щодо ризику ЛАГ і щорічний скринінг (*клас I, рівень доказовості B*).

У пацієнтів, яких скеровують на трансплантацію печінки, як скринінговий тест на ЛГ рекомендовано ехокардіографію (*клас I, рівень доказовості C*).

ОЦІНЮВАННЯ ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА РИЗИКУ СМЕРТІ У ХВОРИХ НА ЛАГ

У пацієнтів із ЛАГ рекомендовано оцінювати тяжкість захворювання за допомогою панелі даних клінічного оцінювання, тестів із фізичним навантаженням, біохімічних маркерів, ехокардіографії та гемодинамічних параметрів (*клас I, рівень доказовості B*).

Метою лікування пацієнтів із ЛАГ рекомендоване досягнення та підтримання профілю низького ризику за оптимізованої медикаментозної терапії (*клас I, рівень доказовості B*).

Для стратифікації ризику під час встановлення діагнозу рекомендовано використовувати модель із трьох стратами (низький, проміжний і високий ризику), беручи до уваги всі наявні дані, зокрема параметри гемодинаміки (*клас I, рівень доказовості B*).

Під час подальшого спостереження для стратифікації ризику рекомендовано застосовувати моделі чотирьох страт (низький, проміжний–низький, проміжний–високий і високий ризику) на підставі функціонального класу за класифікацією BOOЗ (WHO-FC), результату тесту із 6-хвилинною ходьбою та співвідношення BNP/NT-proBNP із додатковими змінними, врахованими за необхідності (*клас I, рівень доказовості B*).

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАГАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ТА ОСОБЛИВИХ ОБСТАВИН**Загальні заходи**

За медикаментозної терапії пацієнтам із ЛАГ рекомендовано виконувати фізичні вправи під наглядом тренера (*клас I, рівень доказовості A*). Пацієнтам із ЛАГ рекомендовано надавати психо-соціальну підтримку (*клас I, рівень доказовості C*).

Рекомендовано виконувати імунізацію пацієнтів із ЛАГ проти вірусу SARS-CoV-2, вірусів грипу та *Streptococcus pneumoniae* (*клас I, рівень доказовості C*).

Пацієнтам із ЛАГ з ознаками недостатності правого шлуночка та затримкою рідини в організмі рекомендовано лікування діуретиками (*клас I, рівень доказовості C*).

Пацієнтам із ЛАГ, у яких тиск кисню в артеріальній крові (за результатами щонайменше двох вимірювань) становить (60 мм рт. ст.), рекомендовано застосовувати довгострокову кисневу терапію (*клас I, рівень доказовості C*).

У разі наявності у хворих на ЛАГ залізодефіцитної анемії рекомендовано виконувати корекцію статусу заліза (*клас I, рівень доказовості C*). Пацієнтам із ЛАГ не рекомендовано застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), інгібіторів рецепторів ангіотензину-неприлізину (ІРАН), інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2), β-адреноблокаторів або івабрадину, якщо цього не вимагають супутні захворювання (наприклад, високий артеріальний тиск, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність лівих відділів серця або аритмії) (*клас III, рівень доказовості C*).

Особливі обставини

Пацієнтам, які використовують кисень, або тим, у кого тиск кисню в артеріальній крові становить 60 мм рт. ст. на рівні моря, рекомендовано введення кисню під час подорожі літаком (*клас I, рівень доказовості C*).

Жінки дітородного віку

Жінки дітородного віку з ЛАГ мають отримувати консультації під час діагностування щодо ризиків і невизначеностей, пов'язаних із можливою вагітністю, зокрема рекомендації щодо її запобігання, та за потреби скеровувати їх для надання психологічної підтримки (*клас I, рівень доказовості C*).

Рекомендовано надавати жінкам дітородного віку з ЛАГ чіткі поради щодо застосування контрацепції, зважаючи на їх індивідуальні потреби, зокрема, щодо усвідомлення про наслідки неефективності контрацепції, які є значущими для перебігу ЛАГ (*клас I, рівень доказовості C*). Жінки з ЛАГ, які планують завагітніти або завагітніли, мають отримати негайну консультацію в спеціалізованому центрі лікування ЛГ для забезпечення генетичного консультування та спільного прийняття рішень; за потреби також рекомендовано надавати психологічну підтримку пацієнткам та їхнім родинам (*клас I, рівень доказовості C*). Жінкам із ЛАГ, які мають перервати вагітність, рекомендовано виконувати це в спеціалізованому центрі лікування ЛГ, де вони та їхні родини можуть отримати психологічну підтримку (*клас I, рівень доказовості C*). Оскільки результати доклінічних випробувань свідчать про тератогенний потенціал ріоцигату та антагоністів рецепторів ендотеліну, ці препарати не рекомендовано застосовувати під час вагітності (*клас III, рівень доказовості B*).

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЗИТИВНИМ РЕЗУЛЬТАТОМ ТЕСТУ НА ВАЗОРЕАКТИВНІСТЬ З ІДІОПАТИЧНОЮ, СПАДКОВОЮ АБО АСОЦІЙОВАНОЮ З МЕДИКАМЕНТАМИ ЛЕГЕНЕВОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Пацієнтам з ідіопатичною, спадковою або асоційованою з медикаментами ЛАГ у разі позитивної відповіді на гострі проби на вазореактивність рекомендовано застосовувати у високих дозах блокатори кальцієвих каналів (*клас I, рівень доказовості C*). Пацієнтам з ідіопатичною, спадковою або асоційованою з медикаментами ЛАГ, які отримували блокатори кальцієвих каналів у високих дозах, рекомендовано здійснювати ретельне спостереження з повним переоцінюванням стану (зокрема, катетеризацію правих відділів серця) після 3-4 місяців терапії (*клас I, рівень доказовості C*).

Пацієнтам з ідіопатичною, спадковою або асоційованою з медикаментами ЛАГ із I або II ФК, згідно з класифікацією ВООЗ, у разі помітного поліпшення гемодинамічних показників (сЛАТ 30 мм рт. ст. та легенево-судинним опором 4 одиниці Вуда) рекомендовано продовжувати приймати у високих дозах блокатори кальцієвих каналів (*клас I, рівень доказовості C*). Початок терапії ЛАГ рекомендовано пацієнтам, у яких залишається III або IV ФК за ВООЗ, або тим, у кого немає виразного поліпшення гемодинамічних показників після лікування блокаторами кальцієвих каналів у високих дозах (*клас I, рівень доказовості C*). Пацієнтам без тестування вазореактивності або тим, хто не відповів на лікування (якщо тільки вони не призначені за іншими показаннями, наприклад за хвороби Рейно) не рекомендовано блокатори кальцієвих каналів (*клас III, рівень доказовості C*).

ПОЧАТКОВА КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ПЕРОРАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІДІОПАТИЧНОЇ, СПАДКОВОЇ АБО ПОВ'ЯЗАНОЇ З ПРИЙМАННЯМ МЕДИКАМЕНТІВ ЛАГ БЕЗ СУПУТНІХ СЕРЦЕВО-ЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Пацієнтам з ідіопатичною, спадковою або пов'язаною з прийманням медикаментів ЛАГ без супутніх серцево-легеневих захворювань рекомендовано початкову комбіновану терапію амбрізентаном і тадалафілом або мацитентаном і тадалафілом (*клас I, рівень доказовості B*). Як засоби початкової комбінованої терапії не рекомендовано мацитентан, тадалафіл і селексипаг (*клас III, рівень доказовості B*).

Комбінована кінцева точка захворюваності / смертності як основний показник результату

Для зниження ризику захворюваності / смертності рекомендовано додавати мацитентан до інгібіторів фосфодіестерази-5 або пероральних / інгаляційних аналогів простагліну (*клас I, рівень доказовості B*).

Для зниження ризику захворюваності / смертності рекомендовано додавати селексипаг до антагоністів рецепторів ендотеліну (бозентан, амбризентан) та/або інгібітори фосфодіестерази-5 (клас I, рівень доказовості B).

Для зниження ризику захворюваності / смертності рекомендовано додавати трепростиніл для перорального приймання до монотерапії антагоністами рецепторів ендотеліну або інгібітори фосфодіестерази-5 / ріоцигуатом (клас I, рівень доказовості B). Для зниження ризику захворюваності / смертності не рекомендовано додавати бозентан до силденафілу (клас III, рівень доказовості B).

Зміна результатів тесту із 6-хвилинною ходьбою як основним критерієм ефективності

Для поліпшення фізичної працездатності рекомендовано додавати силденафіл до епопростенолу (клас I, рівень доказовості B).

Безпека комбінованої терапії як основного критерію ефективності

Не рекомендовано поєднувати ріоцигуат та інгібітори фосфодіестерази-5 (клас III, рівень доказовості B).

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЛАГ

Під час ведення пацієнтів із правобічною серцевою недостатністю у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) рекомендовано залучати лікарів із належним досвідом, чинити вплив на причинні фактори та застосовувати підтримувальні заходи, зокрема призначення іно트로пних та вазопресорних засобів, інфузійну терапію та медикаментозне лікування ЛАГ (клас I, рівень доказовості C).

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ЛЕГЕНЬ

Зокрема, для встановлення доцільності трансплантації легень рекомендовано скеровувати потенційних кандидатів, якщо вони мають неадекватну відповідь на пероральну комбіновану терапію, про що свідчить проміжний–високий або високий ризик або показник ризику за Реєстром для оцінювання раннього та довгострокового лікування ЛАГ (REVEAL) становить >7 балів (клас I, рівень доказовості C).

Рекомендовано вносити до списку пацієнтів, які потребують трансплантації легень, осіб із високим ризиком смерті або з балом ризику за REVEAL ≥ 10 , попри отримання оптимізованої медикаментозної терапії, що залучає підшкірне / внутрішньовенне введення аналогів простагліну (клас I, рівень доказовості C).

ЛАГ, АСОЦІЙОВАНА З МЕДИКАМЕНТАМИ АБО ТОКСИНАМИ

Рекомендовано діагностувати ЛАГ, асоційовану з прийманням ліків або впливом токсинів, у пацієнтів, які мали відповідний вплив і в яких інші причини розвитку ЛГ були виключені (клас I, рівень доказовості C).

Пацієнтам із підозрою на ЛАГ, асоційовану з ліками або токсинами, рекомендовано негайно припинити приймання причинного агента, коли це можливо (клас I, рівень доказовості C).

ЛАГ, АСОЦІЙОВАНА ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Пацієнтам із ЛАГ, асоційованою із захворюванням сполучної тканини, рекомендовано лікування основного захворювання відповідно до поточних рекомендацій (клас I, рівень доказовості A).

Пацієнтам із ЛАГ, асоційованою із захворюванням сполучної тканини, рекомендовано той самий алгоритм лікування, що й для пацієнтів із іЛАГ (клас I, рівень доказовості C).

ЛАГ, АСОЦІЙОВАНА З ІНФЕКЦІЄЮ ВІРУСУ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

Пацієнтам із ЛАГ, пов'язаною з ВІЛ-інфекцією, рекомендовано антиретровірусну терапію відповідно до чинних рекомендацій (клас I, рівень доказовості A).

ЛАГ, АСОЦІЙОВАНА З ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Проведення ехокардіографії рекомендовано пацієнтам із захворюваннями печінки або портальною гіпертензією із симптомами, що вказують на ЛГ, а також як інструмент скринінгу для осіб, стан яких

оцінюють для проведення трансплантації печінки або трансюгулярного портосистемного шунтування (клас I, рівень доказовості C).

Пацієнтів із ЛАГ, асоційованою з портальною гіпертензією, рекомендовано скеровувати до центрів, які мають досвід лікування обох станів (клас I, рівень доказовості C).

Ліки, схвалені для застосування при ЛАГ, не рекомендовані пацієнтам із портальною гіпертензією та неклаسیфікованою ЛГ (тобто підвищеним сЛАТ, високим серцевим викидом та нормальним легенево-судинним опором) (клас III, рівень доказовості C).

ЗАКРИТТЯ ШУНТА У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СПІВВІДНОШЕННЯМ ЛЕГЕНЕВОГО КРОВОТОКУ ДО СИСТЕМНОГО >1,5:1 НА ОСНОВІ РОЗРАХОВАНОГО ЛЕГЕНЕВО-СУДИННОГО ОПОРУ

Пацієнтам із дефектом міжпередсердної перегородки (ДМПП), дефектом міжшлуночкової перегородки (ДМШП) або незарощенням артеріальної протоки і легенево-судинним опором <3 одиниць Вуда рекомендовано закриття шунта (клас I, рівень доказовості C).

Пацієнтам із ДМПП та легенево-судинним опором >5 одиниць Вуда, попри лікування ЛАГ, закриття шунта не рекомендовано (клас III, рівень доказовості C).

ЛАГ, ПОВ'ЯЗАНА З УРОДЖЕНОЮ ВАДОЮ СЕРЦЯ У ДОРΟΣЛИХ

Оцінка ризику

Для пацієнтів зі стійкою ЛАГ після закриття дефекту рекомендовано оцінювання ризику (клас I, рівень доказовості C).

Лікування

Симптомним пацієнтам із синдромом Ейзенменгера для підвищення фізичної здатності рекомендовано бозентан (клас I, рівень доказовості B).

Жінкам із синдромом Ейзенменгера не рекомендовано вагітніти (клас III, рівень доказовості C).

Рутинне застосування флеботомії для зниження підвищеного гематокриту не рекомендовано пацієнтам із синдромом Ейзенменгера (клас III, рівень доказовості C).

ЛАГ З ОЗНАКАМИ УРАЖЕННЯ ВЕН / КАПІЛЯРІВ

Для діагностування ЛАГ з ознаками венозного та/або капілярного ураження рекомендовано поєднувати клінічні та рентгенологічні результати, дослідження газового складу артеріальної крові, легеневої функціональної проби та генетичні тестування (клас I, рівень доказовості A).

Для підтвердження діагнозу спадкової венооклюзійної хвороби легень / легеневого капілярного гемангіоматозу рекомендовано виконувати ідентифікацію двоалельних мутацій гена EIF2AK4 (клас I, рівень доказовості A).

Скерування відповідних пацієнтів зі спадковою венооклюзійною хворобою легень / легеним капілярним гемангіоматозом до центру трансплантації для обстеження рекомендовано одразу після встановлення діагнозу (клас I, рівень доказовості C).

Для підтвердження діагнозу спадкової венооклюзійної хвороби легень / легеневого капілярного гемангіоматозу не рекомендовано виконувати біопсію легень (клас III, рівень доказовості C).

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Діти

Рекомендовано виконувати діагностичне обстеження, зокрема катетеризацію правих відділів серця та гострий вазореактивний тест, і лікувати дітей із ЛГ у центрах, які мають відповідну спеціалізацію (клас I, рівень доказовості C).

Комплексне обстеження дітей із ЛГ рекомендовано здійснювати для підтвердження діагнозу та специфічної етіології (подібно до обстеження дорослих, але зважаючи на вік) (клас I, рівень C).

Для підтвердження діагнозу ЛГ рекомендовано виконувати катетеризацію правих відділів серця, бажано до початку будь-якої терапії ЛАГ (клас I, рівень доказовості C). Дітям із іЛАГ/сПАГ рекомендовано виконувати гостре вазореактивне тестування для виявлення тих, кому може бути корисна терапія блокаторами кальцієвих каналів (клас I, рівень доказовості C).

Аналогічно рекомендовано визначати позитивну відповідь на гострий вазореактивний тест у дітей і дорослих через зниження сЛАТ ≥ 10 мм рт. ст. до досягнення абсолютного значення сЛАТ ≤ 40 мм рт. ст., із підвищеним або незмінним серцевим викидом (клас I, рівень доказовості C).

Для дітей із ЛАГ рекомендовано застосовувати терапевтичну стратегію, ґрунтовану на стратифікації ризику та відповіді на лікування, екстрапольовану зі стратегії у дорослих, але адаптовану до віку (клас I, рівень доказовості C).

У дітей із ЛАГ рекомендовано контролювати відповідь на лікування через послідовне встановлення панелі даних, отриманих при клінічному оцінюванні, проведенні ехокардіографії, визначенні біохімічних маркерів і застосуванні тестів на переносимість фізичного навантаження (клас I, рівень доказовості C).

Немовлята

Немовлят із бронхолегеневою дисплазією рекомендовано виконувати скринінг на ЛГ (клас I, рівень доказовості B).

Немовлятам із бронхолегеневою дисплазією та ЛГ (або з ризиком їх виникнення) перед початком терапії ЛАГ рекомендовано здійснити лікування захворювань легень, зокрема гіпоксії, аспірації та структурних захворювань дихальних шляхів, та оптимізувати респіраторну підтримку (клас I, рівень доказовості B).

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ, ПОВ'ЯЗАНА З ПАТОЛОГІЄЮ ЛІВИХ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ

Пацієнтам із патологією лівих відділів серця рекомендовано оптимізувати лікування основного захворювання плануванням обстеження для виявлення підозрюваної ЛГ (клас I, рівень доказовості A).

За підозри на ЛГ у пацієнтів із патологією лівих відділів серця рекомендовано виконувати катетеризацію правих відділів серця, якщо це допомагає прийняти рішення щодо лікування (клас I, рівень доказовості C).

Перед хірургічним або інтервенційним відновленням клапана пацієнтам із тяжкою тристулковою регургітацією з/без патології лівих відділів серця рекомендовано виконувати катетеризацію правих відділів серця (клас I, рівень доказовості C).

Пацієнтів із патологією лівих відділів серця та підозрою на ЛГ з ознаками тяжкого прекапілярного компонента та/або маркерами дисфункції правого шлуночка рекомендовано скеровувати до центрів лікування ЛГ для повного діагностичного обстеження (клас I, рівень доказовості C).

Зокрема, для пацієнтів із патологією лівих відділів серця та комбінованою пост- і прекапілярною ЛГ із тяжким прекапілярним компонентом (наприклад, легенево-судинний опір $>0,5$ одиниць Вуда) рекомендовано виконувати індивідуалізований підхід до лікування (клас I, рівень доказовості C).

Рекомендовано виконувати ретельний моніторинг стану пацієнтів із ЛГ та декількома чинниками ризику патології лівих відділів серця, які мають нормальний тиск заклинювання в легеневій артерії у спокої, але аномальну реакцію на фізичне навантаження або провокаційну дозу інфузійного розчину, якщо вони отримують препарати для лікування ЛАГ (клас I, рівень доказовості C).

Ліки, схвалені для лікування ЛАГ, не рекомендовані пацієнтам із ЛГ, асоційованою з патологією лівих відділів серця (клас III, рівень доказовості A).

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ, ПОВ'ЯЗАНА ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА/АБО ГІПОКСІЄЮ

За підозри на ЛГ у пацієнтів із захворюванням легень рекомендовано виконати ехокардіографію та інтерпретувати результати в поєднанні з даними дослідження газового складу артеріальної крові, легеневою функціональною пробою, зокрема дифузійну здатність легень для монооксиду вуглецю, та КТ (клас I, рівень доказовості C).

Пацієнтам із захворюванням легень і підозрою на ЛГ рекомендовано оптимізувати лікування основного захворювання легень і, за показаннями, гіпоксемії, розладів дихання уві сні та/або альвелярної гіповентиляції (клас I, рівень доказовості C).

Якщо у пацієнта із захворюванням легень є підозра на тяжку ЛГ або якщо немає впевненості щодо призначення терапії ЛГ, рекомендовано скерувати його до центру лікування ЛГ (клас I, рівень доказовості C).

Для пацієнтів із захворюваннями легень і тяжкою ЛГ рекомендовано здійснювати індивідуалізований підхід до лікування (*клас I, рівень доказовості C*).

Рекомендовано скеровувати відповідних пацієнтів із захворюваннями легень і ЛГ для оцінювання можливості трансплантації легень (*клас I, рівень доказовості C*).

Пацієнтам із захворюваннями легень і підозрою на ЛГ рекомендовано виконувати катетеризацію правих відділів серця, якщо очікується, що її результати допоможуть прийняти рішення щодо лікування (*клас I, рівень доказовості C*).

Не рекомендовано застосування амбрізентану пацієнтам із ЛГ, пов'язаною з ідіопатичним фіброзом легень (*клас III, рівень доказовості B*).

Пацієнтам із ЛГ, пов'язаною з ідіопатичною інтерстиціальною пневмонією, не рекомендовано застосування ріоцигату (*клас III, рівень доказовості B*).

Не рекомендовано застосування препаратів для лікування ЛАГ пацієнтам із захворюваннями легень і нетяжкою ЛГ (*клас III, рівень доказовості C*).

ХРОНІЧНА ТРОМБОЕМБОЛІЧНА ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ / ХРОНІЧНЕ ТРОМБОЕМБОЛІЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ БЕЗ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія

Усім пацієнтам із ХТЕЛГ рекомендовано позитивне приймання антикоагулянтів у терапевтичних дозах (*клас I, рівень доказовості C*).

Пацієнтам із ХТЛГ рекомендовано виконувати тестування на антифосфоліпідний синдром (*клас I, рівень доказовості C*).

Пацієнтам із ХТЛГ та антифосфоліпідним синдромом рекомендовано застосовувати антикоагулянтну терапію антагоністами вітаміну К (*клас I, рівень доказовості C*).

Рекомендовано, щоб команда фахівців із лікування ХТЕЛГ обстежувала всіх пацієнтів із ХТЕЛГ для оцінювання мультимодального підходу до терапії (*клас I, рівень доказовості C*).

Легеневу ендартеректомію рекомендовано як лікування вибору для пацієнтів із ХТЕЛГ та фіброзною обструкцією легеневих артерій, яку можна усунути у хірургічний спосіб (*клас I, рівень доказовості B*).

Балонну ангіопластику легеневої артерії рекомендовано пацієнтам, які неоперабельні або мають залишкову ЛГ після легеневої ендартеректомії та дистальні обструкції, які можна усунути в такий спосіб (*клас I, рівень доказовості B*).

Ріоцигуат рекомендовано симптомним пацієнтам із неоперабельною ХТЕЛГ або персистуючою / рецидивною ЛГ після легеневої ендартеректомії (*клас I, рівень доказовості B*).

Рекомендовано тривале спостереження пацієнтів після легеневої ендартеректомії та балонної ангіопластики легеневої артерії, а також хворих на ХТЕЛГ, яким призначено медикаментозну терапію (*клас I, рівень доказовості C*).

ЦЕНТРИ ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Рекомендовано, щоб у центрах лікування ЛГ надавали допомогу мультидисциплінарні команди (кардіолог, пневмолог, ревматолог, медсестра, рентгенолог, психологічна та соціальна підтримка, відповідна експертиза на вимогу) (*клас I, рівень доказовості C*).

Рекомендовано, щоб центри лікування ЛГ мали прямі зв'язки та схеми швидкого скерування до інших установ, що здійснюють генетичне консультування, легеневу ендартеректомію / балонну ангіопластику легеневої артерії, трансплантацію легень, лікування вроджених вад серця у дорослих пацієнтів (*клас I, рівень доказовості C*).

Рекомендовано, щоб центри лікування ЛГ здійснювали реєстр пацієнтів (*клас I, рівень доказовості C*). Рекомендовано, щоб центри лікування ЛГ співпрацювали з асоціаціями пацієнтів (*клас I, рівень доказовості C*).

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Практичні аспекти подальшого спостереження за пацієнтами після гострого епізоду тромбоемболії легеневої артерії

Європейське товариство кардіологів (ESC) розробило позиційний документ, схвалений Європейським респіраторним товариством (ERS), що містить практичні рекомендації з оптимального подальшого спостереження за пацієнтами, які перенесли гостру тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). У документі, що є доповненням до офіційної настанови ESC/ERS 2019 р. щодо діагностики та лікування гострої ТЕЛА, запропонований цілеспрямований підхід, який враховує весь спектр серйозних побічних явищ, із якими можуть стикнутися особи із гострою ТЕЛА у коротко- і довгостроковій перспективі, а також висвітлено основні аспекти консультування хворих й узагальнено найкращі фактичні докази зі згаданої тематики.

Рекомендації ESC/ERS (2019) містять положення щодо оптимального ведення пацієнтів із гострою ТЕЛА, зокрема з діагностичними алгоритмами, стратифікацією ризику, тактикою початкового та розширеного лікування, а також стратегією подальшого спостереження (Konstantinides et al., 2019).

Власне, у них зазначено деякі важливі аспекти терапії та загального догляду за хворими після гострої ТЕЛА, але їх детальне обговорення вийшло за межі розробленої настанови. Тож ці питання було розглянуто у позиційному документі та включали такі, як:

1. Контроль ризику кровотечі.
2. Скринінг на рак і тромбофілію.
3. Терапія ТЕЛА у жінок.
4. Виявлення та лікування постлегеневої емболії (ПЛЕ).
5. Спостереження за потенційним розвитком хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ) як частини рутинної практики.
6. Скринінг і контроль чинників ризику патологій судин.
7. Спосіб життя, заняття спортом і подорожування.

Резюме основних положень позиційного документа наведено на рисунку.

КОНТРОЛЬ РИЗИКУ КРОВОТЕЧІ

Від самого початку лікування антикоагулянтами пацієнти із гострою ТЕЛА мають підвищений ризик виникнення кровотечі (Klok, Huisman, 2020). Тому важливо контролювати ймовірність кровотечі протягом усього курсу терапії. Насамперед під час встановлення діагнозу слід виключити абсолютні протипоказання для застосування антикоагулянтів, визначити оптимальну тактику лікування та уникати впровадження непотрібних втручань. Альтернативні стратегії терапії для пацієнтів із ТЕЛА, які мають абсолютні протипоказання для призначення антикоагулянтів, включають переливання тромбоцитів (повторне) при «критичній» тромбоцитопенії з метою підтримання їх кількості $>30-50 \times 10^9/\text{л}$ або ж в окремих випадках – використання знімного қава-фільтра (Konstantinides et al., 2019).

Необхідно вживати відповідних заходів для забезпечення дотримання режиму терапії та оптимального дозування препаратів, уникаючи при цьому медикаментозних взаємодій. Перед випискою з лікарні доцільно обстежити пацієнтів із приводу чинників ризику кровотечі та, якщо вони є модифікованими, виконати їх корекцію.

Наявні наразі докази підтверджують користь застосування інструменту для оцінки ризику кровотечі Американського коледжу пульмонологів (ACCP) або VTE-BLEED для виявлення пацієнтів із найнижчим ризиком геморагічних ускладнень, у котрих тривале лікування антикоагулянтами, ймовірно, є безпечним

(Kearon et al., 2016; Klok et al., 2016). Однак бракує доказів на підтвердження необхідності уникати тривалої антикоагулянтної терапії у хворих із високим ризиком кровотечі на основі будь-якої з цих методик стратифікації ризику (Klok and Huisman, 2020). Натомість це слід обговорити з пацієнтом і включити до процесу спільного прийняття рішень щодо продовження або припинення приймання антикоагулянтів.

Крім того, у позиційному документі запропоновано зменшити дозу апіксабану або ривароксабану для пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі, в яких дійшли згоди продовжувати лікування. Зокрема, у рекомендаціях ESC (2016) зазначено про необхідність розглянути зниження дози апіксабану чи ривароксабану для подальшої терапії антикоагулянтами після перших шести місяців.

Найважливішими потенційно модифікованими чинниками ризику є:

- ниркова недостатність;
- захворювання печінки;

При встановленні діагнозу ТЕЛА	Упродовж перших тижнів	Через три місяці	Під час подальшого спостереження
Контроль ризику кровотечі Виключити абсолютні протипоказання для застосування антикоагулянтів, визначити оптимальну стратегію антикоагулянтної терапії, уникати впровадження непотрібних втручань	Лікування ТЕЛА у жінок Оцінити наявність АМК та призначити терапію	Контроль ризику кровотечі Оцінити ризик кровотечі в усіх пацієнтів, які є кандидатами для призначення довгострокової антикоагулянтної терапії та визначити її оптимальну тривалість за валідованою схемою прогнозування	Лікування ТЕЛА у жінок Проконсультувати жінок із ТЕЛА, асоційованою з гормональною контрацепцією, які припиняють антикоагулянтну терапію, для отримання тромбoproфілактики в перед- та післяпологовому періодах у разі вагітності
Скринінг на рак Провести обмежений скринінг на рак у пацієнтів із неспровокованою ТЕЛА: збір анамнезу, фізикальний огляд та основні лабораторні дослідження	Генетична та набута тромбофілія Розглянути можливість проведення скринінгу на АФС у хворих на неспровоковану ТЕЛА, зокрема у разі попереднього тромбозу артерій або дрібних судин, ускладнень вагітності, аутоімунних захворювань або у віці <50 років	Лікування ТЕЛА у жінок Розглянути можливість запровадження лікування обмеженої тривалості в осіб із ТЕЛА, пов'язаною з гормональною контрацепцією, після припинення її застосування	Контроль ризику кровотечі Проводити регулярну повторну оцінку ризику кровотечі за допомогою валідованих інструментів прогнозування та вживати відповідних заходів у разі появи нових модифікованих факторів ризику або різкої зміни ступеня ризику кровотечі. Забезпечити належну прихильність до лікування
Лікування ТЕЛА у жінок Під час лікування антикоагулянтами можна продовжувати приймання гормональних контрацептивів, щоб запобігти небажаній вагітності та знизити ризик АМК	Генетична та набута тромбофілія Не проводити рутинний скринінг на генетичну тромбофілію	Постлегенева емболія Виконувати кардіопульмональний навантажувальний тест у пацієнтів із ПЛЕ. Виключити ХТЕЛГ у всіх хворих на ТЕЛА зі стійкими симптомами задишки або правшлуночної серцевої недостатності	Спосіб життя, спорт, подорожування Рекомендувати пацієнтам із ТЕЛА, які припинили лікування, використовувати компресійні панчохи або антикоагулянти у профілактичних дозах під час тривалих авіаперельотів (>4 год)
Спосіб життя, спорт, подорожування Заохочувати поетапне відновлення регулярних занять спортом після виписки з лікарні. Радити слідкувати за статевим життям та у разі наявності проблем звернутися до фахівця	Контроль ризику кровотечі Забезпечити прихильність до терапії та уникати фармакологічних взаємодій. Виконувати скринінг для виявлення модифікованих факторів ризику кровотечі	Постлегенева емболія Розглянути надання психологічної підтримки для пацієнтів із неповним функціональним відновленням через тривогу або депресію	Спосіб життя, спорт, подорожування Надавати підтримку пацієнтам із ТЕЛА щодо дотримання здорового способу життя, включно із належною фізичною активністю
Спосіб життя, спорт, подорожування Переконатися у повному відновленні правового шлуночка, перш ніж продовжити інтенсивні фізичні навантаження та/або авіаперельоти незабаром після встановлення діагнозу ТЕЛА	Спосіб життя, спорт, подорожування Надавати підтримку пацієнтам із ТЕЛА щодо дотримання здорового способу життя, включно із належною фізичною активністю та відмовою від куріння	Фактори СС-ризiku Застосовувати валідовані калькулятори ризику для систематичної оцінки СС-ризiku, особливо у разі наявності неспровокованої ТЕЛА та/або ожиріння	Фактори СС-ризiku Розглянути обмежений період паралельного застосування антитромбоцитарної/антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ТЕЛА та гострим ССЗ. Після припинення приймання антиагрегантів продовжити лікування пероральними антикоагулянтами у повній дозі

Рисунок. Резюме основних положень позиційного документа

- тромбоцитопенія;
- анемія;
- артеріальна гіпертензія;
- застосування антитромбоцитарних або нестероїдних протизапальних препаратів.

Після перших 3-6 місяців оцінка ризику кровотечі у довгостроковій перспективі стає актуальною для пацієнтів із високим ризиком повторної венозної тромбоемболії (ВТЕ), для яких розглядається безстрокове лікування. Під час тривалого приймання антикоагулянтів необхідно регулярно перевіряти (наприклад, один раз на рік за низького геморагічного ризику та кожні 3 або 6 місяців – за високого) переносимість препаратів, фармакологічні взаємодії, артеріальний тиск, функцію нирок і прихильність до лікування, щоб оптимізувати його ефективність та безпеку. Крім того, слід усунути модифіковані чинники ризику кровотечі й оцінити доцільність продовження антикоагулянтної терапії на основі експертного судження та побажань пацієнта. Різка зміна ступеня ризику кровотечі може бути підставою для (тимчасового) припинення лікування (Konstantinides et al., 2019).

СКРИНІНГ НА РАК

Загальна частота нових встановлених діагнозів раку в шість разів вища у пацієнтів із ВТЕ, ніж у контрольній групі хворих відповідних статі та віку (van Es et al., 2017). Абсолютний ризик найвищий протягом перших місяців після діагностування ВТЕ у хворих на неспровоковану ВТЕ та осіб після 50 років. Річна захворюваність на онкопатологію становить 1% у пацієнтів із спровокованою ВТЕ порівняно з 5% – із неспровокованою, причому показник поступово знижується до ступеня ризику в загальній популяції протягом двох років (Marks and Engels, 2014; Sorensen et al., 1998).

З огляду на ці факти, автори позиційного документа пропонують проводити обмежений скринінг на рак у пацієнтів із неспровокованою ВТЕ для виявлення хвороби на ранній стадії. Скринінг має містити такі кроки, як:

1. Ретельний збір анамнезу.
2. Фізикальний огляд.
3. Основні лабораторні дослідження, як-от загальний аналіз крові, визначення рівня кальцію та функціональні тести печінки.
4. Візуалізація легень, якщо для діагностики ТЕЛА не було проведено комп'ютерно-томографічну ангіографію легень.
5. Тестування з урахуванням вікових та гендерних особливостей, наприклад мамографію, мазок із шийки матки й визначення специфічного антигена простати, слід проводити відповідно до національних рекомендацій та локальної практики.

Під час подальшого спостереження після перенесеної гострої ТЕЛА поріг підозри щодо онкозахворювання повинен бути низьким у пацієнтів із відносно нещодавно вилікуваним раком в анамнезі (наприклад, протягом п'яти років, оскільки ВТЕ може бути ознакою рецидиву раку), раннім прогресуванням / повторним ВТЕ незважаючи на приймання антикоагулянтів, а також кровотечею, пов'язаною з антикоагулянтною терапією, незабаром після її початку (особливо шлунково-кишковою кровотечею або гематурією) (Eikelboom et al., 2019).

Якщо під час лікування ТЕЛА виявлено рак, вибір і дозування антикоагулянту, а також тривалість лікування мають бути відповідним чином відкореговані (Luman et al., 2021). Хоча (широкий) скринінг на рак приводить до більш раннього встановлення діагнозу раку, доказів того, що таке обстеження знижує захворюваність або смертність від онкопатології, бракує (Robertson et al., 2018).

СПАДКОВА ТА НАБУТА ТРОМБОФІЛІЯ

Спадкова тромбофілія зустрічається у <30% пацієнтів із ВТЕ. Однак скринінг на спадкову тромбофілію слід проводити лише в тому випадку, якщо очікується, що результати тестування можуть мати вплив на:

- ведення пацієнта з точки зору типу, дозування або тривалості застосування антикоагулянтів *або*
- консультування щодо оральної контрацепції чи профілактичних заходів під час вагітності для родичів першого ступеня споріднення (Konstantinides et al., 2019).

Зокрема, наявність спадкової тромбофілії не повинна впливати на вибір класу антикоагулянтів або інтенсивності лікування (Elsebaie et al., 2019).

Примітним є той факт, що у молодших пацієнтів без ідентифікованих потужних чинників ризику рецидиву ВТЕ та виразного сімейного анамнезу ВТЕ, в яких розглядається ймовірність припинення терапії антикоагулянтами, відсутність спадкової тромбофілії може підтримати таке рішення. Серед членів комісії 7 із 16 осіб вважають за доцільне використовувати результати тестування на генетичну тромбофілію під час прийняття клінічних рішень для хворих молодшого віку (<50 років) із неспровокованою ТЕЛА, якщо згідно з валідованими методиками оцінювання ризику передбачено низьку ймовірність рецидиву. На їхню думку, наявність спадкової тромбофілії за цих обставин може слугувати основою для прийняття рішення на користь безстрокового лікування антикоагулянтами. Решта 9 членів комісії зауважили, що доказів для підтвердження цієї практики бракує.

Поширеність антифосфоліпідного синдрому (АФС) може досягати 9% у хворих із першою неспровокованою ВТЕ (Miranda et al., 2020). На даний час призначення прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) особам із гострою ТЕЛА та АФС, особливо за наявності подвійної або потрійної позитивності антифосфоліпідних антитіл, не рекомендоване (Pengo et al., 2018; Ordi-Ros et al., 2019).

Тому комісія пропонує обмежити скринінг на АФС у разі неспровокованої ТЕЛА з ознаками або супутніми станами, які можуть викликати підозру на АФС. Зокрема, 12 із 16 членів комісії вказують на необхідність перевіряти пацієнток із неспровокованою ТЕЛА на АФС (лише) у разі попередніх епізодів тромбозу артерій, дрібних судин або незвичайних локалізацій, ускладнень вагітності, таких як повторний викидень або преєклампсія/еклампсія, автоімунні захворювання, молодший вік (<50 років), або за не пояснюваного збільшення активованого часткового тромбопластинового часу до лікування. Комісія пропонує уникати тестування на АФС протягом перших 4-6 тижнів після встановлення діагнозу ТЕЛА через високу можливість отримання як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів (Devteese et al., 2020).

Для інтерпретації типу й титру антифосфоліпідних антитіл комісія посилається на заяву Міжнародного товариства із тромбозу та гемостазу (ISTH), оскільки не мала на меті детально розглядати питання лабораторних досліджень. Всі члени комісії погоджуються, що у заяві ISTH встановлено стандарти щодо цього конкретного пункту (Devteese et al., 2018).

Крім того, автори позиційного документа пропонують обговорити можливість переведення пацієнток із підтвердженим АФС, які вже приймають ПОАК та не мають повторних тромбоемболічних ускладнень, на антагоніст вітаміну К (АВК). Попередні дані довгострокового дослідження ІІІ фази свідчать про те, що перехід із ПОАК на АВК може також бути корисним протягом двох років після встановлення діагнозу ВТЕ (Pengo et al., 2021).

ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ЖІНОК

Під час лікування антикоагулянтами можна продовжувати приймати гормональні контрацептиви, щоб запобігти небажаній вагітності та знизити ризик аномальної маткової кровотечі (АМК) (Klok and Barco, 2019). Згідно з поточними даними, ймовірність рецидиву ВТЕ у жінок, які отримують комбіновані гормональні або чисто прогестинові контрацептиви під час антикоагулянтної терапії при гострій ТЕЛА, не зростає (Huisman et al., 2018; Scheres et al., 2018).

Для хворих на ТЕЛА, що мають пов'язану із застосуванням антикоагулянтів АМК, терапевтичні варіанти уміщують:

1. Відмову від ПОАК на один день (наприклад, якщо кровотеча дуже сильна в певний день циклу), зміну дози або типу антикоагулянту, як-от перехід із перорального інгібітора Ха-фактора на прямий інгібітор тромбіну.
2. Початок гормональної терапії.
3. Додаткове застосування транексамової кислоти.
4. Застосування місцевих інтервенційних стратегій (зокрема внутрішньоматкових засобів) з обговоренням на міждисциплінарному рівні за потреби (Samuelson Bannow, 2020).

Важливо зауважити, що гормональна терапія підвищує ризик рецидиву ВТЕ після припинення лікування антикоагулянтами. Наявні дані свідчать про те, що ймовірність повторного ВТЕ після відміни гормональної контрацепції (що може бути пов'язано з вищим ризиком ВТЕ, переважно на тлі приймання комбінованих гормональних контрацептивів) та антикоагулянтної терапії є меншою після асоційованої з гормональною контрацепцією ВТЕ, ніж неспровокованої ВТЕ. Тому в цієї когорти хворих після припинення застосування гормональних контрацептивів комісія наголошує на необхідності використання

обмеженої, а не безстрокової антикоагулянтної терапії, особливо якщо ймовірність кровотечі висока та/або відсутні чинники ризику повторної ВТЕ (Rodger et al., 2017; Kiconco et al., 2017).

На додаток, автори позиційного документа вважають, що вагітні жінки із попередньою ВТЕ, пов'язаною з використанням гормональних контрацептивів, які не отримують довготривалого лікування антикоагулянтами, мають приймати антикоагулянти у профілактичних або середніх дозах у перед- та післяпологовому періодах до отримання результатів великого багатовісностного рандомізованого дослідження (NCT0182867).

ПОСТЛЕГЕНЕВА ЕМБОЛІЯ

ПЛЕ визначається як вперше виникла або прогресувальна задишка, непереносимість фізичних навантажень та/або порушення функціонального чи психічного статусу через принаймні три місяці адекватної антикоагулянтної терапії після гострої ТЕЛА, що не можна пояснити іншими (раніше наявними) супутніми захворюваннями (Klok et al., 2014; Boon et al., 2021). Повідомляється про виявлення ПЛЕ у 40-60% тих, хто переніс ТЕЛА.

За даними M. Delcroix et al. (2021), неповне розсмоктування тромбу відбувалося у 25-50% пацієнтів після гострого епізоду ТЕЛА, незважаючи на лікування антикоагулянтами, але в більшості випадків не мало клінічного значення. В іншому дослідженні було показано, що приблизно у 40% осіб, які перенесли ТЕЛА, спостерігалось стійке порушення перфузії, хоча лише у незначній частці з них в кінцевому підсумку діагностували ХТЕЛГ як найтяжчий клінічний прояв ПЛЕ (Gerges et al., 2020).

Поширеність ХТЕЛГ серед тих, хто переніс ТЕЛА, становить 2-3%, а у разі ТЕЛА зі стійкою задишкою – 5-8%. Проте не зрозуміло, чи ХТЕЛГ розвивається як наслідок гострої ТЕЛА, чи проявляється як гостра ТЕЛА (Ende-Verhaar et al., 2019; Guerin et al., 2014). Тому в поточних настановах не рекомендоване рутинне спостереження за безсимптомними пацієнтами із ТЕЛА за допомогою методів візуалізації, але запропоновано оцінити результати візуалізації індексної події для діагностики гострої ТЕЛА на наявність ознак ХТЕЛГ (Delcroix et al., 2021).

На сьогодні очевидно, що більшість осіб із діагнозом ХТЕЛГ походять із когорти пацієнтів, які перенесли гострий епізод ТЕЛА. Ось чому діагностична оцінка ХТЕЛГ є однією з найважливіших тем у лікуванні хворих на ТЕЛА. Слід уникати затримань у діагностиці, особливо при підозрі на наявність ХТЕЛГ, оскільки вона пов'язана з несприятливими клінічними результатами. Застосування спеціальної програми скринінгу на ХТЕЛГ дозволяє діагностувати більшість пацієнтів із ХТЕЛГ протягом чотирьох місяців після встановлення діагнозу ТЕЛА (Boon et al., 2021). Ехокардіографія є методом діагностики першого вибору в осіб із підозрою на ХТЕЛГ (Konstantinides et al., 2019).

Однак результати тестування можуть бути непереконливими або ж навіть без будь-яких відхилень від норми, особливо на початковій стадії ХТЕЛГ. Тому всіх пацієнтів із підозрою на ХТЕЛГ після підтвердження персистенції хронічної обструкції легених судин, переважно шляхом вентиляційно-перфузійного сканування, необхідно направити на обстеження до спеціалізованого медичного центру для забезпечення належного виключення ХТЕЛГ та оптимального лікування, як-от легенева ендартеректомія або балонна ангіопластика легень.

У пацієнтів із ПЛЕ кардіопульмональний навантажувальний тест може бути дуже корисним за умови, що його виконує лікар із досвідом інтерпретації результатів. Таке тестування дозволяє виявити зміни в серцево-судинній, легеневій і скелетно-м'язовій системах, які викликають відповідні симптоми (Radtko et al., 2019).

Зокрема, залежно від отриманих результатів, можуть бути діагностовані інші супутні захворювання (серцево-легеневі) та призначено належну терапію.

Наявність функціональних обмежень і хронічної задишки в ідеалі слід оцінювати стандартизованим способом за допомогою валідованих (за повідомленнями пацієнтів) показників згідно зі шкалою функціонального статусу після ВТЕ (PVFS) (Konstantinides et al., 2019; Boon et al., 2020).

На підставі наявних даних кожного хворого на ПЛЕ варто ретельно обстежити, особливо якщо обмеження фізичних навантажень є основною ознакою ПЛЕ. Індивідуальні рішення щодо лікування клініцист має приймати на основі симптомів та результатів кардіопульмонального навантажувального тесту. Вони можуть охоплювати серцево-легеневу реабілітацію, зокрема, якщо не виявлено інших коморбідних патологій, які піддаються терапії. Консультування пацієнтів щодо ведення здорового способу життя знижує ризик розвитку даного синдрому та поліпшує серцево-судинний (СС) прогноз.

ЧИННИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ

Дані популяційних та когортних досліджень свідчать про зростання частоти розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 2-3 рази в осіб із ТЕЛА або тромбозом глибоких вен порівняно з пацієнтами контрольної групи відповідних віку та статі без ВТЕ (Prandoni et al., 2006; Sorensen et al., 2007). Механізми, які лежать в основі патологічного процесу, на жаль, залишаються недостатньо вивченими. З одного боку, за результатами низки досліджень, традиційні чинники ризику атеросклерозу також можуть бути пов'язані з ВТЕ (Ageno et al., 2008, 2014).

Так, P. Prandoni et al. (2006) виявили більшу поширеність атеросклерозу серед хворих на ВТЕ, ніж у контрольній групі без ВТЕ. З іншого боку, інфаркт міокарда та інсульт можуть співіснувати із ТЕЛА, приміром в умовах парадоксальної емболії за відкритого овального вікна (Le Moigne et al., 2019).

Слід зазначити, що, за наявними даними, частота патологій судин була вищою протягом першого року після епізоду ВТЕ у пацієнтів з ожирінням, в осіб із ТЕЛА (порівняно із тромбозом глибоких вен) та у хворих на неспровоковану ВТЕ (Noumegni et al., 2021; Delluc et al., 2020).

Оскільки біомаркери та сурогатні критерії для оцінки СС-ризiku в пацієнтів із ТЕЛА не встановлені, відповідно до рекомендацій ESC (2016), слід проводити систематичний аналіз СС-ризiku в усіх осіб із ТЕЛА, використовуючи валідовані показники та калькулятори ризику. Хворі на ТЕЛА із високим СС-ризиком, особливо у разі наявності неспровокованої ТЕЛА та/або ожиріння, можуть потребувати невідкладної уваги щодо контролю чинників ризику. Зокрема, доцільно виконувати комплексну оцінку чинників ризику під час планового контрольного огляду через три місяці, індивідуальні ж чинники ризику, такі як куріння та артеріальна гіпертензія, бажано моніторити й виявляти якомога раніше.

У пацієнтів із ТЕЛА та встановленими ССЗ застосування СС-препаратів може бути припинене або змінено під час гострої фази лікування. Особливо це стосується β -блокаторів та антигіпертензивних ліків, використання яких слід переглянути при гострій ТЕЛА із гіпотензією та/або виразною дисфункцією правого шлуночка (ПШ). Індивідуальна ретельна оцінка очікуваних користі та ризику від такої терапії має визначати ведення кожного окремого пацієнта. Окрім того, можуть бути застосовані такі самі стратегії лікування антикоагулянтами на основі оцінки ризику кровотечі та ішемічних ускладнень, що й у пацієнтів із фібриляцією передсердь. Якщо ймовірність тромбозу стенту перевищує таку кровотечі, слід розглянути використання потрібної терапії протягом >1 тижня, при цьому загальну тривалість (<1 місяця) визначають відповідно до оцінки цих ризиків (Steffel et al., 2021).

Потрібна терапія може бути розглянута на термін до шести місяців у окремих хворих із високим ризиком ішемії (Collet et al., 2021). Потрібно чітко визначити план лікування при виписці зі стаціонару й переглядати його через регулярні проміжки часу під час подальшого спостереження; приміром, можливий короткий період паралельного застосування антитромбоцитарної терапії після інфаркту міокарда або черезшкірного коронарного втручання зі стентуванням, щоб знизити ризик кровотечі (Hindricks et al., 2021).

СПОСІБ ЖИТТЯ, СПОРТ ТА ПОДОРОЖУВАННЯ

Авіаперельоти та спортивні заходи є важливими темами, які потребують обговорення під час консультування осіб із гострою ТЕЛА. В обох випадках слід дотримуватися обережності у початковому періоді після встановлення діагнозу ТЕЛА.

Дисфункція ПШ може зберігатися від кількох днів до кількох тижнів, через що у пацієнтів виникає ризик серцевої недостатності, якщо ПШ піддається навантаженню. Зокрема, під час авіаперельотів у деяких хворих є ймовірність розвитку легеневої гіпертензії, спричиненої гіпоксією, та, зрештою, правшлуночкової серцевої недостатності (Smith et al., 2012).

Мале коло кровообігу матиме відносно обмежену здатність адаптуватися та пристосуватися до збільшення кровотоку, викликаного фізичними навантаженнями, якщо в ньому мають місце застій на тлі гострої ТЕЛА та пов'язане з цим перевантаження ПШ.

Отже, перед поновленням інтенсивних фізичних навантажень і авіаперельотів невдовзі після встановлення діагнозу ТЕЛА слід переконатися, що ПШ відновився. У пацієнтів із ТЕЛА низького ризику це може зайняти лише кілька днів, тоді як за середнього та високого ризику – кілька тижнів. У разі цих конкретних обставин члени комісії рекомендують проводити ехокардіографію та поліпшити параметри ПШ, якщо вони відхилені від норми на вихідному рівні (Konstantinides et al., 2020).

Пацієнтам слід рекомендувати поступово відновлювати регулярні заняття спортом після виписки з лікарні. Загалом потрібно заохочувати та підтримувати пацієнтів із ТЕЛА у дотриманні здорового

способу життя, зокрема з адекватною фізичною активністю, відповідно до європейських рекомендацій щодо профілактики ССЗ (Piepoli et al., 2016).

Вона може охоплювати, приміром, аеробні вправи щонайменше 150-300 і 75-150 хв помірної та високої інтенсивності на тиждень відповідно, або еквівалентне поєднання аеробної активності середньої та високої інтенсивності (Rolving et al., 2020; Piercy, Troiano, 2018).

Слід зазначити, що деякі заняття спортом або інші види дозвілля пов'язані зі схильністю до травм та серйозними кровотечами. Під час проведення антикоагулянтної терапії таких дій слід уникати, що також рекомендовано для пацієнтів із фібриляцією передсердь (Pelliccia et al., 2021).

Індивідуальний графік антикоагулянтної терапії за довгострокового застосування можна обговорювати із кожним пацієнтом окремо, наприклад у разі занять спортом на професійному рівні.

Далекі авіаперельоти пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ТЕЛА після припинення лікування антикоагулянтами (Saleh et al., 2021). Доцільно використовувати компресійні панчохи або профілактичну інтенсивну антикоагулянтну терапію для всіх пацієнтів із ТЕЛА в анамнезі, які припинили приймати антикоагулянти та планують тривалі авіаперельоти (>4 год) (Clarke et al., 2016; Cesarone et al., 2002).

Із-поміж членів комісії 12 із 16 осіб вважають за потрібне застосовувати ПОАК, тоді як чотири віддають перевагу низькомолекулярному гепарину. Зокрема, 15 із 16 членів комісії зазначають, що фармакологічну тромбoproфілактику варто починати у день польоту, а не напередодні, а 10 вказують на необхідність продовжити її до 2-4 днів після польоту через підвищений ризик ВТЕ, який може зберігатися протягом кількох днів.

ВИСНОВКИ

ТЕЛА – це захворювання, яке може стати пожиттєвим. Лікування осіб із перенесеним гострим епізодом ТЕЛА виходить далеко за межі ранньої фази початкової антикоагулянтної терапії. У пацієнтів із ТЕЛА нерідко виникають серйозні побічні явища під час перебігу захворювання і, зокрема, протягом першого року після встановлення діагнозу, зокрема з великими кровотечами, рецидивною ВТЕ, патологіями судин та ХТЕЛГ.

Цілеспрямований контроль чинників ризику та оптимальний вибір антикоагулянтів на ранніх стадіях ТЕЛА можуть покращити прогноз для хворих. Поради щодо здорового способу життя, належної фізичної активності, подорожування тощо необхідно обговорити з пацієнтом незабаром після встановлення діагнозу та додати їх до спеціальної програми відновлення, що має входити до комплексного плану лікування. На додаток, скринінг окремої групи хворих на рак і набуту тромбофілію, чинники ризику патологій судин та раннє виявлення ХТЕЛГ мають бути частиною рутинної практики.

Акцент на необхідності підтримання здорового способу життя зменшує імовірність розвитку ПЛЕ і покращує довгостроковий СС-прогноз. Завдяки вимірюванню функціональних результатів і показників якості життя хворих можна встановити наявність ПЛЕ на ранній стадії та скорегувати її за допомогою відповідних стратегій лікування, як-от серцево-легенева реабілітація.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Остеоартроз: основні принципи діагностики та лікування

Остеоартроз (ОА) — це найпоширеніша форма артрити. Він не тільки уражає суглоби, переважно тазостегнової ділянки, колін, кистей та стоп, але й чинить негативний вплив на загальний стан здоров'я, якість життя та щоденну діяльність хворих. Нині спостерігається зростання поширеності цієї патології. Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2022) розробив оновлені настанови щодо ведення осіб з ОА, які містять рекомендації з діагностики й терапії на підставі нових доказів. Зокрема, документ містять відомості про надання інформації пацієнтам та їх підтримки, нефармакологічне і фармакологічне лікування, а також подальше спостереження за такими хворими. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення рекомендацій.

Здебільшого ОА проявляється такими симптомами, як суглобовий біль та скутість, що варіюють від легких і періодичних до більш стійких і тяжких. За наявними даними, ОА частіше виникає у жінок порівняно із чоловіками, у віці після 45 років та осіб з ожирінням. Багато пацієнтів з ОА мають хронічні захворювання, що значно ускладнює лікування. Крім того, у цій популяції хворих можливий розвиток загострення – тимчасового погіршення симптомів (як-от біль, набряк і скутість), які є тяжчими, ніж зазвичай, і можуть чинити вплив на сон, активність, загальне функціонування та психологічний стан, а також призводити до зміни терапії щонайменше протягом 24 год. Отже, зазначене вище може суттєво позначатись на фізичному, соціальному та емоційному житті пацієнтів з ОА.

ДІАГНОСТУВАННЯ

Діагностування ОА виконують за допомогою ретельного збору анамнезу та обстеження хворих. Як зазначено у настанові NICE (2022), клінічне діагностування ОА слід проводити в осіб віком ≥ 45 років, які страждають на біль у суглобах, пов'язаний із фізичною активністю, а також без ранкової скутості суглобів, або якщо вона триває понад 30 хв. Не варто використовувати стандартні методи візуалізації для діагностування ОА, за винятком випадків, коли наявні атипові ознаки або ті, які свідчать про можливий альтернативний або додатковий діагноз. Серед атипових ознак можна виокремити нещодавню травму в анамнезі, тривалу ранкову скутість суглобів, швидке погіршення симптомів або деформацію, наявність гарячого набряклого суглоба або проблеми, які можуть вказувати на наявність інфекції /злоякісного новоутворення. Попри невизначеність щодо користі та потенційну затримку початку лікування, візуалізаційні методи часто використовують під час діагностування осіб з ОА.

ТЕРАПІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ

Ведення пацієнтів з ОА охоплює лікувальну фізкультуру, мануальну терапію, застосування спеціальних пристроїв та фармакологічне лікування у поєднанні з одним із таких:

1. Підходи до зміни поведінки, як-от способи зменшення болю та напруги під час рухів, тренування навичок подолання болю, встановлення цілей, мотиваційний коучинг, консультації щодо контролю ваги та ризиків на робочому місці.
2. Освітні програми, які проводять медичні працівники, що ґрунтуються, зокрема, на поведінковому підході.

Медикаментозне лікування

Топічні, пероральні та трансдермальні препарати

Відповідно до настанови NICE (2022), якщо пацієнти з ОА потребують медикаментозних методів лікування, рекомендовано використовувати їх разом із немедикаментозною терапією та лікувальною фізкультурою. Однак слід зауважити, що загальні для всіх хворих інтенсивність та тривалість лікування визначити непросто. Адже в осіб з ОА можуть бути різноманітні супутні захворювання та чинники, які матимуть вплив на терапію. Тому необхідно призначати препарати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого можливого періоду часу. Зокрема, підтверджено клінічну ефективність нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для місцевого застосування для зменшення болю в пацієнтів з ОА колінного суглоба. Відомо, що використання топічних НПЗП пов'язане з мінімальною кількістю побічних ефектів. Попри те, що найбільші переваги ці лікарські засоби продемонстрували при ОА колінного суглоба, пацієнти з ОА інших суглобів також можуть отримати користь такого лікування. Також наявні докази того, що капсаїцин для місцевого застосування зменшує біль при ОА колінного, але не кистьового суглоба, і має мінімальні побічні ефекти. Однак топічні НПЗП мають переваги перед капсаїцином, оскільки лікування є економічно вигіднішим.

За рекомендаціями NICE (2022), необхідні додаткові дослідження використання топічних лікарських засобів при ОА суглобів. Якщо ліки для місцевого застосування неефективні або не підходять хворому на ОА, слід розглянути можливість призначення пероральних НПЗП. Відповідно до наявних даних, вказані препарати ефективні щодо незначного зменшення болю і поліпшення фізичних функцій.

Однак при використанні пероральних НПЗП важливо брати до уваги:

- потенційну токсичність лікарського засобу для шлунково-кишкового тракту, нирок, печінки та серцево-судинної системи;
- будь-які індивідуальні чинники ризику, як-от вік, вагітність, інші застосовувані ліки та супутні захворювання.

Для пацієнтів з ОА, які отримують НПЗП, можна розглянути гастропротекторне лікування (наприклад, інгібітори протонної помпи). За доказовими даними, супутнє використання гастропротекторів здатне зменшити шлунково-кишкову кровотечу або перфорацію.

Попри підтверджену ефективність, НПЗП, як і інші фармакологічні засоби для лікування ОА, слід застосовувати протягом якомога коротшого періоду часу, а також зважати на потенційну шкоду для деяких органів і систем.

Крім того, у настанові NICE (2022) зазначено, що трансдермальний опіоїд бупренорфін є загалом економічно ефективнішим, ніж сильні опіоїди для перорального застосування, як-от морфін, оксикодон і трамадол. Доказові дані отримано у пацієнтів при лікуванні бупренорфіном, що раніше не приймали опіоїди, але це переважно не стосується осіб, які використовували сильні опіоїди перорально.

Хоча парацетамол асоційований із низьким ризиком розвитку побічних реакцій, не виявлено його додаткової користі щодо зменшення болю при ОА, поліпшення якості життя та фізичного функціонування хворих порівняно з плацебо. Тож регулярне застосування парацетамолу або слабких опіоїдних анагетиків є недоцільним, за винятком ситуацій, коли пацієнт приймає препарат вкрай рідко, зокрема для короткочасного знеболення, або всі інші фармакологічні методи лікування протипоказані, погано переносяться чи є неефективними. Особам з ОА слід пояснити, що нині бракує переконливих доказів користі застосування парацетамолу.

Також не варто призначати глюкозамін або сильні опіоїди для лікування ОА. Пацієнтів з ОА необхідно поінформувати, що нині немає достатніх доказів користі щодо глюкозаміну, а ризик при застосуванні сильних опіоїдів перевищує переваги.

Відомо, що сильні опіоїди можуть чинити негативний вплив із боку шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи. Також є докази щодо фізичної залежності, толерантності й гіпералгезії, спричинених згаданими препаратами.

Внутрішньосуглобові ін'єкції

Що стосується внутрішньосуглобового використання препаратів, наразі відсутні докази того, що ін'єкції гіалуронової кислоти зменшують біль в осіб з ОА колінного або кульшового суглоба, поліпшують якість життя або фізичні функції. Зокрема, відомо про потенційну шкоду цього препарату при ОА кульшового суглоба. Стосовно інших уражених ОА суглобів, обмежені дані продемонстрували суперечливу користь і певну потенційну шкоду. Отже, для лікування ОА призначення внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти не рекомендовано.

Доступні дані з приводу того, що ін'єкції кортикостероїдів чинять неоднозначну користь для підвищення якості життя та фізичного функціонування у хворих на ОА кульшового суглоба та зменшення болю при ОА колінного суглоба. Проте бракує доказів щодо довгострокової користі (понад 3 місяці). Тож за рекомендаціями NICE, варто розглянути можливість введення внутрішньосуглобових ін'єкцій кортикостероїдів, коли інші фармакологічні методи терапії неефективні або не підходять пацієнтові, а також у комбінації з лікувальною фізкультурою. Однак хворим слід пояснити, що ці лікарські засоби забезпечують лише короткочасне полегшення (від 2 до 10 тижнів).

Також наявні докази невеликих досліджень, які підтвердили потенційну користь ін'єкцій стовбурових клітин. Хоча поки що це експериментальне лікування, і його не слід використовувати за межами випробувань. Необхідне проведення додаткових масштабніших досліджень внутрішньосуглобових ін'єкцій стовбурових клітин.

Отже, медикаментозне лікування може бути ефективним для зменшення симптомів і забезпечення швидшого застосування лікувальної фізкультури. Проте слід брати до уваги ризики, пов'язані з фармакотерапією, та призначати препарати з обережністю на підставі індивідуальних особливостей пацієнтів. Важливо обговорювати із хворими на ОА доцільність продовження лікування.

Немедикаментозне лікування

За настановою NICE (2022), усім пацієнтам з ОА рекомендовано виконувати лікувальні вправи, зважаючи на їхні потреби, як-от локальне зміцнення м'язів, загальна аеробна підготовка тощо. До того ж можуть бути доречними сеанси лікувальної фізкультури під наглядом спеціаліста.

Важливо поінформувати хворих на ОА, що з початком лікувальної гімнастики біль у суглобах може посилитися, але її регулярне виконання, навіть за наявності болю або дискомфорту, буде корисним для їхніх суглобів.

Крім того, довгострокове дотримання плану вправ збільшує його переваги – зменшує біль і поліпшує функціонування та якість життя пацієнтів. Поєднання лікувальної фізкультури з освітньою програмою або підходами до зміни поведінки може мати позитивний вплив на результати терапії.

Для хворих на ОА кульшового або колінного суглоба як доповнення до лікувальної фізкультури варто розглянути застосування мануальної терапії (наприклад, маніпуляція, мобілізація, техніки м'яких тканин тощо). Проте пацієнтам доцільно пояснити, що доказів на підтримку використання лише мануальної терапії для лікування ОА недостатньо.

Слід також зазначити, що не рекомендовано застосування акупунктури або методу сухої голки для лікування пацієнтів з ОА. Так, для осіб з ОА проведення електротерапії, як-от черезшкірна електрична стимуляція нервів, ультразвукова, інтерференційна, лазерна, імпульсна короткохвильова терапія та нервово-м'язова електростимуляція, є недоцільним через недостатню кількість доказів на підтримку користі.

Особам з ОА, які мають надмірну вагу або ожиріння, необхідно пояснити, що зменшення маси тіла допоможе послабити біль, а також поліпшить якість їхнього життя і загальне фізичне функціонування. Власне, такі пацієнти мають розуміти, що будь-яка втрата ваги, ймовірно, буде корисною, але зменшення маси тіла на 10% матиме кращий результат, ніж на 5%.

Зокрема, для пацієнтів з ОА нижніх кінцівок може бути доцільним застосування допоміжних засобів для ходьби (наприклад, палиці). Регулярне використання устілок, шин, ортозів не рекомендовано, якщо

у хворого спостерігається нестабільність суглоба або аномальне біомеханічне навантаження, а також якщо лікувальна фізкультура є неефективною чи не підходить без додавання допоміжних засобів або пристроїв.

НАДАННЯ ПАЦІЄНТАМ ІНФОРМАЦІЇ ТА ПІДТРИМКИ

Особам з ОА важливо пояснити, що це захворювання зазвичай діагностується клінічно і не потребує використання методів візуалізації для підтвердження діагнозу. Своєю чергою, лікування має ґрунтуватися на симптомах та фізичному функціонуванні пацієнта. Якщо є можливість уникнути призначення фармакотерапії, основними методами лікування ОА є лікувальна фізкультура та контроль ваги (за потреби), а також надання інформації пацієнтам та їх підтримки.

У рекомендаціях NICE (2022) йдеться про те, що хворим на ОА необхідно надати додаткову інформацію про:

- патологію і те, як вона розвивається (зокрема, із загостренням та прогресуванням із часом);
- спеціальні види вправ;
- контроль симптомів;
- доступ до додаткових джерел інформації та підтримки.

Власне, інформація, яку надають пацієнтам з ОА, їхнім родинам та особам, які їх доглядають, має бути адаптована до індивідуальних потреб хворого (мовних і культурних), а також надана в доступному форматі. До того ж хворі повинні мати можливість брати активну участь у лікуванні та прийнятті спільних клінічних рішень. Зокрема, слід зважати на ймовірну потребу в застосуванні терапевтичного підходу для мультиморбідних пацієнтів.

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ОГЛЯД

У настанові NICE (2022) зазначено, що слід розглянути доцільність планового подальшого спостереження для осіб з ОА відповідно до їхніх індивідуальних потреб і побажань. При цьому слід брати до уваги лікування або втручання, які потребують моніторингу, тяжкість симптомів чи функціональні обмеження пацієнтів, а також їхню здатність до самоконтролю (застосування лікувальної фізкультури, самоосвіта), рід занять та діяльність. Для хворих на ОА із супутніми хронічними патологіями, найімовірніше, знадобиться застосування індивідуального підходу.

Також особам з ОА рекомендовано звернутися до фахівця, якщо запланована терапія є неефективною впродовж періоду подальшого спостереження, або ж у них виникають труднощі з узгодженими лікувальними підходами. Що стосується стандартних методів візуалізації, у межах подальшого спостереження або нехірургічного лікування ОА їх застосування не рекомендовано.

Для пацієнтів з ОА кульшового, колінного або плечового суглобів слід розглянути скерування на заміну суглоба, якщо:

- симптоми, як-от біль, скутість, погіршення функції або прогресувальна деформація суглобів, чинять суттєвий вплив на якість життя *та*
- нехірургічне лікування (наприклад, лікувальна фізкультура, зниження ваги, знеболювання) виявилося неефективним або не підійшло хворому.

У разі прийняття рішення щодо скерування пацієнта з ОА на заміну суглоба слід використовувати клінічне, а не кількісне оцінювання тяжкості захворювання.

Під час обговорення із хворим тактики заміни суглоба, йому необхідно пояснити, що пов'язані з процедурою ризики можуть варіювати залежно від різних чинників, як-от вік, стать, куріння, супутні захворювання, надмірна вага або ожиріння (на підставі вимірювання індексу маси тіла).

Підготувала **Олена Коробка**

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

Лікування пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок: ключові положення оновлених рекомендацій

Європейське товариство судинної хірургії (ESVS) 2022 р. розробило оновлену настанову щодо лікування пацієнтів із хронічним захворюванням вен (ХЗВ). Основну увагу в ній зосереджено на ХЗВ нижніх кінцівок, пов'язаних із патологією поверхневих, перфорантних і глибоких вен нижніх кінцівок, а також вен органів черевної порожнини й малого таза. Ці рекомендації покликані допомогти судинним і загальним хірургам, судинним лікарям, інтервенційним радіологам, флебологам, дерматологам та лікарям швидкої / невідкладної медичної допомоги при веденні таких хворих і прийнятті належних клінічних рішень залежно від індивідуальних їх особливостей. Пропонуємо до вашої уваги огляд ключових положень цих настанов.

ЩО НОВОГО У РЕКОМЕНДАЦІЯХ 2022 РОКУ

Для більшої практичності та зручності структуру оновленої настанови ESVS (2022) щодо лікування ХЗВ порівняно з версією 2015 р. було суттєво змінено; зокрема, до розділів додано спеціальні підрозділи зі стратегій терапії із супровідними блок-схемами:

- Великий розділ присвячено недостатності поверхневих вен (НПВ). Крім того, до настанови увійшли нові підрозділи з доказами користі ендовенозної нетермічної абляції, щодо лікування перфорантних вен із недостатністю, а також наведено практичні стратегії при особливих анатомічних ознаках.
- Окремий розділ присвячено патології глибоких вен з акцентом на зростанні кількості даних стосовно лікування ілеофеморальної та ілеокавальної обструкції. Новими темами є поєднання проблем поверхневих і глибоких вен, аневризми глибоких вен і синдром защемлення підколінної вени.
- Новий розділ присвячено веденню пацієнтів із венозними виразками нижніх кінцівок.
- У новому розділі описано лікування осіб із варикозним розширенням вен (ВРВ), пов'язаним із захворюваннями вен малого таза.
- У новому розділі розглянуто особливі характеристики пацієнтів та їхній потенційний вплив на стратегію лікування.
- В окремому розділі коротко обговорюються перспективи на майбутнє.
- Стилий виклад рекомендацій містить корисну інформацію для пацієнтів.

Для класифікації доказів і рекомендацій було використано систему Європейського товариства кардіологів (ESC), де літери А, В і С відображають рівень доказовості (табл. 1), а сила кожної рекомендації визначена як класи I, IIa, IIb та III (табл. 2).

ТЕРМІНОЛОГІЯ

У трансатлантичному міждисциплінарному консенсусному документі VEIN-TERM термін «хронічне захворювання вен» був визначений як «(будь-які) тривалі морфологічні та функціональні порушення венозної системи, що проявляються симптомами та/або ознаками, що потребують проведення обстеження та/або лікування» (Eklof et al., 2009).

Було також введено поняття «хронічні порушення венозного відтоку», щоб охопити повний спектр морфологічних і функціональних порушень роботи венозної системи, адже не всі з них вважаються хворобливим станом.

Для опису ХЗВ нижніх кінцівок використовують клініко-етіологічно-анатомо-патофізіологічну (СЕАР) класифікацію, яка є поширеним описовим інструментом для хронічних венозних порушень і захворювань, що дає змогу детально документувати статус захворювання у конкретний момент часу (Beebe et al., 1996; Eklof et al., 2004).

Термін «хронічна венозна недостатність» охоплює прогресувальні ХЗВ, як-от функціональні порушення венозної системи, що спричиняють набряки, зміни шкіри або венозні виразки (Eklof et al., 2009).

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

До нещодавно опублікованого систематичного огляду глобальної епідеміології ХЗВ увійшли 32 дослідження, проведені на шести континентах, за участю >300 тис. дорослих (Salim et al., 2021).

Так, для визначення загальної поширеності ХЗВ застосовували класифікацію СЕАР: від C_{0S} (симптомне, без клінічних ознак) до C₆ (варикозна виразка нижніх кінцівок).

За оцінками, телеангіектазії або ретикулярний варикоз (C₁) були найчастішими ХЗВ (26%). Відомо, що річна поширеність ВРВ (C₂) коливалася від 0,2 до 2,3%. Частота його прогресування становила 22% із розвитком варикозної виразки впродовж шести років. Як зазначають дослідники, у 31,9% пацієнтів при медіані спостереження 13,4 року спостерігалось загальне прогресування ХЗВ.

Серед традиційних чинників ризику розвитку ХЗВ частіше повідомляли про:

- жіночу стать;
- вік;
- ожиріння;
- тривале перебування в положенні стоячи;
- позитивний сімейний анамнез;
- кількість пологів.

Таблиця 1. Рівні доказовості відповідно до ESC

Рівень доказовості	Визначення
A	Дані, отримані в кількох рандомізованих клінічних дослідженнях або метааналізах
B	Дані, отримані в одному рандомізованому клінічному випробуванні або у великих нерандомізованих дослідженнях
C	Консенсусна експертна думка і/або дані, отримані в невеликих ретроспективних дослідженнях та реєстрах

Таблиця 2. Класи рекомендації відповідно до ESC

Клас рекомендації	Визначення
I	Докази і/або загальне консенсусне рішення, що таке лікування або процедура є доцільними, корисними й ефективними
II IIa IIb	Суперечливі докази і/або розбіжності в експертних думках щодо користі/ефективності такого лікування чи процедури Перевага доказів/експертних думок у бік користі / ефективності Користь/ефективність меншою мірою підтверджені доказами/експертними думками
III	Докази або загальне консенсусне рішення, що таке лікування або процедура не є корисними/ефективними, а в деяких випадках можуть бути шкідливими

Попри те, що прогресування ХЗВ має важливе значення, доступно лише кілька робіт, присвячених його природному перебігу. Так, у дослідження Edinburgh Vein Study науковці вивчали випадкову вибірку зі 1566 чоловіків і жінок віком від 18 до 64 років, із яких 880 осіб перебували під наглядом протягом 13 років (Salim et al., 2021).

Відповідно до клінічної оцінки та результатів дуплексного ультразвукового дослідження (УЗД) глибоких і поверхневих вен, у 0,9% цієї популяції щороку розвивався рефлюкс. Прогресування ХЗВ спостерігали частіше в суб'єктів із зайвою вагою і тих, у кого в анамнезі був тромбоз глибоких вен (ТГВ).

У двох третинах усіх випадків рефлюкс обмежувався системою поверхневих вен. Наявність венозного рефлюксу на початковому етапі була значною мірою пов'язана з появою нових варикозно розширених вен під час спостереження, особливо в разі комбінованого глибокого і поверхневого рефлюксу (Robertson et al., 2014).

Протягом 13 років спостереження про прогресування ХЗВ повідомили 57,8% осіб, а в третини пацієнтів із неускладненими формами ВРВ на вихідному рівні розвинулися шкірні прояви (Lee et al., 2015).

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Патофізіологію ХЗВ краще розглядати як таку, що уміщує два компоненти, а саме порушення великих поверхневих і глибоких вен, а також подій, що згодом виникають у мікроциркуляторному руслі та оточуючих тканинах шкіри. У поверхневих венах відбуваються зміни стінки і клапанного апарату, що призводять до клапанної недостатності, порушень вазомоторного тону та рефлюксу.

Як наслідок спостерігають:

- ремоделювання судин;
- дегенеративну втрату еластину / колагену;
- фіброз зі зміною товщини стінок і розвитком ВРВ.

Вважають, що першопричиною цих змін є саме запальні процеси (Raffetto, 2018; Mansilha et al., 2018).

Ендотеліальні клітини відіграють ключову роль у запальному каскаді з подальшими патологічними венозними змінами і декомпенсацією ХЗВ (Castro-Ferreira et al., 2018). Наслідком розвитку рефлюксу та зміни податливості стінок є швидше наповнення і менш ефективне спорожнення вен, а також венозна гіпертензія, особливо у вертикальному положенні та під час ходьби. Потік крові у перфорантних венах, який зазвичай відбувається від поверхневих вен до глибоких, також може посилюватися, спричиняючи ремоделювання, розширення і розвиток недостатності перфорантних вен.

Патофізіологія глибоких вен відрізняється: венозне спорожнення порушується внаслідок обструкції та/або рефлюксу. Це явище найчастіше виникає на тлі ТГВ. Якщо тромб не лізується або не реканалізується достатньою мірою, просвіт судини залишається вузьким чи закупореним, а відтік утруднюється. У подібний спосіб інколи вражаються також перфорантні вени. Внаслідок порушення у глибоких венах може розвинути венозна гіпертензія в поверхневих венах (Lee et al., 2016).

Цей процес і пов'язані з ним симптоми / ознаки називають посттромботичним синдромом (ПТС). За наявності обструкції та рефлюксу клінічний перебіг ПТС може бути тяжким (Labropoulos et al., 2007).

Інші причини порушення венозного спорожнення і венозної гіпертензії:

- зовнішня компресія вен;
- підвищення венозного тиску за правошлунковою недостатністю;
- порушення м'язової помпи;
- ожиріння (Lurie et al., 2020).

Клінічне значення венозної гіпертензії детально вивчали за допомогою прямого вимірювання венозного тиску в тильній венозній дузі стопи. Результати нещодавнього великого ретроспективного дослідження, у якому проводили вимірювання на 4132 кінцівках

із симптомами ХЗВ, підтвердили, що підвищення амбулаторного венозного тиску корелювало з вищим клінічним класом ХЗВ, але переважно асоціювалося з рефлюксом і рідше – із проксимальною обструкцією (Raju et al., 2019).

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Симптоми, ознаки, гострі ускладнення

- Симптоми ХЗВ дуже варіабельні й можуть призводити до значних ускладнень у пацієнтів, негативно позначаючись на якості життя. Такі симптоми посилюються з віком і частіше спостерігаються в жінок. Хворі можуть скаржитися на тяжкість / втомлюваність ніг, відчуття набряку, свербіння шкіри, нічні судоми, пульсуючий / пекучий біль, ломоту в ногах,

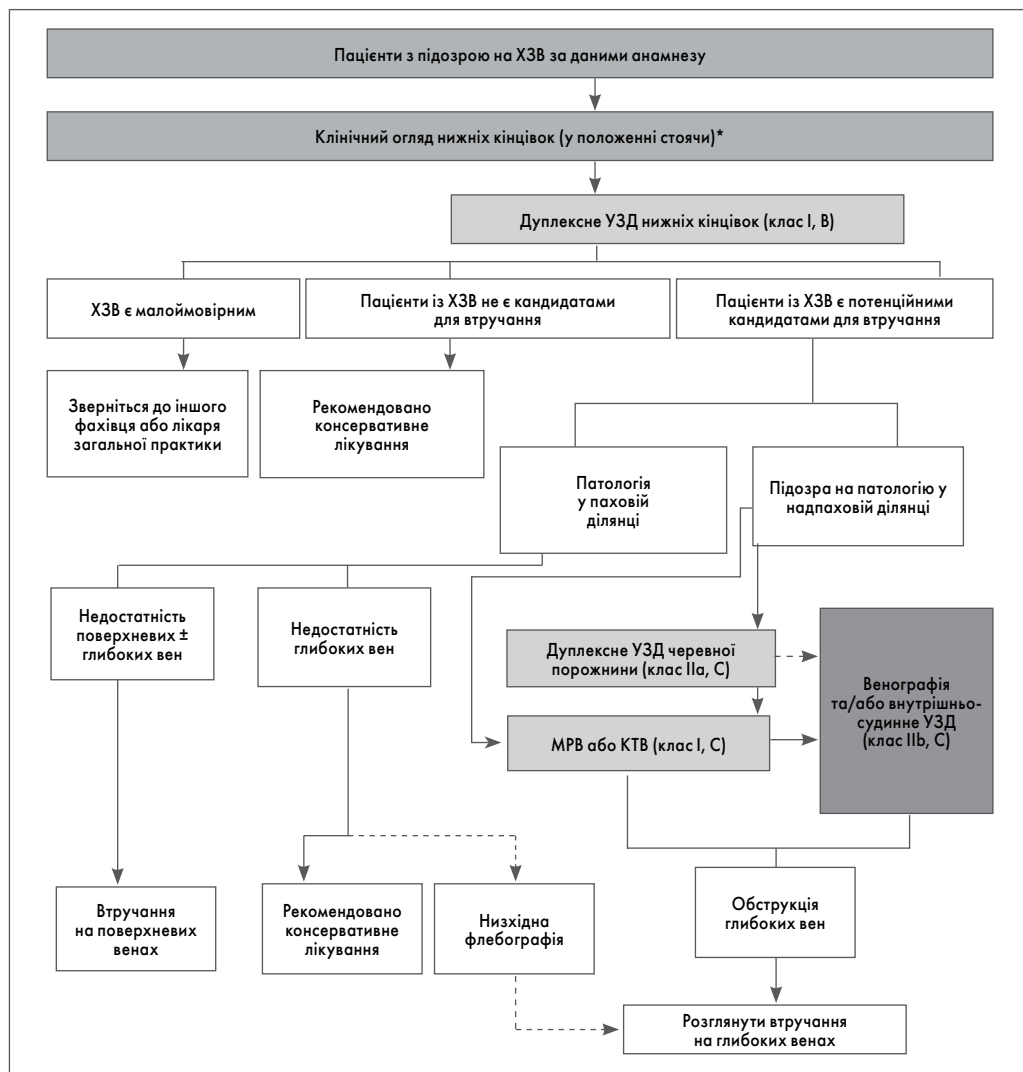


Рис. 1. Основні стратегії діагностики пацієнтів із підозрою на ХЗВ нижніх кінцівок та методи лікування

Примітки: Пацієнти із симптомним ВРВ і клінічною підозрою на захворювання вен малого таза не включені у схему.

МРВ – магнітно-резонансна венографія, КТВ – комп'ютерно-томографічна венографія. * Клінічне обстеження включає огляд черевної порожнини на наявність потенційних колатералей, зокрема у разі підозри на обструкцію клубової вени або ілеокавального венозного сегмента.

що посилюється при тривалому стоянні або сидінні, «венозну кульгавість» під час фізичних навантажень. Інколи буває важко віднести симптоми до венозної етіології та назвати їх «венозними». ХЗВ може мати безсимптомний перебіг навіть у разі значного ВРВ, так само венозні симптоми іноді наявні без будь-яких клінічних ознак ХЗВ. З іншого боку, подібні симптоми часто спостерігають у пацієнтів з іншими захворюваннями нижніх кінцівок (Van der Velden et al., 2014).

Клінічні ознаки ХЗВ описано в класифікації CEAP (C₁–C₆) (Lurie et al., 2020).

Із-поміж інших типових клінічних ознак слід виокремити такі:

- Лобкові судинні колатералі, що мають перехресний характер, у разі односторонньої обструкції клубових вен.

- Абдомінальні судинні колатералі в разі обструкції нижньої порожнистої вени (спричиненої попереднім ТГВ, вродженою відсутністю / гіоплазією або зовнішньою компресією).

- Вульварний варикоз у жінок із ВРВ малого таза.

У пацієнтів із ХЗВ гострі ускладнення є рідкісними, найпоширеніший із них – тромбоз поверхневих вен. Окрім того, може розвинути новий ТГВ або ж статися його рецидив. Загалом ВРВ вважають незначним чинником ризику ТГВ (Kakkos et al., 2021).

Іншим гострим ускладненням є кровотеча, яка зазвичай асоційована із травмою поверхневої вени або телеангіектазіями, але велика кровотеча може виникнути також із ділянки виразки. Значуща втрата крові буває небезпечною для життя (Serra et al., 2018).

СИСТЕМИ ОЦІНЮВАННЯ

Під час обстеження пацієнтів із ХЗВ рекомендовано використовувати класифікацію CEAP (*клас I, рівень доказовості C; консенсусне рішення*).

Однак слід зауважити, що хоча цей інструмент дає змогу отримати корисну інформацію і може допомогти визначити тактику лікування, він є досить категоричним і не дуже підходить для моніторингу користі терапії, оцінювання прогресування захворювання або визначення доцільності втручань. Для цього кращими є методики оцінювання, за яких отримують безперервні зміни.

Клінічні системи оцінювання забезпечують динамічніше розуміння змін стану пацієнта з часом. В осіб із ХЗВ слід розглянути доцільність використання переглянутої шкали оцінювання венозної клінічної тяжкості (r-VCSS), призначеної для визначення змін статусу після венозного втручання (*клас IIa, рівень доказовості C; консенсусне рішення*) (Vasquez et al., 2010; Passman et al., 2011).

Також широко застосовуваною є шкала Вільяльта для діагностики та встановлення тяжкості ПТС у нижніх кінцівках як пацієнтами, так і лікарями (*клас IIa, рівень доказовості C; консенсусне рішення*) (Kahn et al., 2009).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для діагностики і планування лікування у пацієнтів із підозрюваним або клінічно очевидним ХЗВ повне дуплексне УЗД вен нижніх кінцівок є основним методом візуалізації (*клас I, рівень доказовості B*) (Blomgren et al., 2011). Для осіб із підозрою на наявність обструкції вен у надпаховій зоні, на додаток до повного дуплексного УЗД вен нижніх кінцівок, слід розглянути можливість виконання УЗД вен черевної порожнини й таза в межах первинного обстеження (*клас IIa, рівень доказовості C*) (Metzger et al., 2016).

Якщо планується втручання у пацієнтів із підозрою на розвиток обструкції вен у надпаховій ділянці, крім дуплексного УЗД, рекомендовано проводити візуалізацію у поперечній проєкції за допомогою магнітно-резонансної або комп'ютерно-томографічної венографії (*клас I, рівень доказовості C*) (Coelho et al., 2019). В окремих випадках, коли діагностична візуалізація у поперечній проєкції недоступна, можна розглянути доцільність венографії та/або внутрішньосудинного УЗД (*клас IIb, рівень доказовості B*) (Gagne et al., 2017; Lau et al., 2019).

У хворих на ХЗВ можливо розглянути плетизмографію з переміщенням повітря для кількісного оцінювання рефлюксу та/або обструкції, особливо коли результати дуплексного УЗД не збігаються з клінічними даними (*клас IIb, рівень доказовості C*) (Raju et al., 2019; Kalodiki et al., 2019).

КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ

Фізичні вправи та фізіотерапія у пацієнтів із ХЗВ здатні покращити загальну рухливість, сприяти зниженню ваги, зміцнити помпу литкових м'язів і збільшити діапазон рухів у гомілково-стопному суглобі (Araujo et al., 2016; Silva et al., 2021). Згодом ці заходи можуть сприяти зменшенню набряку ніг, запобігти появі шкірних проявів ХЗВ або полегшувати їх, а також симптоми й ознаки ПТС (Kahn et al., 2011). Тож хворим на симптомне ХЗВ слід розглянути застосування фізичних вправ для зменшення венозних симптомів (*клас Іа, рівень доказовості В*) (Araujo et al., 2016; Gurdal Karakelle et al., 2021).

Компресійна терапія – це широко поширений метод лікування ХЗВ. Він може реалізуватися за допомогою чотирьох основних засобів компресії:

- 1) еластичні компресійні панчохи (ЕКП);
- 2) еластичні й нееластичні бандажі;
- 3) регульована компресійна білизна;
- 4) системи переривчастої пневматичної компресії (лімфодренаж).

Пацієнтам із симптомним ХЗВ для зменшення венозних симптомів рекомендовано носити ЕКП, що забезпечують тиск на рівні гомілки не менш ніж 15 мм рт. ст. (*клас І, рівень доказовості В*) (Benigni et al., 2003; Kakkos et al., 2018).

Особам із ХЗВ і набряком (*рівень доказовості С₃ за класифікацією CEAP*) для зменшення останнього доцільно призначати компресійне лікування з використанням еластичних компресійних гольфів, нееластичних бандажів або регульованої компресійної білизни, що забезпечують тиск на рівні 20-40 мм рт. ст. (*клас І, рівень доказовості В*) (Mosti et al., 2015).

Хворим на ХЗВ, ліподерматосклероз та/або атрофію (*рівень доказовості С_{4b} за класифікацією CEAP*) рекомендовано використовувати еластичні компресійні гольфи для забезпечення тиску в ділянці кісточки на рівні 20-40 мм рт. ст., щоб зменшити індурацію шкіри (*клас І, рівень доказовості В*) (Vandongen et al., 2000).

У пацієнтів із ПТС для зменшення тяжкості клінічних ознак слід розглянути можливість застосування еластичних компресійних гольфів із тиском на рівні гомілки 20-40 мм рт. ст. (*клас Іа, рівень доказовості В*) (Azirar et al., 2019).

В осіб із ПТС для полегшення стану ймовірно доцільним буде використання допоміжної переривчастої пневматичної компресії (*клас ІІb, рівень доказовості В*) (Azirar et al., 2019).

Медикаментозне лікування ХЗВ застосовують упродовж десятиліть, але консенсусу щодо його точної ролі в терапії ХЗВ ще не досягнуто. Веноактивні препарати (ВАП) широко призначають у деяких країнах, але є регіони, де вони недоступні. ВАП можна розділити на дві групи: натуральні та синтетичні.

Серед найпоширеніших ВАП варто відзначити екстракт рускусу, мікронізовану очищену флавоноїдну фракцію, добезилат кальцію, екстракт кінського каштана, гідроксіетилрутозиди, екстракт листя червоної виноградної лози, сулодексид*.

Основні механізми дії ВАП:

- Зниження проникності капілярів.
- Зменшення вивільнення медіаторів запалення.
- Поліпшення венозного тонусу.

У метааналізі 2020 року, який охоплював дані 13 досліджень за участю 1901 пацієнта, оцінювали ефективність препарату сулодексид. Результати засвідчили, що терапія сулодексидом сприяла зменшенню інтенсивності болю, судом, відчуттів важкості та розпирання в ногах; зниженню загальної бальної оцінки виразності симптомів, а також зменшенню вмісту медіаторів запалення у пацієнтів із ХВЗ (Bignamini and Matuska, 2020).

Цікавими є дані оновленого кокранівського огляду 53 випробувань ВАП за участю 6013 пацієнтів (Martinez-Zapata et al., 2020). Було зазначено, що ВАП порівняно з плацебо можуть чинити сприятливий вплив на об'єктивні показники набряку ніг і деякі симптоми / ознаки, пов'язані із ХЗВ, як-от біль, судом, відчуття набряку, парестезії та трофічні порушення. Тож, зважаючи на досить низьку вартість ВАП і рідкісні побічні ефекти, які зазвичай не є серйозними, слід розглянути їх застосування для лікування симптомів і набряків, пов'язаних із ХЗВ.

Комітет із розроблення поточної настанови вирішив надати спільну загальну рекомендацію щодо ВАП, оскільки ці агенти являють собою єдину гетерогенну групу (Kakkos et al., 2018).

Отже, на підставі наявних доказів для кожного препарату, пацієнтам із симптомним ХЗВ, які не проходять інтервенційне лікування, очікують на втручання або мають тривалі симптоми та/або набряк після втручань, використання ВАП може бути доцільним для зменшення венозних симптомів і набряку (клас Іа, рівень доказовості А) (Rabe et al., 2016; Kakkos et al., 2018; Bignamini et al., 2020).

Консервативні стратегії лікування узагальнено на рисунку 2.

ВТРУЧАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕДОСТАТНІСТЮ ПОВЕРХНЕВИХ ВЕН

Пацієнтам із НПВ і симптомним ВРВ (рівень доказовості C_{2S} за класифікацією CEAP) рекомендоване інтервенційне лікування (клас І, рівень доказовості В) (Michaels et al., 2006).

Водночас в осіб із НПВ, що мають набряк (рівень доказовості C_3 за класифікацією CEAP), перед плануванням інтервенційної терапії слід розглянути наявність інших невенозних причин набряку (клас Іа, рівень доказовості С; консенсусне рішення).

У хворих із НПВ, які мають шкірні зміни внаслідок ХЗВ (рівні доказовості C_4 - C_6 за класифікацією CEAP), доцільним є інтервенційне лікування венозної недостатності (клас І, рівень доказовості С; консенсусне рішення).

Окрім того, особам із НПВ, які лікуються ендовенозними методами із/без флебектомії, процедури слід проводити в амбулаторних умовах, якщо це можливо (клас І, рівень доказовості С; консенсусне рішення). Хворим із НПВ, котрим проводять ендовенозну термоабляцію, рекомендоване застосування тумесцентної анестезії під контролем УЗД (клас І, рівень доказовості С; консенсусне рішення).

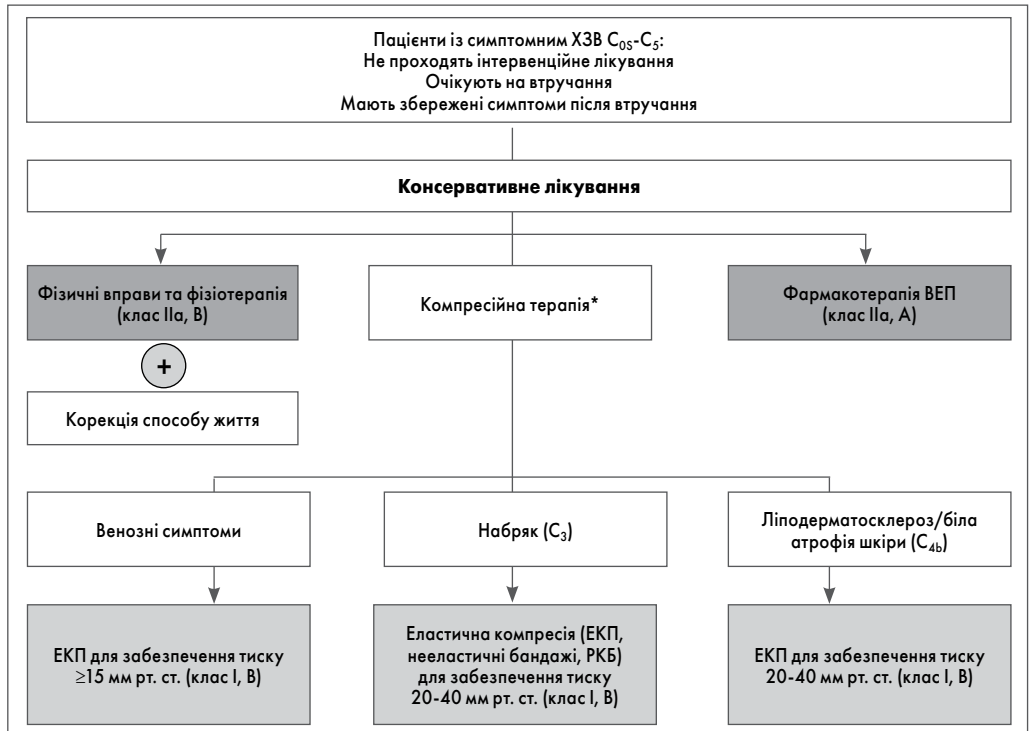


Рис. 2. Консервативне лікування пацієнтів із ХЗВ нижніх кінцівок

Примітки: РКБ – регульована компресійна білізна. * Для компресійного лікування тиск на рівні гомілки має бути >60 мм рт. ст., а гомілковостопно-плечовий індекс >0,6.

Також у пацієнтів із НПВ, які отримують тумесцентну анестезію, слід розглянути можливість використання буферних розчинів для зменшення перипроцедурного болю (клас *Па*, рівень доказовості *В*) (Nandhra et al., 2018).

У хворих із НПВ, яким проводять високе лігування / стрипінг, як альтернатива загальному або регіонарному знеболенню може бути доцільною тумесцентна анестезія під контролем УЗД (клас *Пб*, рівень доказовості *С*; консенсусне рішення).

У пацієнтів із НПВ, яким проводять пінну склеротерапію під контролем УЗД або ендовенозну термоабляцію стовбура підшкірної вени, слід розглянути післяпроцедурне компресійне лігування (клас *Па*, рівень доказовості *А*) (Pihlaja et al., 2020; Onwudike et al., 2020).

Особам із НПВ, яким проводять стрипінг та/або флектомію, рекомендовано призначити негайну післяопераційну компресійну терапію (клас *І*, рівень доказовості *А*) (Bootun et al., 2021). У хворих із НПВ, яким проводять втручання, тривалість компресії, необхідної для мінімізації післяопераційних місцевих ускладнень, визначають індивідуально (клас *І*, рівень доказовості *А*) (Huang et al., 2013; Chou et al., 2019).

Слід зазначити, що в пацієнтів із НПВ, яким проводять інтервенції, рекомендовано оцінювати ризик розвитку венозної тромбоемболії (клас *І*, рівень доказовості *С*; консенсусне рішення). В осіб із НПВ, яким показані втручання, варто розглянути індивідуальні стратегії тромбопрофілактики (клас *Па*, рівень доказовості *В*) (San Norberto et al., 2013; Wang et al., 2015).

Для хворих із НПВ, яким проводять втручання на стовбурі підшкірної вени, може бути доцільним дуплексне УЗД через 1-4 тижні після терапії (клас *Па*, рівень доказовості *С*; консенсусне рішення).

У пацієнтів із виразною НПВ, які потребують лікування, ендовенозна термоабляція є методом першої лінії на відміну від лігування / стрипінгу та пінної склеротерапії під контролем УЗД (клас *І*, рівень доказовості *А*) (Brittenden et al., 2019; Cao et al., 2019). В осіб із НПВ у басейні підшкірного стовбура, яким показана термоабляція, вибір пристрою слід залишити на розсуд лікаря (клас *І*, рівень доказовості *В*) (Malskat et al., 2019).

Також у зазначеній когорти хворих варто розглянути можливість введення у просвіт ураженої вени ціанакрилатного клею, якщо перевагу віддають нетермальній нетумесцентній абляції вен (клас *Па*, рівень доказовості *А*) (Morrison et al., 2020; García-Carpintero et al., 2020).

Крім того, в осіб із НПВ у басейні підшкірного стовбура діаметром <6 мм необхідно розглянути доцільність пінної склеротерапії під контролем УЗД (клас *Пб*, рівень доказовості *В*) (Shadid et al., 2015; Venermo et al., 2016).

Також у цій категорії хворих може бути проведено катетерну пінну склеротерапію із/без використання перивенозного тумесцентного розчину (клас *Пб*, рівень доказовості *В*) (Lim et al., 2020; Dos Santos et al., 2020). Якщо перевагу віддають нетермальній нетумесцентній методиці, можна розглянути застосування механохімічної абляції (клас *Пб*, рівень доказовості *А*) (Mohamed et al., 2021; Vahaaho et al., 2021). У хворих із виразною НПВ, які потребують лікування, необхідно розглянути можливість використання лігування / стрипінгу, якщо ендовенозна термоабляція недоступна (клас *Па*, рівень доказовості *А*) (Hamann et al., 2017; Kheirleiseid et al., 2018). Пацієнтам із ХЗВ, які потребують лікування ВРВ, рекомендовано амбулаторну флектомію, пінну склеротерапію під контролем УЗД або їх комбінацію (клас *І*, рівень доказовості *В*) (Zhang et al., 2012; Vasquez et al., 2017).

В осіб із ХЗВ, які потребують втручання через недостатність перфорантних вен, слід розглянути можливість ендовенозної абляції, пересічення або лігування (клас *Па*, рівень доказовості *С*) (Gent et al., 2015; Gibson et al., 2020). Пацієнтам із ретикулярним варикозом та/або телеангіектазіями перед лікуванням варто провести дуплексне УЗД вен нижніх кінцівок, щоб виявити недостатність (клас *І*, рівень доказовості *С*) (Ruckley et al., 2012). Для пацієнтів із ретикулярним варикозом, яким показано лікування, склеротерапія – метод першого вибору (клас *І*, рівень доказовості *А*) (Bertanha et al., 2017; Ianosi et al., 2019). В осіб із телеангіектазіями слід розглянути застосування склеротерапії (клас *Па*, рівень доказовості *А*) (Parlar et al., 2015; Bertanha et al., 2021).

У цій когорті хворих ймовірно доцільним є використання черезшкірного лазера (клас *Па*, рівень доказовості *В*) (Munia et al., 2012; Ianosi et al., 2019). Особам із НПВ малого діаметра, які

потребують лікування, рекомендовано ендovenозну термоабляцію замість операції або пінної склеротерапії (клас I, рівень доказовості A) (Paravastu et al., 2016; Voersma et al., 2016). Також для цієї групи пацієнтів слід розглянути застосування ендovenозної нетермальної нетумесцентної абляції вен (клас IIb, рівень доказовості B) (Carpintero et al., 2020; Mohamed et al., 2021). У хворих із НПВ малого діаметра, яким проводять ендovenозну термоабляцію, необхідно дотримуватись обережності, щоб уникнути пошкодження сурального нерва, якщо катетеризацію виконують нижче рівня середини гомілки (клас I, рівень доказовості B) (Rodriguez-Acevedo et al., 2017).

Для пацієнтів із недостатністю передньої додаткової підшкірної вени, які потребують лікування, слід розглянути використання ендovenозної термоабляції (клас IIa, рівень доказовості C) (King et al., 2009). Крім того, у цієї категорії хворих доцільною може виявитися пінна склеротерапія під контролем УЗД (клас IIb, рівень доказовості C) (Bradbury et al., 2010). В осіб із недостатністю стовбура підшкірної вени, яким було проведено ендovenозну термальну або нетермальну абляцію, варто розглянути доцільність супутнього втручання на венозних притоках у рамках спільного процесу прийняття рішень (клас IIa, рівень доказовості B) (Watanabe et al., 2020; Aherne et al., 2020). Для більшості хворих із БРВ без змін шкіри, пов'язаних із ХЗВ, лікування недостатності перфорантних вен нижніх кінцівок не рекомендовано. У пацієнтів з ізольованою або залишковою недостатністю перфорантних вен, що, як вважають, потребують значущої уваги, а також із виразними шкірними проявами (рівні доказовості C_{4b}, C₅, C₆ за класифікацією CEAP) можливо розглянути відповідну терапію (клас IIa, рівень доказовості B) (Gibson et al., 2020).

У пацієнтів із НПВ, які потребують лікування, слід розглянути амбулаторне консервативне гемодинамічне лікування венозної недостатності, якщо його проводять лікарі з відповідним досвідом (клас IIb, рівень доказовості B) (Bellmunt-Montoya et al., 2021). В осіб із неускладненим БРВ (рівень доказовості C₂ за класифікацією CEAP) доцільною може бути флебектомія зі збереженням стовбура підшкірної вени (клас IIb, рівень доказовості C) (Richards et al., 2021). Хворим із недостатністю великої підшкірної вени за дуже великого діаметра стовбура (>12 мм), ймовірно, знадобиться ендovenозна термоабляція (клас IIa, рівень доказовості C) (Dabbs et al., 2018; Woo et al., 2019). У пацієнтів із БРВ стопи та гомілки варто розглянути можливість флебектомії, склеротерапії та лігування перфорантних вен стопи під час або після усунення проксимального рефлюксу (клас IIb, рівень доказовості C) (Albernaz et al., 2018). В осіб із симптомним рецидивним БРВ через недостатність стовбура підшкірної вени слід розглянути можливість проведення ендovenозної термоабляції або пінної склеротерапії під контролем УЗД із/без флебектомії (клас IIa, рівень доказовості B) (Nwaejike et al., 2010; Darvall et al., 2011). У пацієнтів із симптомним рецидивним БРВ без недостатності стовбура підшкірної вени ймовірно доцільним є виконання пінної склеротерапії під контролем УЗД та/або амбулаторної флебектомії (клас IIa, рівень доказовості C; консенсусне рішення).

ВТРУЧАННЯ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ГЛИБОКИХ ВЕН

У пацієнтів з обструкцією клубової вени (ОКВ) та тяжкими симптомами / ознаками ендovenаскулярне лікування є варіантом першого вибору (клас IIa, рівень доказовості B) (Rossi et al., 2018; Williams et al., 2020). В осіб з ОКВ, яким проводять ендovenаскулярне втручання, слід розглянути використання внутрішньосудинного УЗД для контролю терапії (клас IIa, рівень доказовості C; консенсусне рішення).

Водночас у хворих з ОКВ, які мають венозну виразку, що погано лікується, тяжкий ПТС або інвалідизувальну «венозну кульгавість», може виявитися доцільною хірургічна або гібридна реконструкція глибоких вен, якщо ендovenаскулярні методики не є прийнятними (клас IIb, рівень доказовості C) (Dumantepe, 2020). Необхідно зауважити, що особам з ОКВ без виразних симптомів ані ендovenаскулярні, ані хірургічні інтервенції не рекомендовано (клас III, рівень доказовості C; консенсусне рішення). Пацієнтам, яким проводять ендovenаскулярну або хірургічну реконструкцію з приводу ОКВ, слід виконати дуплексне УЗД через день і через два тижні після втручання, а потім через регулярні проміжки часу (клас I, рівень доказовості C; консенсусне рішення). Також у хворих з ОКВ лікування має запроваджувати міждисциплінарна команда

(*клас I, рівень доказовості C; консенсусне рішення*). Для пацієнтів з анеризмою підколінної вени, що супроводжується тромбоемболічними ускладненнями, має мішкоподібну, веретеноподібну форму діаметром >20 мм або містить тромб, ймовірно, доцільним є хірургічне лікування (*клас IIa, рівень доказовості C*) (Norpeney et al., 2019). Ведення пацієнтів із захворюванням глибоких вен подано на рисунку 3. Стратегію інтервенційного лікування у хворих з обструкцією глибоких вен узагальнено на рисунку 4.

ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНИХ ВИРАЗОК

Пацієнтам з активною венозною виразкою (АВВ) нижніх кінцівок без інфекції застосування місцевих або системних антибіотиків для кращого загоєння виразки не рекомендовано (*клас III, рівень доказовості B*) (O'Meara et al., 2014). В осіб з АВВ нижніх кінцівок слід проводити об'єктивне оцінювання артеріального кровотоку (*клас I, рівень доказовості C; консенсусне рішення*).

Для хворих з АВВ нижніх кінцівок доцільною може бути компресійна терапія для поліпшення загоєння виразки (*клас I, рівень доказовості A*) (O'Meara et al., 2012). Зокрема, рекомендовано застосування багатошарових / нееластичних бандажів або регульованої компресійної білизни, які забезпечують тиск у ділянці кісточки не менш ніж 40 мм рт. ст. (*клас I, рівень доказовості A*) (Mosti et al., 2020). Окрім того, в осіб з АВВ нижніх кінцівок слід розглянути можливість використання ЕКП із забезпеченням цільового тиску в ділянці гомілки до 40 мм рт. ст. при невеликих і нещодавно виниклих виразках (*клас IIa, рівень доказовості B*) (Ashby et al., 2014). Якщо у хворих з АВВ нижніх кінцівок тиск на рівні кісточки становить <60 мм рт. ст., тиск у пальцях ніг <30 мм рт. ст. або гомілково-плечовий індекс $<0,6$, тривалу компресійну терапію не рекомендовано (*клас III, рівень доказовості C; консенсусне рішення*).

Додатково в осіб з АВВ нижніх кінцівок слід розглянути застосування переривчастої пневматичної компресії, якщо інші варіанти компресії недоступні, не можуть бути використані або не сприяють загоєнню виразки (*клас IIa, рівень доказовості B*) (Dolibog et al., 2014; Alvarez et al., 2020).

У хворих зі змішаною виразкою, спричиненою супутнім захворюванням артерій і вен, ймовірно, доцільною є модифікована компресійна терапія під ретельним клінічним наглядом із забезпеченням тиску <40 мм рт. ст., за умови, що тиск на рівні гомілки становить >60 мм рт. ст. (*клас IIb, рівень доказовості C*) (Stansal et al., 2018). У пацієнтів після загоєння венозної виразки нижньої кінцівки варто розглянути можливість тривалої компресійної терапії, щоб знизити ризик рецидиву (*клас IIa, рівень доказовості B*) (Milic, 2018).

Пацієнтам з АВВ нижніх кінцівок і НПВ рекомендована рання ендовенозна абляція для прискорення загоєння виразки (*клас I, рівень доказовості B*) (Gohel et al., 2018). Особам із НПВ після загоєння виразки вен нижньої кінцівки слід призначати лікування вен із недостатністю для зниження ризику розвитку рецидиву виразки (*клас I, рівень доказовості A*) (Gohel et al., 2020). Водночас у хворих з АВВ нижніх кінцівок варто розглянути доцільність абляції підвиразкового венозного сплетення за допомогою піної склеротерапії під контролем УЗД як частину стратегії лікування (*клас IIa, рівень доказовості C*) (Bush et al., 2013; Kamhaway et al., 2020).

Варто зазначити, що пацієнтам із НПВ і активними венозними виразками нижніх кінцівок або такими, що загоїлися, рекомендоване лікування НПВ навіть за наявності недостатності глибоких вен (*клас I, рівень доказовості A*) (Gohel et al., 2018). В осіб з АВВ нижніх кінцівок унаслідок НПВ і недостатності перфорантних вен поблизу виразки можна розглянути доцільність призначення супутньої терапії як рефлюксу стовбура вен, так і перфорантних вен із недостатністю (*клас IIb, рівень доказовості C*) (Gibson et al., 2020). У хворих з активною венозною виразкою нижніх кінцівок або такою, що загоїлася, а також ОКВ ймовірно доцільним буде венозне стентування (*клас IIa, рівень доказовості B*) (Yin et al., 2015; Williams et al., 2020).

Що стосується фармакотерапії, у пацієнтів з АВВ нижніх кінцівок слід розглянути можливість застосування мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, гідроксигетилрутозидів, пентоксифіліну або сулодексиду як доповнення до компресійної терапії, а також місцевої обробки рани для поліпшення загоєння виразки (*клас IIa, рівень доказовості A*) (Scallan et al., 2013; Wu et al., 2016).

Результати метааналізу даних трьох рандомізованих клінічних випробувань із застосуванням сулодексиду свідчать про збільшення частки повністю загоєних виразок нижніх кінцівок

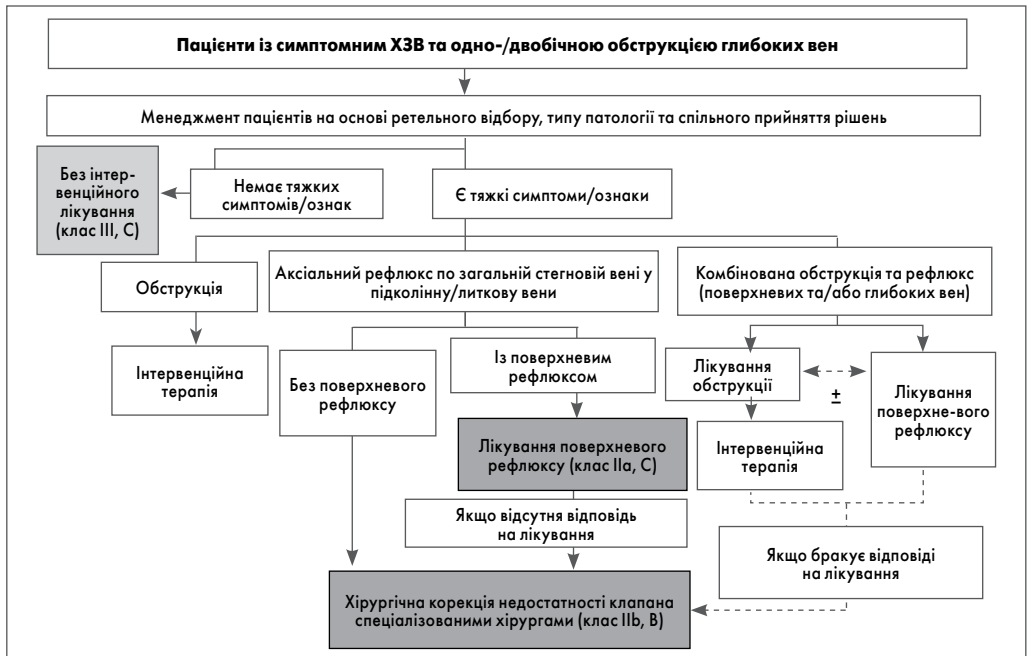


Рис. 3. Стратегія лікування пацієнтів із симптомною обструкцією глибоких вен, венозним рефлюксом або їх комбінацією

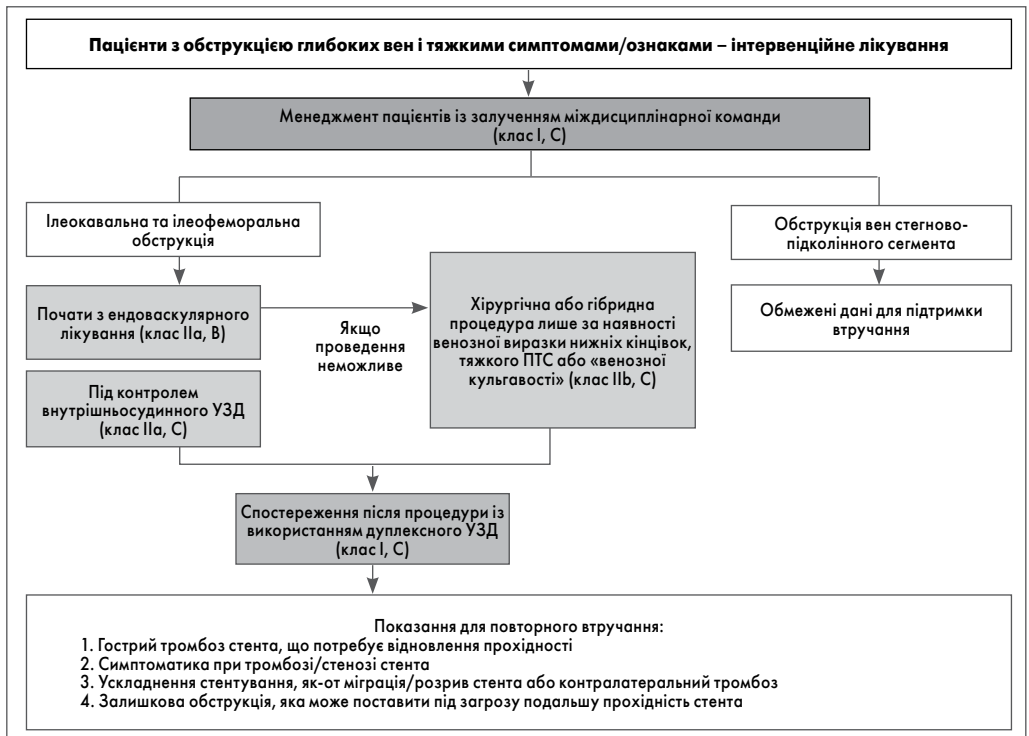


Рис. 4. Інтервенційне лікування пацієнтів із ХЗВ нижніх кінцівок і тяжкою обструкцією вен

у разі застосування препарату додатково до компресійної терапії та догляду за ранами (у 49% пацієнтів) порівняно з тільки компресійною терапією та доглядом за ранами (у 30% пацієнтів; відношення ризиків 1,66) (Wu et al., 2016).

ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕН ТАЗА, ЩО СПРИЧИНЯЮТЬ ВАРИКОЗ

Пацієнткам із тазовим болем і клінічною підозрою на тазові венозні порушення рекомендовано виключити інші причини болю (*клас I, рівень доказовості C*) (Park et al., 2004). Якщо у хворих жіночої статі є підозра на наявність ВРВ малого таза, варто також розглянути можливість виконання абдомінального та/або трансвагінального УЗД (*клас IIa, рівень доказовості B*) (Steenbeek et al., 2018). В осіб із симптомним ВРВ, яке може мати тазове походження, слід провести специфічне дуплексне УЗД апертур таза (*клас I, рівень доказовості C*) (Labropoulos et al., 2001).

Слід зауважити, що в пацієнтів із ВРВ малого таза без відповідних симптомів, які потребують лікування, як початковий терапевтичний підхід варто розглянути місцеві процедури з приводу ВРВ та асоційованих із ним апертур таза (*клас IIa, рівень доказовості C*) (Gavrilov et al., 2017; Delfrate et al., 2019). Хворим із ВРВ малого таза без симптомів не доцільно проводити емболізацію вен у межах стартового лікування (*клас III, рівень доказовості C*) (Hartung et al., 2015). В осіб із ВРВ малого таза з відповідними симптомами, які потребують проведення терапії, необхідно розглянути можливість емболізації вен для зменшення симптомів (*клас IIa, рівень доказовості B*) (Brown et al., 2018).

ОСОБЛИВІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ

Пацієнтів, які мали гостру спонтанну кровотечу з поверхневих вен, рекомендовано якомога швидше скерувати на обстеження та для отримання лікування (*клас I, рівень доказовості C; консенсусне рішення*). У хворих на ХЗВ, які перенесли епізод гострої кровотечі з поверхневих вен або телеангіектазій, слід розглянути застосування місцевої пінної склеротерапії для запобігання повторній кровотечі (*клас IIa, рівень доказовості C*) (Hamahata et al., 2011; Serra et al., 2018). Особам із ХЗВ, які страждають на ожиріння, варто радити знизити вагу для поліпшення венозних результатів (*клас IIa, рівень доказовості C*) (Shalan et al., 2021).

Також у пацієнтів з ожирінням і недостатністю стовбура поверхневих вен, які потребують лікування, необхідно розглянути можливість виконання ендовенозної абляції (*клас IIa, рівень доказовості C*) (Deol et al., 2020). Вагітним жінкам із симптомами та/або ознаками ХЗВ рекомендовано носити еластичну компресійну трикотажну білизну (*клас I, рівень доказовості B*) (Saliba et al., 2020). Для пацієнтів із ХЗВ, які отримують антикоагулянти та є кандидатами для проведення ендовенозної термоабляції, не рекомендовано переривання антикоагулянтної терапії (*клас III, рівень доказовості C*) (Westin et al., 2020).

ПЕРСПЕКТИВИ НА МАЙБУТНЄ

Комітет із розроблення рекомендацій визначив проблеми, щодо яких наразі бракує доказів, а також необхідні додаткові дослідження для поповнення даних клінічної практики. Серед них: розуміння природного перебігу ХЗВ; належна діагностика ХЗВ; консервативне лікування ХЗВ; терапія НПВ; лікування обструкції глибоких вен; лікування венозної виразки нижніх кінцівок; терапія ВРВ, пов'язаного з недостатністю вен малого таза; удосконалення практичних рекомендацій щодо лікування ХЗВ.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.esvs.org

Примітка. *Сулодексид є сумішшю глікозаміногліканів, що містить швидкоорухливу гепариноподібну фракцію (80%), яка має спорідненість з антитромбіном, та фракції дерматану сульфату (20%) зі спорідненістю до кофактор II гепарину. Сулодексид – препарат із плейотропними властивостями. Він має профібрінолітичний ефект, чинить антипроліферативний вплив на гладком'язові клітини, антиліпідемічну, антиагрегантну та протизапальну дію, а також захисну дію на ендотеліальний шар глікокаліксу (Nicolaidis et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol. 2018; 37(3): P. 247).

ВЕССЕЛ® ДУЕ Ф

Сулодексид, розчин для ін'єкцій 600 ЛО, капсули 250 ЛО



НАПРЯМ ДО
ВІДНОВЛЕННЯ
СУДИН

- Ендотеліопротектор з протизапальною та антитромботичною дією¹
- Патогенетичне лікування хронічних захворювань вен та артерій різного генезу²

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ

Показання

- Ангіопатії з підвищеним ризиком тромбозу, у т.ч. тромбоз після перенесеного гострого інфаркту міокарда;
- Окклюзивні захворювання периферичних артерій як атеросклеротичного, так і діабетичного генезу;
- Флебопатії та тромбоз глибоких вен;
- Мікроангіопатії (нефропатія, ретинопатія, нейропатія) та макроангіопатії (синдром діабетичної стопи, енцефалопатія, кардіопатія), зумовлені ЦД;
- Тромбофілія, антифосфоліпідний синдром;
- Гепариніндукована тромбоцитопенія;
- Цереброваскулярні захворювання: інсульт (гострий ішемічний інсульт і період ранньої реабілітації після перенесеного інсульту);
- Дисциркуляторна енцефалопатія, спричинена атеросклерозом, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, та судинна деменція;

Побічні реакції. Покришки, запаморочення, біль у верхній частині черевної порожнини, діарея, нудота, шкіряні висипання. Неприємні, головний біль, відчуття дискомфорту у черевній порожнині, диспегсія, метеоризм, блювання, екімея, еритема, кропив'янка. Рідко: агітія, втрата свідомості, шлункова кровотеча, периферичний набряк.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини, гепарину та гепариноподібних речовин, або до будь-яких інших компонентів препарату. Геморагічний діатез та захворювання, що супроводжуються збільшенням згортання крові.

Склад. Діюча речовина: сулодексид. 3 капсули містять 250 ЛО (мікропромієлінових одиниць) сулодексиду; 3 ампули (2 мл розчину) містять 600 ЛО сулодексиду.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Сулодексид. Код АТС: B01A 811.

Фармакологічні властивості. Сулодексиду притаманна антитромботична, антикоагуляційна, профібрінолітична та ангіопротекторна дія. Антикоагуляційна дія сулодексиду зумовлена його спорідненістю з кофактором гепарину II, який інгібує тромбін. Антитромботична дія сулодексиду опосередкована протизапальними Ха-активностями, сприянням синтезу та секреції простагландину (PGI₂) та зменшенням рівня фібриногену у плазмі крові. Профібринолітична дія зумовлена підвищенням активності тваринного активатора плазміногену та збільшенням активності його інгібітору. Ангіопротекторна дія пов'язана з відновленням структури та функціональної цілісності клітин ендотелію та з нормалізацією щільності негативного заряду базальних мембран судін. Відноситься за рецептом. Виробник: Альфасігма С.п.А./Alfasigma S.p.A., Італія/Італія С.п.А./Catalent Italy S.p.A., Місцезахоплення: Віл Енріко Фермі 1, 65020 Аламо (Пескара), Італія/Vil Enrico Fermi 1, 65020 Alamo (Pescara), Italy.

1. Carotti B., Piazza G., Goldhaber S. Z. Sulodexide in venous disease. J Thromb Haemost. 2019 Jan; 17(1):31-38. DOI: 10.1111/jth.14324.

2. V. MASOLA et al., Sulodexide improves endothelial function and reduces the inflammatory response in patients with peripheral artery disease. Int. Angiology 2014 Jun; 33(3):243-54.

Офіційний дистрибутор в Україні ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ»



м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1



office@sona-pharmexim.com



+38(044) 359-01-09



www.sona-pharmexim.com.ua



СОНО
ФАРМЕКСІМ

ALFASIGMA

Інформація для розповсюдження у спеціалізованих виданнях для медичних фахівців та лікарів, а також для розповсюдження на сайтах, електронних, спеціалізованих в медичній тематиці. Матеріал призначений виключно для фахівців медичної сфери. У випадку використання лінійної редакції чи у випадку копіювання інформації на електронні засоби, будь-якого роду, надається погодження з Державним Експертним Центром України за посередженням <http://alfa.bg.ua>. Скарги на якість надрукованої інформації, а також інформація з безпеки пацієнтів, надати прохати надіслати ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за адресою: +38(044) 359-01-09 або електронною поштою office@sona-pharmexim.com.



**Усі випуски Тематичного номера
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»
Медичної газети «Здоров'я України»
на порталі**

