



## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія



№ 1 (92)  
2024 р.  
12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 37639

Сучасний погляд  
на проблему  
інфекційного  
ендокардиту

Читайте на сторінці 3

Гостра серцева недостатність:  
сучасні рекомендації  
та перспективні напрями  
фармакологічного лікування

Читайте на сторінці 14

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

Читайте на сторінці 16

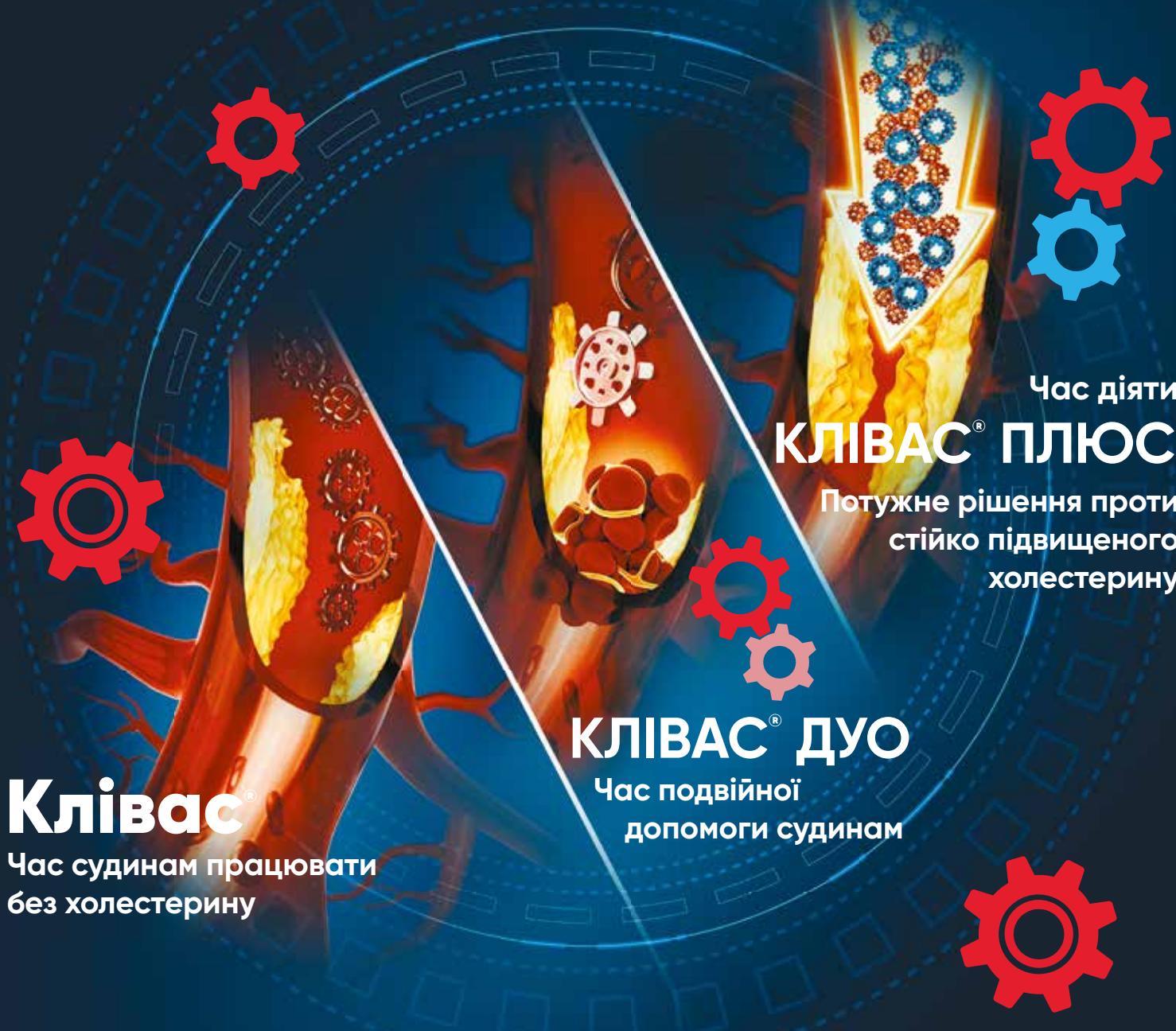
Пацієнт  
із подагричним  
артритом –  
неочікувані знахідки

Читайте на сторінці 20

Новітні тенденції  
у лікуванні  
пацієнтів  
з остеоартритом

Читайте на сторінці 22

# ЧАС КЕРУВАТИ ДИСЛІПІДЕМІЄЮ



Час діяти  
**КЛІВАС® ПЛЮС**  
Потужне рішення проти  
стійко підвищеного  
холестерину

**КЛІВАС® ДУО**  
Час подвійної  
допомоги судинам

**Клівас**  
Час судинам працювати  
без холестерину

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас®.**  
Склад. 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг або 20 мг). Лікарська форма. Таблетки, покриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Гіполіпемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С 03 А 02. Фармакологічні властивості. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), покращує лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень. Протиплоказання. Печерчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що триває переважно впродовж норми (БМН), та/або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспорину, період вагітності та годування груддю; жінок репродуктивного віку, що не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протиплоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії (рідко зустрічається). До таких факторів належать: порушення функції нирок помірно тяжкої ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; одночасний прийом статинів або сімейного анамнезу спадкових м'язових захворювань; новітність в анамнезі міастенії; стриманої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препаратів у плазмі крові; наявність пацієнта до м'язової рани; супутнє застосування фібрата. Побічні реакції. Цукровий діабет, головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль у животі, свербіж, висип, кропив'янка, млявість, астения (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія вилуску. За рецептом. Р.П. № UA 19794/01/01, № UA 19794/01/02, № UA 19794/01/03. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, Київ, 6-р-В, Гавела, 8.

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас® ДУО.**  
Склад. 1 капсула містить ацетилсалicyловою кислотою 100,00 мг та розувастатину кальцію 5,20 мг або 10,40 мг, або 20,80 мг (у перерахуванні на розувастатин 5 мг, 10 мг або 20 мг). Лікарська форма. Капсули тверді. Фармакотерапевтична група. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С03В06. Фармакологічні властивості. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), та збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зменшуючи загальну кількість частинки ЛПНЩ та ЛПНЩ. Езестеміб належить до класу ліпопротеїнових речовин, які селективно пригнічують утворення в кишечнику холестерину та зв'язаних з ним рослинних стероїлів. Показання. Первинна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних захворювань. Протиплоказання. Печерчутливість до діючої речовини (розувастатину, езестемібу) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі стійке підвищення сироваткових рівнів трансаміназ невідомої етіології та підвищення щоразової втрині від верхньої межі норми (ВМН), також форма порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; супутнє терапія циклоспорином, одночасне застосування комбінації софосбувір/велпатосвір/воксиліпрів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Щодо застосування ацетилсалicyлової кислоти, печерчутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальної астми, риніт та поліпи носа. Протиплоказано пацієнтам з мастоцитозом, у яких застосування ацетилсалicyлової кислоти може спричинити тяжкі реакції гіперчутливості (включно з циркуляторним шоком з прилиплими, гіпотензією, тахікардією та блювотиною); активна або позачергова виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі та/або шлунково-кишкові кровотечі чи інші види кровотеч, такі як цереброваскулярні крововиливки; геморагічний діабет; порушення згортання крові, такі як гемофілія та тромбоцитопенія; тяжка форма порушення функції печінки або нирок; також немеланозозна серцева недостатність; комбінація з метотрексатом, що застосовується у дозах > 15 мг/тиждень (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Щодо застосування лікарського засобу Клівас® ДУО, період вагітності та годування груддю. Протиплоказано застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; печерчутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу. Побічні реакції. Носова кровотеча, кропив'янка з свербінням, висип, підвищення рівня лікарських засобів та інші види взаємодій). Супутнє застосування фібрата (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам з факторами ризику розвитку міопатії (рідко зустрічається) дозу 40 мг протиплоказано. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірно тяжкої ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; спадковий м'язовий захворювання в особистому чи сімейному анамнезі; наявність в анамнезі токсичного впливу на м'язи, стриманої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, у яких може виникнути підвищення рівня лікарського засобу в плазмі крові; азотемія; пошкодження пацієнта; супутнє застосування фібрата (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та «Особливості застосування» Побічні реакції. Цукровий діабет, головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль у животі, свербіж, висип, кропив'янка, млявість, астения (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія вилуску. За рецептом. Р.П. № UA 19794/01/01, № UA 19794/01/02, № UA 19794/01/03. Виробник: Адамед Фарма С.А. Вулиця маршала Д.к. Піндуського, 5, П'юб'яне, 95-200, Польща.

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас® Плюс.**  
Склад. 1 таблетка містить езестемібу 10,0 мг та розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг, або 41,6 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг, 20 мг або 40 мг). Лікарська форма. Таблетки, покриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Гіполіпемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С03В06. Фармакологічні властивості. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), та збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зменшуючи загальну кількість частинки ЛПНЩ та ЛПНЩ. Езестеміб належить до класу ліпопротеїнових речовин, які селективно пригнічують утворення в кишечнику холестерину та зв'язаних з ним рослинних стероїлів. Показання. Первинна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних захворювань. Протиплоказання. Печерчутливість до діючої речовини (розувастатину, езестемібу) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі стійке підвищення сироваткових рівнів трансаміназ невідомої етіології та підвищення щоразової втрині від верхньої межі норми (ВМН), також форма порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування з комбінацією софосбувір/велпатосвір/воксиліпрів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Супутнє застосування фібрата (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам з факторами ризику розвитку міопатії (рідко зустрічається) дозу 40 мг протиплоказано. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірно тяжкої ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; спадковий м'язовий захворювання в особистому чи сімейному анамнезі; наявність в анамнезі токсичного впливу на м'язи, стриманої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, у яких може виникнути підвищення рівня лікарського засобу в плазмі крові; азотемія; пошкодження пацієнта; супутнє застосування фібрата (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та «Особливості застосування» Побічні реакції. Цукровий діабет, головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль у животі, свербіж, висип, кропив'янка, млявість, астения (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія вилуску. За рецептом. Р.П. № UA 19797/01/01, № UA 19797/01/02, № UA 19797/01/03. Виробник: ЕЛІТЕН ФАРМАСЬОПІКАЛ КО. ІНК, Маратонс Авеню, 95, Південні Атланти, 9009, Греція.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконадзора ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вошова Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»  
Київ, 6-р Вацлава Гавела, 8, 03124  
Компанія Acino Group, Швейцарія  
www.acino.ua

UA-CARD-IMI-012024-103

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



## Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



[t.me/HealthUAcom](https://t.me/HealthUAcom)



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



С.М. Стадник, д.мед.н., доцент, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

# Сучасний погляд на проблему інфекційного ендокардиту

Розпізнавання хвороби за зовнішнім виглядом – це іскра божа, за вислуховуванням – надзвичайна майстерність, за допомогою питань – спритність, а за дослідженням пульсу – мистецтво  
Пян Чіао (VI ст. до н.е.), китайський лікар

**Інфекційний ендокардит (ІЕ) протягом останніх 30 років стає дедалі значущою проблемою в галузі терапії та кардіології. Від першого опису ІЕ і до сьогодні його діагностика лишається доволі складним завданням для клініцистів, зокрема, через часті атипів ознаки хвороби та необхідність покладатися на дані інтегрального оцінювання клінічних, мікробіологічних, лабораторних та ехокардіографічних параметрів.**

ІЕ – це клінічний хамелеон, епідеміологія та природний перебіг якого постійно змінюються, відображаючи складну взаємодію між старінням населення, зростанням осіб, які приймають ін'єкційні наркотичні речовини, швидко прогресуючим розвитком кардіохірургічної допомоги з малоінвазивними втручаннями (зокрема, імплантовані кардіостимулятори, кардіовертер-дефібрилятори, транскатетерні клапани серця) у тісному зв'язку зі зміною етіології вбік переважання *Staphylococcus spp.* та *Enterococcus spp.* [3]. Не протриває тренду до зниження захворюваності з показниками несприятливих клінічних наслідків, що, ймовірно, не пов'язано з обмеженням режимів антибіотикопрофілактики, оскільки не фіксується зростання стрептококового ІЕ [37].

Своєю чергою, зростає захворюваність на ІЕ навіть в економічно розвинених країнах. У США та країнах Західної Європи захворюваність ІЕ коливається від 25 до 93 на мільйон населення. За даними дослідження Глобального тягаря хвороб, 2019 р. зареєстровано 1,09 млн випадків ІЕ, при цьому стандартизований за віком показник становив 13,8 на 100 тис. осіб, що на 39,4% перевищувало аналогічний 1990 р. (9,9 на 100 тис.) [38].

Летальність за ІЕ теж є високою (18-36%), попри ефективну антибактеріальну терапію (АБТ) та методи хірургічної корекції клапанів, які досить широко використовують у сучасній клінічній практиці [22]. До основних причин летальності належать септичні ускладнення, серцева недостатність та емболічні події (ЕП). За даними останнього великого реєстрового дослідження EURO-ENDO, емболії різних органів (головний мозок, легені, міокард) є причиною смерті у 20% випадків пацієнтів з ІЕ [22].

## Етіологія

Етіологічна картина сучасного ІЕ має доволі різноманітний характер залежно від економічного статусу країни та розвитку медичної допомоги. Так, у країнах, що розвиваються, зберігається історично сформований зв'язок ІЕ з переважанням стрептококової етіології, водночас у розвинених країнах простежуються небезпечні тенденції зростання стафілококового та ентерококового ІЕ. Етіологічна структура сучасного ІЕ: *S. aureus* – 17-43%, *Str. viridans* – 9-26%, коагулазонегативні стафілококи (*CoNS*) – 7-13%, *Enterococcus spp.* – 9-16,2%, *Str. bovis* – 2-10%, *Streptococcus spp.* (інші) – 3,1-7%, гриби – 1-7,2%, *НАСЕК (Haemophilus spp. (Haemophilus parainfluenzae), Aggregatibacter*

*actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella spp.*) – 0,3-3,5%, поліфлора – 0,4-1% [26, 40]. Також є відмінності щодо етіології ІЕ залежно від фенотипу ІЕ (табл. 1).

Чоловіки хворіють на ІЕ вдвічі частіше, ніж жінки. Якщо інфекційне ураження ендокарда розвивається із залученням до патологічного процесу інтактних клапанів, то визначають первинний ІЕ. Втім, не є рідкісною подією ураження патогенними мікроорганізмами вже змінених клапанів і підклапанних структур, зокрема у пацієнтів із ревматичними вадами серця, дегенеративними змінами клапанів, пролапсом мітрального клапана, штучними клапанами (вторинний ІЕ) (рис. 1) [8, 36].

## Етіологічна діагностика ІЕ

Через різноманітну етіологію ІЕ виникають значні труднощі для традиційного діагностичного алгоритму, заснованого на мікробіологічному дослідженні (МБД) крові та тканин резецованих клапанів (за їх доступності). Одну з провідних сучасних проблем ІЕ становить висока частота отримання важко інтерпретованих, хибнопозитивних і негативних результатів МБД (за різними даними на рівні 8,6-85%, у середньому 20-40%) [1]. Це визначає складність підбору ефективної терапії та несприятливий прогноз. Висока частота ІЕ з невстановленою етіологією за МБД зумовлена призначенням АБТ більш, ніж половині пацієнтів ще до встановлення діагнозу ІЕ, а також через зв'язок зі збудниками, які важко культивуються, і похибкою у виконанні МБД [4]. Найменш вивченим нині є ІЕ, спричинений рідкісними збудниками (*Bartonella spp., Coxiella burnetii, Tropheryma Whipplei* та *Brucella spp.*), що фіксують лише у спорадичних малокогортних дослідженнях [26]. Вищезазначене робить актуальним модернізацію етіологічної діагностики ІЕ із застосуванням додаткових методів, серед яких найширші можливості можуть мати молекулярно-біологічні дослідження у різних модифікаціях (полімеразна ланцюгова реакція [ПЛР], секвенування, секвенування нового покоління, флуоресцентна гібридизація).

Дані низки раніше виконаних досліджень підтвердили користь запровадження ПЛР-дослідження клапанів для етіологічної діагностики, зокрема з рекомендацією до включення його до діагностичних критеріїв Дюка [5]. Втім, згідно з міжнародними та національними клінічними рекомендаціями, молекулярно-біологічні дослідження, як-от імунохімічні, розглядаються лише як додаткові, після отримання негативних результатів МБД крові, що, ймовірно, обумовлено недостатньо доведеною користю застосування ПЛР-дослідження, заснованого переважно на вивченні тканин резецованих клапанів на малих популяціях оперованих пацієнтів. Теоретично ідеальним є виконання етіологічної діагностики



С.М. Стадник

ІЕ за допомогою ПЛР-дослідження зразків крові на широкий спектр патогенів, особливо в разі невиявленого збудника при МБД крові. Натепер такі дослідження є нечисленними і мають неоднозначні результати діагностичної переваги (чутливість 14-65%). При цьому слід зазначити їхню низьку якість із малою кількістю спостережень ретроспективного дизайну, у яких вивчення ПЛР-дослідження крові не є першочерговою метою і було відтермінованим за часом (тільки за негативних результатів МБД крові) [14].

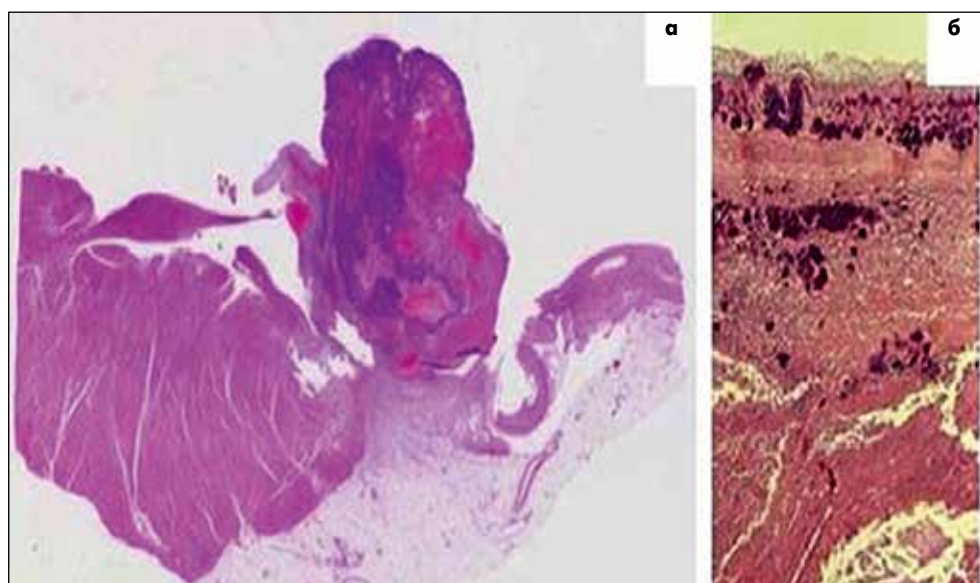
Безумовно, підвищення точності етіологічного діагностування, покращить якість ведення пацієнтів з ІЕ та сприятиме підвищенню рівня їх виживання. Проте сьогодні їхній прогноз лишається несприятливим. Привертає увагу госпітальна летальність, яка не знижується (14,4-58,8%), недостатній рівень виконання кардіохірургічних втручань (28,9-63,9%) і розвиток щонайменше одного ускладнення у 50% пацієнтів [4, 23]. Серед добре вивчених предикторів несприятливого прогнозу як у короткостроковому, так і у віддаленому періоді є: серцева недостатність, гостре порушення мозкового кровообігу, гостре ушкодження нирок, гостра / хронічна хвороба нирок, ІЕ протезованого клапана, вегетації  $\geq 15$  мм, ураження аортального клапана, *S. aureus*, ІЕ з невстановленою етіологією, високий індекс коморбідності Чарльсона [1].

Найбільш патогномонічним та одночасно небезпечним ускладненням ІЕ є розвиток ЕП без можливості їх достовірного прогнозування. Сучасна концепція патогенезу ІЕ описана у межах імунотромбозу (як результату складної взаємодії збудника з тромбоцитами, ендотелієм та імунними клітинами), що дає підстави вважати як можливий «внесок» нових потенційних маркерів до оцінювання прогнозу ЕП та ускладнень ІЕ загалом, як-от розрахункові індекси запалення та нейтрофільні позаклітинні пастки (НПП) – мало або практично не вивчені за ІЕ [19].

Із патофізіологічної точки зору ключовим компонентом вродженого імунітету є макрофаги, які значно інфільтрують тканини уражених органів, наприклад клапани серця, проте їхня участь у різних патологічних процесах, як-от за тяжких інфекцій, що супроводжуються

Продовження на наст. стор.

Патологія	Збудник
ІЕ нативного клапана	<i>S. aureus</i> , <i>Str. viridans</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>CoNS</i>
Вроджені вади серця і хронічна ревматична хвороба	<i>Str. Viridans</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> (інші), <i>S. aureus</i>
ІЕ протезованого клапана (ранній)	<i>S. aureus</i> , <i>CoNS</i> , <i>Candida spp.</i>
ІЕ протезованого клапана (пізній)	<i>CoNS</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Str. Viridans</i> , <i>S. aureus</i>
Особи, які приймають ін'єкційні наркотичні речовини	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>C. albicans</i>
ІЕ внутрішньосерцевого приладу	<i>S. aureus</i> , <i>CoNS</i>

Адаптовано за М. Özsoy *Infective endocarditis. J Transl Pract Med.* 2022. Vol. 1, № 1. P. 23-29.

**Рис. 1. Ураження патогенними мікроорганізмами вже змінених клапанів і підклапанних структур: а – гістологічний зріз вегетації фібринозно-геморагічного субстрату з лейкоцитарною інфільтрацією (початкове збільшення, x5); б – бактеріальні колонії (початкове збільшення, x20)**

Початок на попередній стор.

бактеріємією, зокрема в разі сепсису, варіативна та пов'язана з їхньою пластичністю (здатністю змінювати власний фенотип) [27]. Класично активовані прозапальні макрофаги (M1) продукують прозапальні цитокіни і підсилюють запальну відповідь; альтернативно активовані макрофаги (M2) продукують протизапальні цитокіни і беруть участь у розрешенні запалення, проте, передбачається існування континууму функціональних станів макрофагів залежно від чинника впливу [27]. Результати раніше виконаних досліджень на тваринах і у пацієнтів із сепсисом (як найближчого до ІЕ захворювання) продемонстрували зв'язок прозапальних макрофагів (M1) із несприятливим прогнозом [7]. Також у пацієнтів із сепсисом було виявлено мало вивчений зв'язок макрофагів із нейтрофільними позаклітинними пастками (НПП) через піроптоз [10]. Наукові роботи з вивчення макрофагів при ІЕ нечисленні, переважно мають експериментальний характер із поодинокими клінічними дослідженнями, спрямованими на встановлення морфофункціональних характеристик макрофагів завдяки аналізу експресії цитокінів, і різні дизайни за типом досліджуваного біологічного матеріалу (насамперед кров, рідше клапани) [12].

Тому виявлення значущості застосування ПЛР-дослідження зразків крові / тканин клапана, а також особливостей МБД зразків крові / тканин клапана для якісної етіологічної діагностики, розробка критеріїв визначення справжнього збудника з пропозицією модернізації алгоритму етіологічного обстеження пацієнтів з ІЕ, що дало б змогу точніше вивчити етіологічну структуру сучасного ІЕ, зокрема з визначенням ролі рідкісних збудників, із перспективою таргетного призначення АБТ, а також прогностичного значення маловивчених, доступних, патогенетично обґрунтованих маркерів (нейтрофільно-лімфоцитарний, тромбоцитарно-лімфоцитарний, системний імунозапальний індекси, НПП) є надзвичайно актуальною

та нерозв'язаною дотепер проблемою. Визначення напрямку поляризації макрофагів в уражених клапанах серця у пацієнтів з ІЕ відкриває перспективи вивчення їхнього функціонального профілю для діагностичних цілей та оцінювання прогнозу, особливо у поєднанні з НПП.

Втім, згадані додаткові методи застосовують уже на пізніх термінах діагностики, після отримання негативних результатів МБД крові, що в умовах реальної клінічної практики становить не менш ніж 5-6 днів. До цього часу бактеріємія, яка супроводжує ІЕ і початково вирізняється транзиторним характером із невисокою концентрацією збудника в крові, стає ще менш значущою, що визначає ймовірність отримання повторних позитивних результатів не тільки МБД, а й сучасних методів діагностики. Особливо цінним є виконання будь-якого етіологічного обстеження на якомога ранніх термінах, оптимальних до призначення АБТ або на її початкових етапах, що позначається на чутливості як МБД (переважно), так і, наприклад, молекулярно-біологічних методів (меншою мірою). Слід зазначити, що для широкого застосування в рутинній практиці етіологічної діагностики ІЕ МБД (крові, клапанів) відомі випадки хибнонегативних і хибнопозитивних результатів. Результати низки досліджень на тканинах клапанів серця продемонстрували недостатню діагностичну чутливість і специфічність МБД: істинно позитивні результати у пацієнтів з ІЕ були лише у 6-26% випадків ІЕ, а хибнопозитивні – у 28% осіб без ознак ІЕ [24]. Важливим аспектом є високі вимоги до взяття біологічного матеріалу для МБД і неприйнятно більшу тривалість виконання дослідження, попри незаперечну перевагу можливості визначення антибіотикочутливості / резистентності.

Ці обмеження диктують необхідність удосконалення алгоритму етіологічного діагностування ІЕ із ширшим застосуванням сучасних методів, насамперед незалежних від стадії культивування, для достовірного виявлення широкого

спектра збудників зі швидкими термінами виконання [17].

Проблеми діагностики ІЕ

Основу сучасного алгоритму етіологічної діагностики ІЕ становлять модифіковані критерії Дюка, представлені у міжнародних посібниках щодо ведення хворих на ІЕ [18]. Відповідно до них ідентифікація збудника – єдиний параметр, двічі відображений в умовах діагностування ІЕ як великий і малий критерій Дюка. Втім, варто зазначити, що в сучасних алгоритмах етіологічної діагностики ІЕ основним методом ідентифікації збудника є МБД крові / клапанів (вегетаций або інших біологічних середовищ, уражених за ІЕ). Проблемою більшої частини пацієнтів з ІЕ є виконання дослідження біологічного матеріалу (як правило, крові) на тлі тривалої АБТ, що часто визначають неефективність традиційного МБД [18]. Ба більше, недостатньо вивченим в Україні та в багатьох країнах світу є ІЕ, асоційований із рідкісними, важко / некультивованими мікроорганізмами [15].

Усе це визначає найбільш нерозв'язану проблему ІЕ – високу частоту ІЕ з невиявленим збудником. Відповідно до алгоритму етіологічного діагностування національних і міжнародних клінічних рекомендацій у разі отримання негативних результатів МБД крові, рекомендовано виконати додаткові дослідження (насамперед крові) високоточними та чутливими методами, представленими імунохімічними (в обмеженому аспекті) та молекулярно-біологічними дослідженнями (рис. 2).

Диференційна діагностика ІЕ

Перелік захворювань, із якими доводиться диференціювати ІЕ на ранніх стадіях захворювання, надзвичайно широкий. Найважливішими є: лихоманка неясної етіології (ЛНЕ); ревматоїдний артрит (РА) із системними ознаками, гостра ревматична лихоманка (ГРЛ); системний червоний вовчак (СЧВ); вузликосий полі артеріїт; неспецифічний аортоартеріїт; первинний / вторинний

антифосфоліпідний синдром (П/ВАФС); інфекційні захворювання, які мають ознаки лихоманки, висипки і спленомегалії (генералізована форма сальмонельозу, бруцельоз); злоякісні новоутворення (неходжкінські лімфоми, лімфогранулематоз); сепсис [16].

Труднощі у диференційній діагностиці між ІЕ та системними захворюваннями сполучної тканини визначаються ураженням судин і розвитком панартеріїту [39]. Прикладом цього може бути ГРЛ у межах системних симптомів, ще притаманне формування серцевих вад [34]. Виконуючи диференційну діагностику ГРЛ та ІЕ, слід звернути увагу на характерні для ІЕ ознаки. В анамнезі є вказівки на медичні маніпуляції, що супроводжуються бактеріємією; озноби; швидке прогресування вади серця або швидке формування нової вади з переважанням недостатності клапана; петехії на шкірі та слизових оболонках; спленомегалія; високі гострофазові показники; виявлення масивних вегетаций на клапанах під час ЕхоКГ; неефективність нестероїдних протизапальних препаратів [29].

Виявити масивні вегетачії на стулках клапанів серця часом у цій ситуації вкрай важко, проте наявність таких ускладнень, як перфорація та абсцедування стулок, безумовно, свідчить про ІЕ. Різноманітні клінічні та параклінічні зміни, як-от виразний лейкоцитоз, гіпохромна анемія, значне збільшення концентрації імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів у крові, гепатоспленомегалія, тромбоемболічні ускладнення, гломерулонефрит, пневмонія, плеврити, позитивна гемокультура, виразна і стійка лихоманка, що зникає лише після виконання АБТ, також свідчать про наявність ІЕ [8, 6] (рис. 3).

Серед захворювань сполучної тканини, із якими необхідно виконувати диференційну діагностику ІЕ, важливе місце посідає РА із системними ознаками. Для РА характерний розвиток ерозивно-деструктивних уражень суглобів та ураження серця за типом ендокартиту (50-60% випадків) [11]. Підгострому ІЕ також притаманний розвиток імунокомплексної патології із залученням опорно-рухового апарату (23-60% випадків) і артралгій, артритів, тендинітів та ентезопатій. У 40-50% випадків клінічний перебіг РА супроводжується гектичною лихоманкою, ендокардитом і складними порушеннями серцевого ритму [2].

Важливе значення у діагностиці системного васкуліту має біопсія шкірно-м'язового клаптя з виявленням у біоптатах запально-інфільтративних і некробіотичних змін ендотелію судин [22].

За диференційного діагностування використовують критерії нозологічних форм системних васкулітів – без бактеріємії, висока ефективність глюкокортикоїдної терапії та неефективність АБТ (на відміну від ІЕ) [32]. Певні труднощі можуть виникати за диференційної діагностики ІЕ та неспецифічного аортоартеріїту (хвороби Такаюсу), що має перебіг із формуванням аортальної недостатності, зумовленої дилатацією аорти. При цьому недостатність аортального клапана не супроводжується утворенням вегетачій на ньому [20].

На користь СЧВ свідчать відсутність виразної клапанної деструкції та регургітації, наявність негативної гемокультури та позитивного ефекту від застосування глюкокортикостероїдів та цитостатиків. Однією з найчастіших клінічних варіацій ВАФС є ураження клапанного апарату серця – до 88% усіх випадків [2]. Втім, у разі ІЕ частіше розвивається деструктивна пневмонія, а при СЧВ – судинні ураження легень у вигляді пульмонітів [30]. Досить складна диференційна діагностика ІЕ зі злоякісними новоутвореннями, особливо в осіб похилого віку [28]. Гектична лихоманка часто

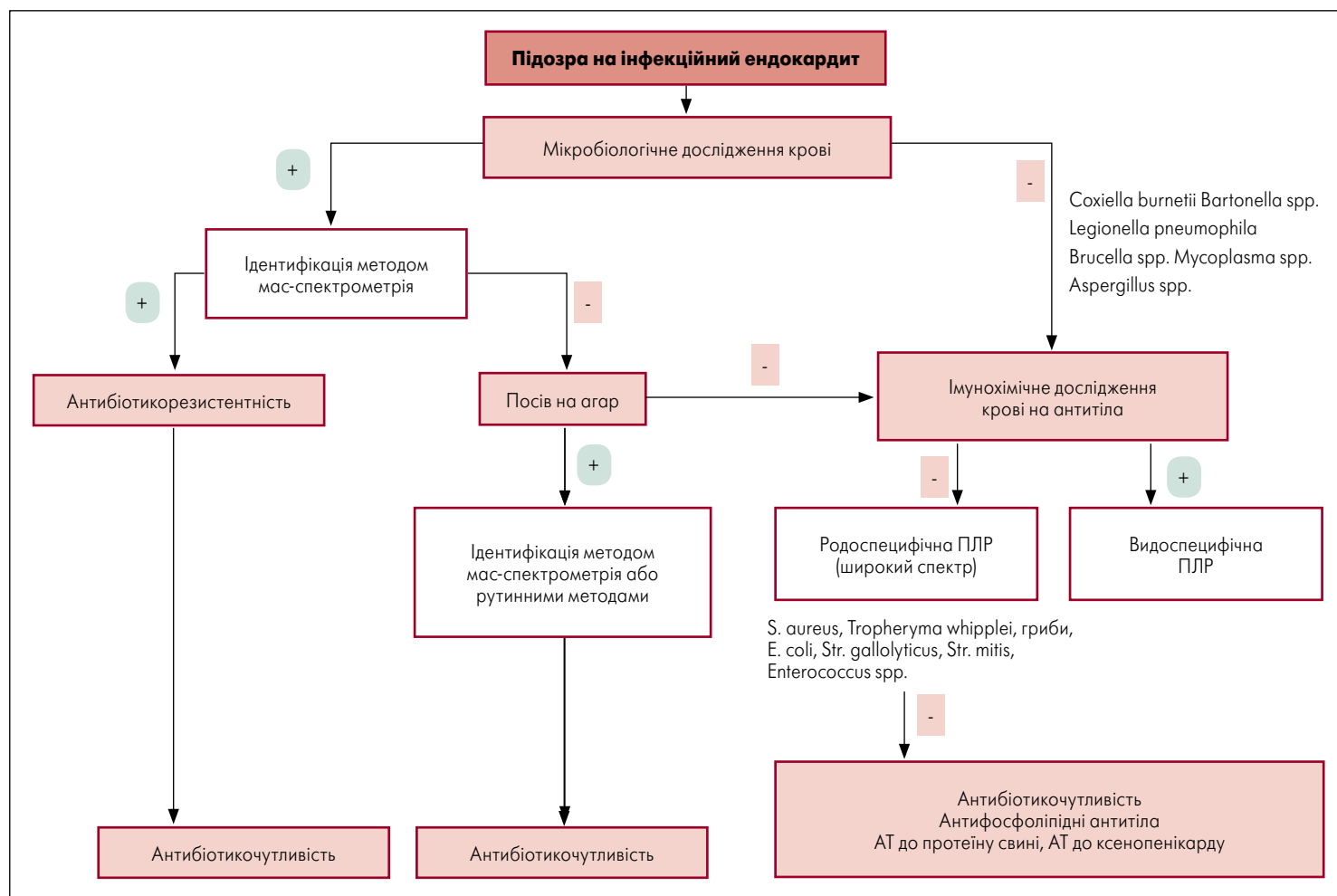


Рис. 2. Алгоритм етіологічної діагностики інфекційного ендокартиту

Примітки: етап 1 – виконання триразового МБД крові, доповненого мас-спектрометрією; етап 2 – за отримання негативних результатів на попередньому етапі виконання імунохімічного дослідження на антитіла до вузького спектра збудників, за позитивного результату – підтвердження збудника при ПЛР-дослідженні, за негативного результату – виконання ПЛР-дослідження крові на широкий спектр збудників. 1 – родоспецифічна ПЛР, спрямована на дослідження великої групи можливих збудників (якщо немає підозри про можливий збудника при ІЕ з негативною культурою крові); 2 – видоспецифічна ПЛР, спрямована на виявлення певного збудника (загалом для виявлення збудників, що важко / не культивуються, як-от *S. burnetii*, *Bartonella* spp., *T. Whipplei*, *C. acnes* та *M. hominis*).

Адаптовано за G. Habib Management of infective endocarditis. Heart (British Cardiac Society. 2006. V. 92, № 1. P. 124-30.

буває за гіпернефроми, пухлин товстої кишки, підшлункової залози, жовчного міхура [31].

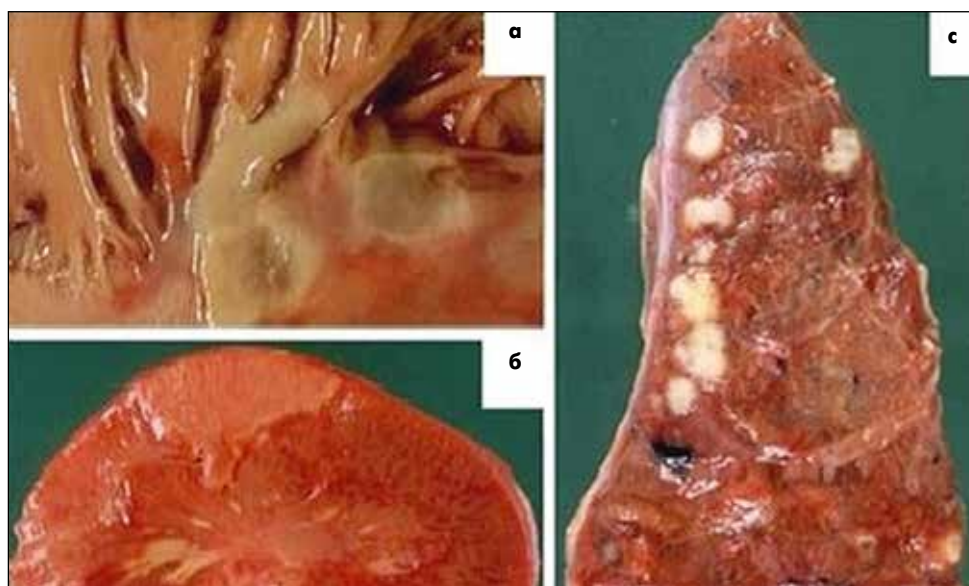
Водночас у людей похилого віку як наслідок хронічної ішемічної хвороби серця нерідко виникає грубий систолічний шум мітральної регургіації або протодіастолічний шум аортальної регургіації на тлі атеросклеротичного ураження аортального клапана. У таких ситуаціях, особливо у пацієнтів з анемічним синдромом і прискореним ШОЕ, перш ніж зупинитися на діагнозі ІЕ, слід виключити пухлинний процес [31]. Для підтвердження ІЕ у пацієнта мають бути наявними два «великі» критерії, або один «великий» і три «мали», або всі п'ять «малих» критеріїв Дюка. У цьому випадку призначення специфічного лікування можливе без виконання подальших діагностичних тестів [9].

Значні труднощі становить диференційна діагностика ІЕ та інших захворювань інфекційно-аутоімунної природи, а також пухлинних процесів. Ознаки ураження нирок при ІЕ підвищують ймовірність розвитку інших системних ознак, зокрема прогностично значущі, що дає змогу розглядати ураження нирок як важливий маркер несприятливого перебігу ІЕ. Діагноз ІЕ, особливо у людей похилого віку, потребує виключення пухлинного процесу за допомогою відповідних сучасних діагностичних методів [25]. Ризик розвитку ІЕ за наявності пухлин досить високий, оскільки пацієнти в межах верифікації онкологічного процесу часто зазнають інвазивних діагностичних процедур [13].

### Ускладнення

Ускладненнями ІЕ є: ушкодження клапанів із формуванням серцевої недостатності; абсцеси міокарда – до 20%, тромбоемболічні ускладнення – у 15-30% пацієнтів, мікотичні аневіризми судин (частіше за підгострого – до 15-20% спостережень); ураження нирок (раніше виявлялися майже у всіх випадках), а також рецидивування ІЕ. Емболічні події є патогномонічними та одночасно найнебезпечнішими ознаками ІЕ, проте, як і раніше, важко спрогнозувати ризик ЕП у пацієнтів з ІЕ [35]. ЕП розвивається у 30% пацієнтів з ІЕ, але її частота знижується до 9-21% після початку АБТ. При цьому найбільше прогностичне значення мають ЕхоКГ параметри, проте обговорюється можлива роль низки потенційних перспективних параметрів (СРБ, середній об'єм тромбоцитів, співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, антитіла до  $\beta_2$ -глікопротеїну I, матриксні металопротеїнази, а також деякі мікробіологічні чи клінічні характеристики). Емболія може мати безсимптомний перебіг приблизно у 20% пацієнтів з ІЕ і має бути діагностована за допомогою методів неінвазивної візуалізації (головний мозок і селезінка є найчастішими органами, схильними до емболії при ІЕ) [17].

Профілактика емболічних ускладнень продовжує бути провідною проблемою для клінічних лікарів і складним завданням, оскільки найчастіше ЕП трапляються до госпіталізації. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2015) щодо ведення хворих з ІЕ зазначено, що найвищий ризик емболії спостерігається впродовж перших двох тижнів АБТ, який пов'язаний із розміром та рухливістю вегетації. Тому для профілактики ЕП розглядають раннє хірургічне втручання (у перші дні АБТ), що значно знижує ризик смерті в пацієнтів із великими вегетациями порівняно з консервативною терапією. Крім того, слід враховувати ризик операції, клінічний статус і супутні захворювання пацієнта. Нині вивчають методи профілактики ЕП консервативною



**Рис. 3. Клінічні та параклінічні зміни за ІЕ: а – запалення та тромботичні нашарування, що спричиняють ушкодження папілярних м'язів за ІЕ; б – інфаркт селезінки, спричинений емболією інфікованим тромбом; с – абсцеси легень в умовах емболізації**

терапією з використанням антиагрегантів та антикоагулянтів і ведеться пошук нових мішеней для лікарських препаратів. Результати профілактики ІЕ в експериментальних дослідженнях антиагрегантами та антиромбоновими препаратами у щурів підтвердили їхню потенційну користь щодо профілактики ІЕ у людини.

Аспірин у комбінації з тіклопідіном, а також абіксимаб запобігали ІЕ, зумовленому *Str. gordonii* та *S. aureus* у 45-88% тварин. Дабігатрану етексилат запобігав ІЕ, спричиненому *S. aureus* у 75% щурів, без ефекту щодо ІЕ, викликаного *Str. gordonii* (<30% захисту). Неefективним був аценокумарол. Автори пропонують розглянути застосування дабігатрану етексилату в пацієнтів із протезованими клапанами, які потребують довічної антикоагуляції і які мають *S. aureus* ІЕ, асоційований із високою смертністю [33].

Хоча потенційна користь різних антиромботичних стратегій підтверджена в експериментальних дослідженнях, наявні клінічні дані є суперечливими. Натепер немає достовірних даних про необхідність розпочинати антиромботичне лікування в осіб із діагнозом ІЕ. Пацієнти, які мають серйозні показання до антиромботичного лікування антиагрегантами або антикоагулянтами, ймовірно, мають продовжувати це лікування, якщо немає протипоказань (наприклад, кровотечі).

Сьогодні найкращими антиемболічними стратегіями є рання діагностика, своєчасна адекватна АБТ та ретельний відбір пацієнтів, яким показано раннє хірургічне втручання.

### Клінічний випадок

**Пацієнт, 34 роки,** без попереднього кардіологічного анамнезу. У вересні 2022 року, перебуваючи в зоні бойових дій, отримав мінно-вибухову травму: вогнепальне поєднане проникаюче осколкове сліпе черепно-мозкове поранення з вхідним отвором у правій лобній ділянці з наявністю численних металевих осколків кісткових уламків і геморагічного крововиливу по ходу ранового каналу; забій головного мозку III ступеня; травматичний масивний субарахноїдальний крововилив; пневмоцефалія; дірчастий вогнепальний перелом у правій лобній ділянці; розтрощення очного яблука з повною втратою внутрішніх оболонок; вогнепальні осколкові сліпі поранення тулуба з наявністю металевих осколків у м'яких тканинах на рівні  $L_{III}-L_{IV}$  хребців і в м'яких тканинах грудної клітки на рівні VIII-IX ребер зліва. Після надання первинної медичної допомоги був евакуйований до Запорізької обласної клінічної лікарні, де виконано кістково-пластичну трепанацію черепа праворуч, видалення кісткових уламків і металевих осколків із порожнини

черепа, видалення внутрішньомозкової гематоми, пластика твердої мозкової оболонки (ТМО) аутоканинами (окістями), евісцерація правого очного яблука, торакотомія, видалення стороннього тіла з плевральної порожнини, ушивання лівої легені, дренажування плевральної порожнини по Бюлау. На подальших етапах евакуації лікувався консервативно. У листопаді 2022 року пацієнта переведено до Головного військового клінічного госпіталю (м. Київ), де йому було встановлено гастростому та продовжено консервативну терапію. Наприкінці грудня 2022 року потрапив на реабілітаційне лікування до Медичного реабілітаційного центру. Відтоді в пацієнта відзначалося підвищення температури ( $T^{\circ}$ ) до 39-40°C з ознобами та пітливістю, приймав симптоматичну терапію. Для продовження лікування пацієнта перевели до Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів) із діагнозом: лихоманка неясного генезу.

**Загальний стан.** На момент госпіталізації загальний стан пацієнта був тяжким,  $T^{\circ}$  – 38,1°C. Шкірні покриви та видимі слизові блідо-рожевого забарвлення, чисті. Наявні післяопераційні рубці. Периферичні лімфовузли не збільшені. Грудна клітка правильної форми, симетрична. Частота дихання 18 уд./хв. Перкуторно над легеньми ясний легеневий звук. Аускультативно над легеньми везикулярне дихання із жорстким відтінком, ослаблене в нижніх відділах з обох боків, де прослуховуються провідні хрипи в помірній кількості. Межі відносної серцевої тупості не розширені. Серцеві тони ослаблені, ритмічні. ЧСС – 88 уд./хв, АТ – 125/75 мм рт. ст.

Язик вологий. Живіт м'який, безболісний, гастростома функціонує. Нижній край печінки виступає на 2 см із-під правої реберної дуги. Перкуторно печінкова тупість збережена. Селезінка виступає на 0,5 см із-під лівої реберної дуги. Нирки не пальпуються. Постукування по попереку безболісне. Периферичних набряків немає. Сечопускання через катетер.

**Неврологічний статус.** Свідомість – акінетичний мутизм. Реагує на звернену мову розплющуванням ока, повертанням голови. Виконує елементарні команди, швидко виснажується. Очні щілини  $D < S$ . Реакція зіниці лівого ока на світло збережена. Обличчя асиметричне (опущений кут рота правобічно).

Об'єм рухів лівим очним яблуком в повному обсязі. М'язовий тонус у кінцівках різко підвищений за спастичним типом: у лівому ліктьовому суглобі наявна згинально-привідна контрактура, у колінних і гомілковоступневих суглобах – згинальні контрактури. Глибокі сухожилкові рефлексії з рук і ніг поживлені,  $S > D$ .

**Позитивні рефлексії:** хоботковий, дистанс-оральний, Марінеску-Радовичі.

Менінгеальних знаків немає. Функцію тазових органів не контролює.

Зважаючи на лихоманку, запідозрено, і підтверджено COVID-19. Через тяжку дихальну недостатність ( $ЧД$  – 34 на хвилину, зниження  $SpO_2$  до 78%) пацієнта інтубовано та розпочато респіраторну підтримку.

**У крові:** лабораторно-запальний синдром (лейкоцити –  $17 \cdot 10^9$ /л, п/с – 82,6%, СРБ – 95 г/л, прокальцитонін – 2,4 нг/мл, ШОЕ – 70 мм/год), залізодефіцитна анемія середнього ступеня тяжкості (еритроцити –  $2,93 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобін – 83 г/л, залізо – 2,9 мкмоль/л), гіпопротеїнемія (загальний білок – 56 г/л, альбумін – 20 г/л).

**Коагулограма:** протромбіновий індекс – 71,4%, фібриноген – 5,69 г/л. D-димер – 3524,6 → 1588,9 → 2899,4 нг/мл.

Загальний аналіз сечі: щільність – 1032, лейкоцитурія – до 48 п/зр, еритроцитурія – до 81 п/зр.

При МБД зразків крові – *S. aureus*.

При МБД харкотиння – *K. pneumoniae*  $10^8$  копій/мл, *P. aeruginosa*  $10^7$  копій/мл, *Proteus spp.*  $10^4$  копій/мл.

**ЕКГ:** синусова тахікардія із ЧСС – 120 уд./хв, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, дифузні зміни міокарду (рис. 4).

На рисунку 5 зображено рентгенологічну картину двобічної пневмонії на тлі явищ інтерстиційного набряку легень.

**ЕхоКГ:** незначна дилатація лівого передсердя (ЛП – 4,3 см), гіпермобільна вегетация фіксована до основи передньої стулки мітрального клапана з боку ЛП діаметром 1,5х1,0 см на ніжці діаметром 4 мм. Дифузна гіпокінезія та незначне зниження загальної скоротливості лівого шлуночка (ФВ ЛШ – 53%). Гідроперикард. Фіброз стулки та недостатність мітрального клапана з регургіацією 1-го ступеня (рис. 6).

**УЗД органів черевної порожнини:** гепатоспленомегалія, септичні вогнища селезінки, інфаркт селезінки.

**КТ органів грудної клітки:** двобічна полісегментарна пневмонія з появою вогнищ деструкції та випоту в плевральних порожнинах. КТ органів черевної порожнини з в/в контрастуванням: ознаки інфаркту селезінки з множинними абсцесами, множинні апостеми обох нирок, гепатомегалія. КТ головного мозку з в/в підсиленням: абсцес правої півкулі головного мозку.

**Діагноз:** Первинний гострий ІЕ МК, спричинений *S. aureus*, активна стадія. Недостатність МК 2-го ступеня. НК I. Двобічна полісегментарна пневмонія, важкого перебігу. Двобічний гідроторакс. Гідроперикард. Абсцес лобно-скроневої ділянки праворуч. Інфаркт селезінки з множинними абсцесами. Залізодефіцитна анемія середньої тяжкості.

Із першого дня стаціонарного лікування пацієнту призначено АБТ (гепацеф 4 г/добу+левофлоксацин 500 мг/добу), дексаметазон внутрішньовенно, без чіткого ефекту на перебіг пневмонії та ІЕ. У зв'язку із збереженням  $T^{\circ}$  до 39°C та з урахуванням результатів МКД (*S. aureus*) на 3-й день проведено заміну АБТ на меропенем 3 г/добу+ванкомицин 2 г/добу з подальшим переходом на лінезолід 1,2 г/добу+ванкомицин 2 г/добу. На підставі результатів МКД харкотиння (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Proteus spp.*) скориговано АБТ: гентаміцин 240 мг/добу+колістин 2 г/добу+ванкомицин 2 г/добу+флуконазол 150 мг, що в комплексі сприяло терапевтичному успіху.

На тлі терапії вперше було досягнуто стану стійкої нормотермії та зниження запальних маркерів крові [лейкоцити  $17 \cdot 10^9$ /л →  $7,8 \cdot 10^9$ /л, СРБ 95 → 10 мг/л, прокальцитонін 0,073 нг/мл], проте, за даними ЕхоКГ, встановлено збільшення мітральної регургіації до 2-го ступеня.

Продовження на стор. 30

# Етацизин

Етацизин  
50 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, № 50

**Антиаритмічний препарат  
№ 1\* в класі ІС з доведеним  
профілем безпеки<sup>1</sup>**



Оптимальний вибір для пацієнтів з аритмією без органічної патології серця<sup>1</sup>

Не знижує ЧСС та тиск<sup>1</sup>  
Може комбінуватись з β-блокаторами<sup>1</sup>  
Не впливає на інтервал QT<sup>1</sup>

Рекомендований при вагусобумовленій ФП<sup>2</sup>

**Від європейського виробника з 50-річним досвідом**

ФП – фібриляція передсердь; ЧСС – частота серцевих скорочень. \*Proxima data, Q1 2023. 1.Згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу Етацизин (Etacizin), РП № UA/3771/01/01 від 23.10.2020 №2417. 2. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. За ред. В.М.Коваленка, М.І.Лутка, Ю.М.Сиренка, О.С.Синьова. 6-те видання, перероб. і доповн. Київ: Четверта хвиля, 2023. 384 с. (С.266-267)

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Етацизин (Etacizin). Діюча речовина: етацизин; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить етацизин 50 мг. Лікарська форма: Таблетки, вкриті оболонкою. Фармакогруппа: Антиаритмічний засіб, клас ІС. Код АТХ: C01BC09. Показання: Шлуночкова та надшлуночкова естростотія; пароксизми меротетія; тріпотлива передсердя; шлуночкова і надшлуночкова тахікардія, у тому числі і при синдромі передсердного збудження шлуночків. Протипоказання. Підвищена чутливість до етацизину або допоміжних речовин лікарського засобу; виражені порушення провідності (у т. ч. синоатриальна блокада, атривентрикулярна блокада II–III ступеня при відсутності штучного водія ритму), порушення внутрішньошлуночкової провідності; виражена гіпертрофія міокарда лівого шлуночка; наявність постінфарктного кардіосклерозу; кардіогенний шок; гострий коронарний синдром; гострий інфаркт міокарда і протягом 3 місяців після гострого інфаркту міокарда; виражене розширення порожнини серця; зменшення фракції викиду лівого шлуночка (дані ехокардіографії), зупинка синусового вузла; звуження артеріального гілокенізу; хронічна серцева недостатність III–IV класу виражені порушення функції печінки та/або нирок; порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпомангемія); однокласний прийом інгібіторів моноаміноксидаз (МАО); одночасне застосування антиаритмічних засобів ІС (морацизин, пропафенон, аланілін) і ІА класу (хінідин, прокаріамід, дизопірамід, аймалин); порушення ритму серця у поданні з блокадами проведення за системою пучок Гіса – волокна Пуркінє; період вагітності і годування груддю; вік пацієнта до 18 років. Побічні реакції. З боку центральної нервової системи: часто – запаморочення, розлади координації (на початку лікування). (Розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Етацизин – антиаритмічний препарат ІС класу. Має виражену і тривалу антиаритмічну дію. Пригнічує швидкість наростання фронту потенціалу ді, не змінює потенціал спокою. Впливає переважно на натрієві канали (як на зовнішній, так і на внутрішній поверхні клітинної мембрани), зменшує амплітуду та уповільнює процеси інактивації і реактивації швидкого натрієвого току. Блокує вхід іонів кальцію по повільних каналах мембрани. Подовжує тривалість рефрактерних періодів передсердь і атривентрикулярного вузла. Уповільнює швидкість наростання потенціалу ді в передсердях і шлуночкових вузлах Пуркінє і додаткових шляхах проведення збудження по атривентрикулярному вузлу і пучку Гіса. Пригнічує синоатриальне проведення, особливо при синдромі слабкості синусового вузла, розширює комплекс QRS на електрокардіограмі (приблизно на 25%), збільшує уповільнює провідність шлуночків (у системі пучок Гіса – волокна Пуркінє). Має негативну ізопротропну дію, виявляє місцевостимулюючу і слабоміотичну активність. Етацизин не змінює частоту серцевих скорочень при короточасному застосуванні і зменшує при тривалому застосуванні. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Олайнфарм»/JSC «Olaifarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Вулиця Рутіціу 5, Олайне, LV-2114, Латвія / 5 Rurpnic street, Olaine, LV-2114, Latvia.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у вигляді індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

За підозри на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилки при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм Україна», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Свєрдловська, 13, кабінет 211, моб.: +380936312296, ел. пошта: dmytro.savchenko@olainfarm.com.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: maupna.babenko@olainfarm.com. Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм Україна», 03039, м. Київ, просп. В. Лобановського, 119а, офіс 34.



## З М І С Т

### КАРДІОЛОГІЯ

**Сучасний погляд на проблему інфекційного ендокардиту**

С.М. Стаднік, д.мед.н., доцент ..... 3

**Ехокардіографія** ..... 10

**Гостра серцева недостатність: сучасні рекомендації та перспективні напрями фармакологічного лікування** ..... 14

**Управління ризиками: від первинної до вторинної профілактики серцево-судинних захворювань** ..... 16

**Раміприл: фармакологічні особливості, ефективність та безпека у лікуванні серцево-судинних захворювань** ..... 26

### РЕВМАТОЛОГІЯ

**Пацієнт із подагричним артритом – неочікувані знахідки** ..... 20

**Новітні тенденції у лікуванні пацієнтів з остеоартритом** ..... 22

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Перспективи застосування езетимібу** ..... 8

**Вплив стресу на організм людини** ..... 19

**Наслідки непризначення терапії статинами в пацієнтів після ішемічного інсульту** ..... 24

**Комбінована терапія дисліпідемії розувастатином помірної інтенсивності та езетимібом порівняно з монотерапією розувастатином високої інтенсивності в пацієнтів, які нещодавно перенесли ішемічний інсульт** ..... 28

**2024**

**Львівський медичний форум**

**21-23 травня**

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул.Коперника, 17)

**28**

**МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ТанMED»**

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VII спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

Інформаційні партнери:

Організатор форуму: **Гал-ЕКСПО** АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexpo.com.ua/galmed  
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

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

**Редакційна колегія**

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавець: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Медична газета «Здоров'я України»

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

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

Код ЄДРПОУ 41393830  
 Передплатний індекс: 37639

Адреса для листів:  
 вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123  
 E-mail: zu@health-ua.com

Контактні телефони:  
 Редакція ..... +38 (067) 234-81-49  
 Відділ маркетингу ..... +38 (063) 599-39-91  
 Відділ передплати та розповсюдження ..... +38 (095) 476-72-79

Газету віддруковано в ТОВ «ГЕЛОНА ГРУП»  
 Україна, 03150, місто Київ, вул. Фізкультури, буд. 30-В

Підписано до друку: лютий 2024 р.  
 Замовлення № 1200324. Наклад 12 750 прим.

Редакція має право публікувати матеріали,  
 не поділяючи точки зору авторів

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

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

Юридично підтверджений наклад

**ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!**

**Здоров'я України**  
 МЕДИЧНА ГАЗЕТА

**Шановні читачі!**

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

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

**Передплатний індекс – 37639**

**Періодичність виходу – 6 разів на рік**

**Вартість передплати:**

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



**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

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



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



# Перспективи застосування езетимібу

**Попри значний прогрес протягом останніх десятиліть у вивченні та лікуванні дисліпідемії, атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (ССЗ) лишаються однією з основних причин смерті в усьому світі (Tsao et al., 2022). Як основному чиннику ризику метаболічних захворювань і атеросклеротичних ССЗ дисліпідемії притаманний аномальний ліпідний профіль, зокрема високий рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) ( $\geq 160$  мг/дл, або  $\geq 4,1$  ммоль/л), низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ( $< 40$  мг/дл, або  $< 1,0$  ммоль/л) або високий рівень тригліцеридів ( $\geq 200$  мг/дл, або  $\geq 2,3$  ммоль/л).**

## Діагностика і лікування дисліпідемії

Завдяки результатам великих епідеміологічних досліджень, як-от Framingham Heart Study (Kannel, 1979) та Seven Countries Study (Keys, 1984), уже понад 40 років відомо про зв'язок між підвищеним рівнем холестерину в сироватці крові та ризиком ССЗ. Дані кількох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) протягом наступних років послідовно демонстрували, що зниження рівня ХС ЛПНЩ сприяє зниженню частоти основних СС подій. Це свідчить на користь контролю ХС ЛПНЩ як головної стратегії гіполіпідемічної терапії. Одним із першочергових завдань у лікуванні підвищеного рівня холестерину є зміна способу життя, зокрема зниження ваги, збільшення фізичної активності та зміна режиму харчування (Skolnik et al., 2017).

Експерти Американського коледжу кардіології та Американської кардіологічної асоціації (ACC/AHA, 2018) рекомендують виконувати загальне оцінювання ризику ССЗ протягом подальших 10 років пацієнта за допомогою шкали SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для асимптомних дорослих  $> 40$  років без ознак ССЗ, за цукрового діабету (ЦД), хронічної хвороби нирок, сімейної гіперхолестеринемії або при ХС ЛПНЩ  $> 190$  мг/дл, або  $> 4,9$  ммоль/л (Grundey et al., 2019).

За дуже високого ризику ССЗ терапевтична тактика має забезпечити зниження на  $\geq 50\%$  ХС ЛПНЩ проти початкового показника та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л, або  $< 70$  мг/дл. Першою лінією терапії є призначення статинів. За помірного ризику ССЗ доцільно прагнути цільового рівня ХС ЛПНЩ  $< 2,6$  ммоль/л, або  $< 100$  мг/дл; за низького –  $< 3,0$  ммоль/л, або  $< 116$  мг/дл. Для пацієнтів із дуже високим ризиком атеросклеротичних ССЗ як індикатор потреби в додатковій нестатинній терапії визначено поріг ХС ЛПНЩ 70 мг/дл, або 1,8 ммоль/л (таблиця).

Про тактику зниження рівня ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ до цільових порогових значень на основі профілю СС ризику пацієнта зазначено у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства атеросклерозу (ESC/EAS, 2019), Американської асоціації клінічних ендокринологів і Американського коледжу ендокринології (AACE/ACE, 2020), а також у настановах із клінічної практики ендокринологічного товариства (Mach et al., 2019; Handelsman et al., 2020; Newman et al., 2020). Зокрема, експерти пропонують орієнтуватися на рівні ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл, або  $< 1,8$  ммоль/л і рівні ХС не-ЛПВЩ  $< 100$  мг/дл, або  $< 2,6$  ммоль/л у пацієнтів із клінічним атеросклеротичним

СС захворюванням не залежно від початкового значення ХС ЛПНЩ. У рекомендаціях AACE/ACE та ESC/EAS наведено навіть нижчі рівні ХС ЛПНЩ ( $< 1,4$  ммоль/л, або  $< 55$  мг/дл) для пацієнтів із дуже високим ризиком атеросклеротичного ураження.

Автори Консенсусної заяви AACE/ACE щодо алгоритму лікування дисліпідемії та профілактики серцево-судинних захворювань (Consensus Statement by AACE/ACE on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm) наголошують, що у клінічному лікуванні дисліпідемії метою є прагнення досягнення рівня ліпідів у межах норми; однак для осіб із вищим ризиком необхідно ставити більш агресивні цілі (Handelman et al., 2020).

Серед ліпідознижувальних препаратів статини, які інгібують 3-гідрокси-3-метилглютарил коензим А (ГМГ-КоА) редуктазу (фермент у шляху біосинтезу холестерину), є найбільш вивченою групою лікарських засобів, рекомендованих для лікування дисліпідемії. Проте, за даними досліджень, лише частка пацієнтів досягає цільового рівня ХС ЛПНЩ під час лікування статинами (Lee et al., 2019). Як зазначають С.А. Rodriguez et al. (2015), приблизно троє із чотирьох пацієнтів із високим ризиком не досягають очікуваного зниження рівня ХС ЛПНЩ.

У дослідженні DYSIS II серед більш ніж 10 тис. осіб із дуже високим СС-ризиком, цільовий рівень ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл, або  $< 1,8$  ммоль/л фіксували лише у 29,4% пацієнтів з ішемічною хворобою серця та у 18,9% із гострим коронарним синдромом (ГКС) (Gitt et al., 2017). Попри рекомендації щодо лікування, велика частка пацієнтів із дуже високим і високим ризиком не досягають терапевтичної цілі. Тому все частіше призначають високоінтенсивну статинотерапію або комбіновану терапію у поєднанні з езетимібом (Kim et al., 2021).

Рекомендовано розглядати терапію езетимібом на додаток до максимально переносимої терапії статинами як для первинної, так і для вторинної профілактики у пацієнтів, які не досягли цільового зниження рівня ЛПНЩ лише за допомогою максимально переносимої терапії статинами (ACC, 2018). Крім того, слід враховувати індивідуалізований підхід у виборі стратегії лікування, що передбачає оцінювання клініцистом глобального ризику індивіда, потенційної користі порівняно з потенційними побічними ефектами та взаємодією між ліками. У дорослих із ЦД, які мають  $\geq 20\%$  ризику за шкалою SCORE, досягнення  $\geq 50\%$  зниження ХС ЛПНЩ завдяки додаванню езетимібу (10 мг/добу) до терапії статинами помірної інтенсивності з'являється з ефектом, що й за терапії статинами високої інтенсивності.

## Монотерапія езетимібом

Попри велику кількість даних, що підтверджують клінічну ефективність терапії статинами, клінічних досліджень, у яких оцінювали б монотерапію езетимібом, відносно небагато. Дані метааналізу восьми РКД щодо клінічної ефективності монотерапії езетимібом (10 мг/добу) впродовж 12 тижнів продемонстрували зниження середнього рівня ХС ЛПНЩ на 18,58%. Крім того, спостерігалася значне зниження

загального холестерину (13,49%) і тригліцеридів (8,6%) порівняно з групою приймання плацебо (Pandor et al., 2009). В іншому метааналізі, як зазначають дослідники, загальна поширеність непереносимості статинів становила 9,1% (Butycki et al., 2022). Монотерапії езетимібом у пацієнтів із непереносимістю статинів або протипоказаннями до їх застосування знижує рівень ХС-ЛПНЩ на 18,56%, що є економічно ефективною порівняно з непризначенням лікування (Ara et al., 2008).

У дослідженні GAUSS-3, у 20 160 осіб вивчали ефективність двох стратегій нестатинної терапії: езетимібу (10 мг/добу) та інгібітора PCSK9 у пацієнтів із непереносимістю статинів (Nissen et al., 2016). На 24-му тижні середні відсоткові зміни рівня ХС ЛПНЩ у групі застосування езетимібу становили  $-16,7\%$ . Доказів щодо монотерапії езетимібом як засобом першої лінії для первинної профілактики атеросклеротичних ССЗ нині недостатньо (Lee et al., 2023).

Езетиміб належить до нового класу селективних інгібіторів всмоктування холестерину. Він схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) 2002 року. Як зазначено у спільній настанові ACC/AHA (2019) щодо контролю рівня холестерину в крові, езетиміб є найпоширенішим нестатинним препаратом, який допомагає знижувати рівень ХС ЛПНЩ на 13-20%.

## Механізм зниження холестерину езетимібом

Рівень холестерину в плазмі утворюється з двох основних джерел: вироблення холестерину в печінці та периферичних тканинах і всмоктування холестерину з їжі та жовчі в шлунково-кишковому тракту. До 50% загального синтезу відбувається в печінці людини, але більшість клітин не можуть повністю розщепити холестерин. Вони можуть виводити надлишок холестерину або зберігати його в краплях ліпідів у вигляді етерифікованих ефірів холестерину (Luo et al., 2020). Одним з основних шляхів виведення холестерину є перетворення холестерину на жовчні кислоти через печінку та виведення їх до кишківника разом із жовчю, що є ключем до підтримки балансу рівня холестерину в організмі. Крім синтезу *de novo* та печінкової екскреції, кишкова абсорбція екзогенного холестерину з продуктами харчування відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу холестерину (Vaigent, 2015). Тривале надмірне поглинання холестерину зрештою призведе до багатьох захворювань, зокрема гіперхолестеринемії, яку вважають однією з причин ССЗ і раку (Singh et al., 2013; Aljenedil et al., 2018; Giugliano et al., 2017; Nelson et al., 2013; Zhang et al., 2021).

Езетиміб відрізняється від інших засобів, що знижують рівень холестерину, оскільки він не збільшує виведення жовчних кислот і не пригнічує синтез холестерину в печінці. Він пригнічує всмоктування холестерину на шіткової облямівці тонкої кишки за допомогою транспортера стеролів Niemann-Pick C1-Like-1 (NPC1L1) (Brag, 2004).

Зниження всмоктування холестерину призводить до зменшення доставки холестерину до печінки, збільшення виведення холестерину з крові та зменшення запасів

холестерину в печінці (рисунок). Таке послідовне зниження всмоктування холестерину призводить до зниження загального холестерину, тригліцеридів і ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ. Результати клінічних досліджень останніх років підтвердили додаткові переваги застосування езетимібу, зокрема його антиатеросклеротичну і протизапальну дію, вплив на окислення ліпопротеїдів, участь у метаболізмі глюкози та резистентність до інсуліну.

## Вплив езетимібу на товщину інтими-медіа

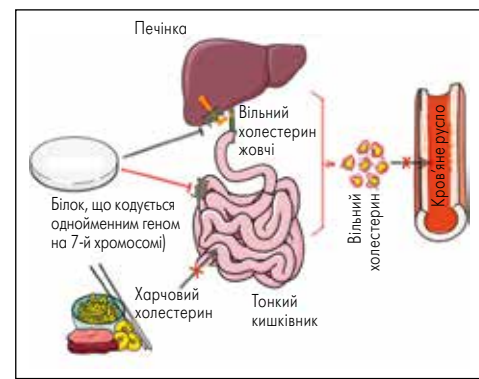
Механізм утворення атеросклеротичних бляшок полягає у тому, що частинки, багаті холестерином, проникають до стінок артеріальних кровоносних судин, зумовлюючи затримку частинок ЛПНЩ (Bernardi et al., 2018). Товщина комплексу інтими-медіа внутрішньої сонної артерії — це відомий маркер атеросклерозу та потужний предиктор ССЗ (Nezu et al., 2017). Відповідно до даних метааналізу 119 досліджень, зниження прогресування зміни каротидної інтими-медіа значно знижує ризик ССЗ (Kwon et al., 2023). Крім того, показник товщини інтими-медіа мав позитивну кореляцію із захворюваністю на інсульт серед учасників без інсульту та ССЗ в анамнезі (Polak, 2011).

У дослідженнях SANDS і VYCTOR вивчали зміну товщини каротидної інтими-медіа у відповідь на гіполіпідемічну терапію (Howard, 2008; Meaney, 2009). За результатами цих досліджень, користь комбінації з езетимібом виявилася більш значущою.

За зниження товщини інтими-медіа каротидних судин спостерігалася зменшення атеросклерозу в пацієнтів групи високого ризику. Крім того, дані дослідження PRECISE-IVUS комбінованої терапії, що передбачала застосування езетимібу, продемонстрували нижчі рівні ХС ЛПНЩ і повільніше прогресування коронарного атеросклерозу в пацієнтів із високим ризиком атеросклеротичного ССЗ і високою товщиною каротидної інтими-медіа на початку лікування (Tsujita, 2015).

Внаслідок комбінованої терапії з езетимібом у дослідженні OCTIVUS було підтверджено зменшення розміру атероми і змінено складу бляшок у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (Hougaard et al., 2017). Стабільність бляшки є одним із вирішальних чинників розвитку та прогресування атеросклерозу. Розвитку атеросклерозу сприяє окислення частинок ЛПНЩ — це ключова атерогенна зміна ЛПНЩ.

За даними ще одного дослідження, застосування езетимібу окремо або як засобу доповнення до терапії статинами подовжувало час затримки окислення ХС ЛПНЩ (Hussein et al., 2008). Дані кількох клінічних досліджень продемонстрували, що після комбінованого лікування рівні окислених ЛПНЩ знизилися на 8-15% (Pesaro, 2012; Sakuma, 2019).



**Рис. Антиатерогенний механізм езетимібу**  
Адаптовано за J. Gu et al. Ezetimibe and Cancer: Is There a Connection? Front Pharmacol. 2022. Vol. 13: 831657.

Рекомендації	Клас	Рівень
Призначте високоінтенсивну терапію статинами у максимально переносимій дозі для досягнення цільових рівнів залежно від ступеня ризику	I	A
Якщо цільових рівнів ХС ЛПНЩ не досягнуто за максимально переносимою дозою статину, рекомендовано комбінацію з езетимібом	I	B

Адаптовано за ESC/EAS, 2019.



### Езетиміб і маркери запалення

Ще одним маркером атеросклеротичного запалення і ризику ССЗ є високочутливий С-реактивний протеїн (вчСРП) (Ridker, 2016). На початковій стадії атеросклерозу вчСРП активує прикріплення моноцитів до артеріальної стінки. За даними кількох клінічних досліджень, езетиміб як доповнення до терапії статинами сприяв зниженню маркерів запалення (Luo, 2014; Wang, 2017). Результати метааналізу засвідчили, що лікування езетимібом було ефективнішим щодо зниження рівнів вчСРП (середня різниця -0,64 мг/л; 95% ДІ від -1,07 до -0,21 мг/л) порівняно зі статинами або інгібітором PCSK9 (Yang et al., 2022). За даними ще одного клінічного дослідження, рівні інтерлейкіну (IL)-6 і вчСРП були нижчими в групі застосування комбінованої терапії з езетимібом, ніж за монотерапії статинами (Wang, 2016). Порівняно з початковим рівнем вчСРП  $9,35 \pm 3,21$  мг/л у групі комбінованої терапії, вимірювання через 1, 6 і 12 місяців від початку терапії продемонструвало наприкінці дослідження зниження вчСРП до  $5,62 \pm 1,71$  мг/л;  $3,02 \pm 1,65$  мг/л та  $2,04 \pm 1,71$  мг/л відповідно. У групі застосування монотерапії статинами зниження було від початкового рівня  $9,43 \pm 3,11$  мг/л до  $7,18 \pm 1,26$  мг/л;  $4,28 \pm 1,72$  мг/л та  $3,17 \pm 1,49$  мг/л через 1, 6 та 12 місяців лікування відповідно. Така тенденція зберігалась при вимірюванні IL-6: за комбінованої терапії зниження рівня від початкового  $272,36 \pm 20,74$  нг/л до  $198,21 \pm 18,69$ ;  $163,81 \pm 17,42$ ;  $112,36 \pm 14,58$  нг/л через 1, 6 і 12 місяців лікування відповідно; за монотерапії – від  $281,08 \pm 21,25$  нг/л до  $236,73 \pm 20,11$ ;  $192,87 \pm 19,62$  та  $159,35 \pm 17,82$  нг/л.

Дані клінічного дослідження за участю пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ засвідчили, що рівні фосфоліпази А2 та IL-1 $\beta$  також були значно знижені у відповідь на комбіновану терапію із застосуванням езетимібу (Sun et al., 2021).

### Вплив езетимібу на показники глікемії

У декількох дослідженнях було виявлено підвищений ризик рецидиву ЦД або дисглікемії в осіб із ЦД, за терапії високими дозами статинів (Ridker, 2012; Agarwala, 2018). Діабетогенні ефекти терапії статинами пов'язують із впливом на функцію  $\beta$ -клітин і чутливість до інсуліну (Betteridge et al., 2016). Повідомлень про вплив езетимібу на метаболізм глюкози порівняно з ефектами статинів мало, проте, як зазначають дослідники, у пацієнтів із дисліпідемією езетиміб може пом'якшувати індуковану статинами дисглікемію (He, 2010). Зокрема, після 8-тижневого періоду лікування рівні глікованого гемоглобіну зросли на 1,2-3% у групі застосування монотерапії статинами, тоді як за комбінованої терапії з езетимібом знизились на 0,4%.

Результати ще одного дослідження продемонстрували, що лікування езетимібом сприяло зниженню рівнів інсуліну натще (зниження -12,8%), глікозильованого гемоглобіну А1с [HbA1c] (-3,4%) і вчСРП (-10,8%) (Hiramitsu et al., 2010). Механізм впливу езетимібу полягає у пригніченні зсмоктування ХС у кишківнику, що сприяє зниженню рівня вільних жирних кислот. Це зумовлює зниження глюконеогенезу, завдяки чому зменшується резистентність до інсуліну (Zhong et al., 2012).

### Потенціал езетимібу в лікуванні та профілактиці раку

Застосування езетимібу може змінювати клінічну картину та прогноз онкологічних захворювань (Gu et al., 2022). Хоча в спеціальних дослідженнях не описано взаємозв'язок

між езетимібом і ризиком раку або прогнозом раку, висока експресія NPC1L1 може бути пов'язана з розвитком і прогнозом колоректального раку, що вказує на потенціал езетимібу в його лікуванні та профілактиці (Kwon, 2021).

Крім того, за даними досліджень *in vitro* та *in vivo*, езетиміб може пригнічувати розвиток кількох видів раку, як-от рак передміхурової залози (Solomon, 2009), рак молочної залози (Pelton, 2014), рак підшлункової залози (Nicolle, 2017), рак сечового міхура (Yang, 2021), колоректальний рак (He, 2015), гепатоцелюлярної карциноми (Ribas, 2021), меланоми (Wang, 2022) і нирково-клітинний рак (Wang, 2022). Це відбувається через різні механізми, зокрема антиангіогенез, апоптоз, антипроліферацію, протизапальну дію, інгібування стовбурових клітин та посилення імунітету (Gu et al., 2022).

Отже, езетиміб, як безпечний і ефективний засіб не лише для зниження рівня ХС, потенційно може стати академічним проливом у лікуванні та профілактиці онкологічних захворювань. Проте ці специфічні механізми езетимібу ще потребують подальшого вивчення.

У сучасних рекомендаціях езетиміб належить до засобів терапії другої лінії. Додавання езетимібу до лікування статинами має сприятливі результати щодо подальшого зниження рівнів ХС ЛПНЩ і зменшення ризиків СС подій у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ССЗ або високим ризиком. Результати нового систематичного огляду F. Omidі (2023) підтвердили наявні докази щодо ефективності додавання езетимібу до терапії статинами для зниження рівнів ХС ЛПНЩ, порівняно з використанням монотерапії статинів. Важливо, що застосування езетимібу в дослідженні також засвідчило значне зменшення кальцинозу атеросклеротичних бляшок.

### Комбінована гіполіпемічна терапія

Комбінована терапія езетимібом і статинами в пацієнтів після ГКС знижувала ризик смерті від СС причин, як-от велика коронарна подія та нефатальний інсульт на 8% (Cannon et al., 2015). Дані ще одного дослідження засвідчили, що попереднє комбіноване лікування із застосуванням езетимібу більшою мірою знижувало загальну смертність у пацієнтів із ГКС, ніж монотерапія статинами. Різниця щодо смертності між групами була значущою через рік (5,9 за монотерапії проти 3,5% за комбінованої терапії), два (7,8 проти 4,3%) та три роки (10,2 проти 5,5%) спостереження на користь комбінованої терапії (Lewek et al., 2023).

У дослідженні RACING вивчали довгострокову ефективність комбінованої терапії статинами середньої інтенсивності з езетимібом порівняно з монотерапією статинами високої інтенсивності у пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ (Kim et al., 2022). Первинною кінцевою точкою була смерть від ССЗ, серйозних СС подій або нелетального інсульту. За результатами спостереження, первинної кінцевої точки досягли 172 пацієнтів (9,1%) у групі застосування комбінованої терапії та 186 (9,9%) за високоінтенсивної монотерапії статинами. Концентрації ХС ЛПНЩ  $<70$  мг/дл, або  $<1,8$  ммоль/л через 1, 2 і 3 роки досягли 73, 75 і 72% пацієнтів відповідно в групі комбінованої терапії та 55, 60 і 58% – за високоінтенсивної монотерапії статинами. Припинення терапії або зменшення терапевтичної дози через непереносимість зафіксовано у 88 (4,8%) і 150 пацієнтів (8,2%) відповідно. За даними аналізу когорти пацієнтів із ЦД у цьому дослідженні, частота первинної кінцевої події серед осіб із супутнім ЦД становила

10,0% у групі застосування комбінованої терапії і 11,3% за високоінтенсивної монотерапії статинами (Lee et al., 2023). Рівнів ХС ЛПНЩ  $<70$  мг/дл через 1, 2 і 3 роки досягли 81,0; 83,1 і 79,9% пацієнтів у групі комбінованої терапії з езетимібом і 64,1; 70,2 і 66,8% за високоінтенсивної монотерапії статинами відповідно.

### Безпека застосування

Лікування високоінтенсивними статинами часто пов'язане з їх непереносимістю та розвитком статин-асоційованих м'язових симптомів. На відміну від статинів, застосування езетимібу не асоціювалося зі збільшенням м'язової токсичності.

За даними аналізу Pandor (2009), терапія езетимібом не призводила до клінічного підвищення рівня креатинінази. І навпаки, 10 мг езетимібу за комбінованої терапії демонстрували такий самий ефект зниження рівня ХС ЛПНЩ, як і 2-3-кратне збільшення дозування статину, водночас зменшуючи побічні ефекти, як-от біль у м'язах (Hammersley, 2017).

Дані комплексного об'єднаного аналізу безпеки підтвердили, що комбінована терапія з езетимібом не погіршує статин-асоційовані м'язові симптоми і не збільшує їх частоту (Davidson, 2006).

Загальний профіль безпеки цих фармакологічних груп є досить сприятливим. Нині добре вивчено безпеку езетимібу як засобу монотерапії або в комбінації з іншими ліпідомодифікувальними агентами, зокрема статинами (Pandor, 2009; Robinson, 2009).

Як засіб комбінованої терапії зі статинами лікування езетимібом не спричиняло суттєвого підвищення рівня печінкових ферментів, порівняно з монотерапією статинами (Morrone, 2012).

### Висновки

EAS (2019) надало практичні рекомендації щодо застосування комбінованої терапії за підвищеного рівня ХС ЛПНЩ та/або тригліцеридів у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком:

- Комбінована терапія статинами і езетимібом є першим вибором для лікування підвищеного рівня ХС ЛПНЩ і має призначатися пацієнтам із високим рівнем ХС ЛПНЩ, які мало ймовірно досягнуть мети за допомогою монотерапії статинами, а також для первинної профілактики в пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією.

- Необхідно застосовувати комбіновану терапію для якнайшвидшого досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ.

Сьогодні на фармринку України езетиміб представлений препаратом **Ліпобон**, виробництва ЗАТ «Фармацевтичний завод Егіс». Серед фармакологічних агентів езетиміб є препаратом вибору за недостатності ефекту досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ при монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Як представник нового класу ліпідознижувальних речовин, що селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію холестерину та відповідних рослинних стеролів, він є прийнятним варіантом для покращення зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ризиком ССЗ або у тих, хто не переносить лікування статинами. Езетиміб має відмінний профіль безпеки і добре переноситься пацієнтами. Для подальшого вивчення плейотропних молекулярних механізмів впливу езетимібу та нових стратегій застосування необхідні подальші дослідження.

Підготувала **Ольга Загора**



# ЛІПОБОН

езетиміб

## ПОСИЛЮЄ ДІЮ СТАТИНУ<sup>1</sup>




### ПОКАЗАННЯ:

**Первинна гіперхолестеринемія**  
Профілактика серцево-судинних подій

**Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія**  
Гомозиготна ситостеролемія\*

**Езетиміб – новий клас ліпідознижувальних речовин, відмінний від статинів\***

1 – 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.  
ЛІПОБОН®. Склад: 1 таблетка містить езетимібу 10 мг. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза езетимібу становить 10 мг на добу. При додаванні езетимібу до статину слід продовжувати прийом початкової дози цього статину або більш високої дози статину, яка вже була призначена. Езетиміб можна приймати у будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Показання. Первинна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних подій. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГССТ). Гомозиготна ситостеролемія. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. Головний біль, втома та ін.\*  
РДЛ № 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.  
Представництво «ЕГІС ФАРМАСЬЮТИКАЛ ПЛС» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



# Ехокардіографія

Продовження. Початок в №3 2023 р.

Інколи саме з цього перерізу вдається візуалізувати тромбоемболі в основних гілках легеневої артерії або вегетації на стулках легеневого клапана (що трапляється надзвичайно рідко). Нахиливши датчик до самої верхівки серця, можна отримати її переріз по короткій осі, на якому, знову ж таки, порожнина лівого шлуночка має круглясту форму, а правого шлуночка – близьку до трикутника із виразною трабекулярністю (рис. 22.9).

Розглядаючи зображення, також звертають увагу на те, що в нормі всі сегменти ЛШ скорочуються синхронно, не випереджаючи інші і не відстаючи.

## Верхівкові зображення

Продовжують двовимірне ультразвукове дослідження серця, перемістивши датчик на верхівку і зорієнтувавши площину скенування так, щоб отримати переріз через усі чотири камери (рис. 22.10). Пацієнт лежить на лівому боці, а датчик прикладають над верхівковим поштовхом і «націлюють» його на праву лопатку.

Хоча технічні можливості сучасної ультразвукової апаратури дозволяють розміщувати зображення на екрані в різний спосіб, традиційним є положення верхівкою серця догори (що ближче до структури до датчика, то вище її зображення на екрані). На цьому зображенні

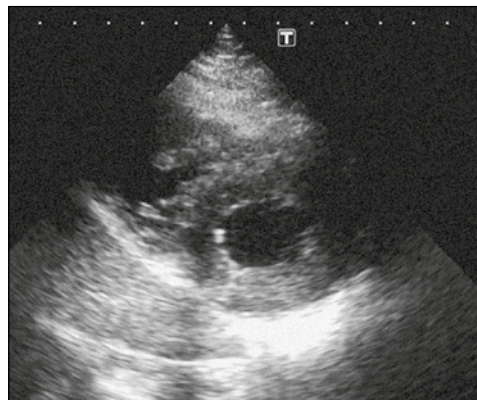


Рис. 22.9. Парастернальне зображення по короткій осі на рівні верхівки

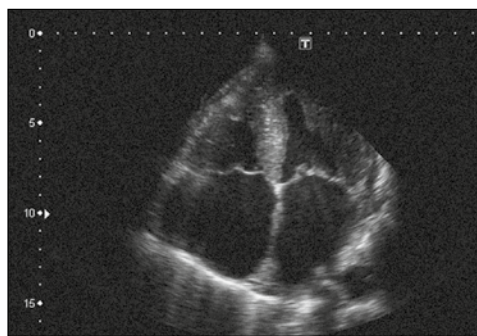


Рис. 22.10. Верхівкове чотирикамерне зображення серця (угорі - шлуночки серця, внизу – передсердя; справа - ліві відділи, зліва - праві відділи серця)

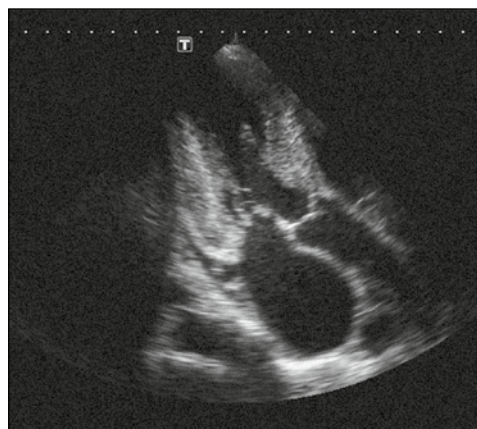


Рис. 22.11. Верхівкове зображення лівого шлуночка серця по довгій осі

правий шлуночок вдається відрізнити від лівого за такими ознаками:

1. Перегородкова (септальна) стулка тристулкового клапана прикріплюється до стінки серця трохи глибше, тобто ближче до верхівки, ніж передня стулка мітрального клапана.

2. У порожнині правого шлуночка видно так званий надшлуночковий гребінь (модераторний пучок), якого немає в лівому шлуночку.

3. У правому шлуночку набагато виразніша трабекулярність.

Нижче на зображенні за лівим передсердям можна побачити низхідний відділ аорти (переріз по короткій осі), а також нижні легеневі вени, що впадають у ліве передсердя (Otto, 2013).

За такого положення датчика ультразвукові промені йдуть паралельно до міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок. Остання є досить тонкою, особливо в центральній частині – ділянці овальної ямки. Чітка візуалізація будь-якої структури при УЗ-дослідженні досягається тоді, коли вона розміщена перпендикулярно до ходу променів. Коли ж структура розміщена паралельно, то її зображення буде менш чітким, а при незначній товщині – його взагалі не буде. Тому з верхівкового доступу на чотирикамерному зображенні часто здається, що немає центральної частини міжпередсердної перегородки. Щоб достовірно діагностувати дефект міжпередсердної перегородки,

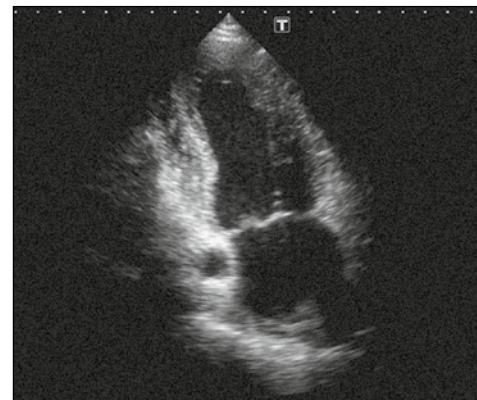


Рис. 22.12. Верхівкове двокамерне зображення лівих відділів серця

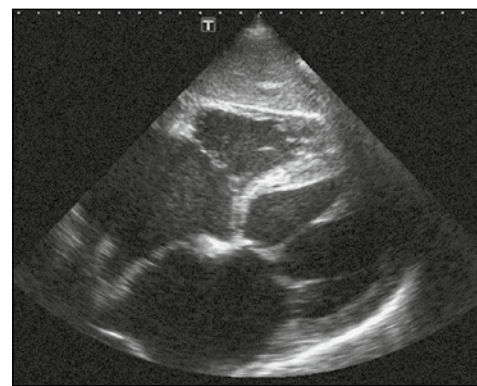


Рис. 22.13. Субкостальне чотирикамерне зображення серця

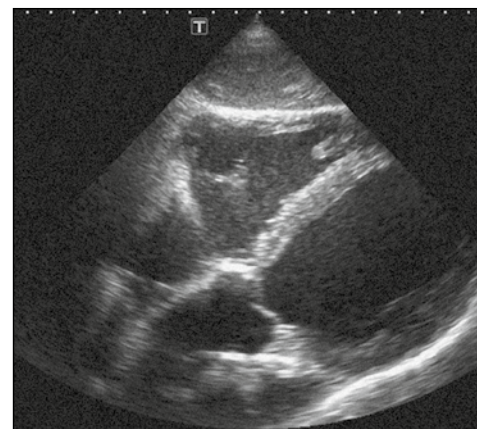


Рис. 22.14. Субкостальне зображення чотирьох камер і аорти

необхідно використовувати ще й інші підходи, зокрема підреберний (Lancellotti and Cosyns, 2016).

На верхівковому чотирикамерному зображенні отримуємо переріз нижньої частини МШП. Базальний сегмент цієї частини перегородки дістає кров з домінуючої вінцевої артерії, що дає гілки до нижньої поверхні серця (це або права вінцева артерія, або обвідна гілка лівої вінцевої артерії). Верхівковий та середній сегменти перегородки дістають кров з іншої артерії, а саме з передньої низхідної гілки лівої вінцевої артерії. Бічна стінка лівого шлуночка, яку видно на цьому зображенні, кровопостається обвідною гілкою. Якщо коронарний кровоплин порушено, то видно погіршення функції власне того сегмента, який живиться критично звуженою або перекритою вінцевою артерією. Тому при значному стенозі низхідної гілки лівої вінцевої артерії скоротливість базального сегмента перегородки не буде погіршуватися, тоді як верхівковий і середній сегменти стануть гіпокінетичними (Lancellotti and Cosyns, 2016).

При дослідженні з верхівкового підходу в реальному часі потрібно звернути увагу насамперед на рівномірність скорочення усіх стінок, а також на те, як рухаються стулки мітрального і тристулкового клапанів (Танасічук та співавт., 2015).

Якщо датчик залишити в цьому ж місці і повернути його за годинниковою стрілкою, то можна дістати верхівкове зображення лівого шлуночка по довгій осі (рис. 22.11).

Це зображення можна отримати ще й іншим способом: спочатку дістають парастернальне зображення лівого шлуночка по довгій осі, а потім пересувають датчик на верхівку серця, не змінюючи його нахил.

На екрані при такому зображенні верхівка лівого шлуночка розташована вгорі. У реальному часі можна оцінити роботу мітрального й аортального клапанів. Добре видно вихідний тракт лівого шлуночка, а також безпосереднє продовження нижньої стінки аорти в передню мітральну стулку, а верхньої стінки аорти – в МШП. За такої орієнтації площину скенування бачимо переріз передньої частини МШП, яка постачається кров'ю гілками від передньої міжшлуночкової артерії. Задня бічна стінка лівого шлуночка, яку видно на цьому перерізі, дістає кров або від обвідної гілки лівої вінцевої артерії, або від правої вінцевої артерії. Знову ж таки, в реальному часі звертаємо увагу на рівномірність скорочення всіх сегментів, як вони рівномірно потовщуються, рівномірно наближаються (Флакскампф, 2013).

Якщо зберігати положення датчика в попередній позиції і далі повертати його за годинниковою стрілкою, нахиливши при цьому площину скенування латеральніше, то можна отримати верхівкове двокамерне зображення (рис. 22.12). Угорі – лівий шлуночок, його відділяють від передсердя обидві мітральні стулки. Стінка шлуночка, що праворуч на екрані, є передньою, а та, що ліворуч, є нижньою (задньою діафрагмальною). Знову ж таки при дослідженні в реальному часі звертаємо увагу на рівномірність скорочення стінок.

Верхівкові ехокардіографічні зображення мають таке діагностичне значення:

- Розпізнавання вроджених вад серця в дітей та дорослих.
- Оцінювання сегментарної скоротливості міокарда за ішемічної хвороби.



О.І. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

- Визначення стану мітрального, аортального та тристулкового клапанів.
- Оцінка окремих сегментів стулок мітрального клапана.

Крім анатомічної оцінки цих клапанів, саме на верхівкових зображеннях найліпше проводити доплерівське визначення швидкостей кровоплину через них. Адже за такого скенування потоки крові будуть паралельними (або майже паралельними) до напрямку ультразвукових променів, що забезпечує високу точність доплерівських вимірювань. Тому, власне, при верхівковому розташуванні датчика виконують вимірювання швидкостей кровоплину і градієнтів тиску при мітральному стенозі, аортальному стенозі або тристулкової недостатності (Lancellotti and Cosyns, 2016).

## Субкостальні зображення

Датчик ставлять в епігастральній ділянці, а площину скенування скеровують то вгору, щоб отримати зображення структур серця, то вниз, щоб візуалізувати великі судини, розташовані нижче: червну аорту і нижню порожнисту вену з печінковими венами, що впадають у неї.

Насамперед з підреберного підходу отримують чотирикамерне зображення. Для цього площину скенування розміщують спочатку перпендикулярно до поверхні тіла, а потім нахилиють вгору.

Коли кут між датчиком і фронтальною площиною досягне 30-40°, на екрані з'явиться зображення чотирьох камер серця. Вгорі екрана, вище від зображення серця, буде зображення паренхіми печінки (рис. 22.13). Верхівку серця із цього доступу зазвичай не видно (Feigenbaum et al., 2010).

Нахиливши площину скенування ще вперед, отримують зображення аорти (рис. 22.14). Чіткої візуалізації аортального клапана із субкостального доступу часто досягають у хворих, у яких не вдавалося цього зробити з парастерального підходу. Особливо це стосується пацієнтів з емфіземою легень, вузькими міжреберними проміжками або ожирінням (Поташев, 2011). При обстеженні з підреберного підходу ультразвукові промені вже

не йдуть паралельно до міжпередсердної перегородки, як при верхівковому підході.

На субкостальному чотирикамерному зображенні положення міжпередсердної перегородки щодо променів стає майже перпендикулярним. І тому саме із цього підходу найліпше видно міжпередсердну перегородку і дефекти в ній (Lancellotti and Cosyns, 2016).

Повернувши датчик так, щоб площина скенування стала перпендикулярно до положення, при якому отримано субкостальне чотирикамерне зображення, дістають перерізи серця по короткій осі (рис. 22.15). Вони аналогічні до зображень по короткій осі, отриманих із парастерального підходу.

Основні субкостальні зображення по короткій осі:

1. Рівень папілярних м'язів.
2. Рівень мітрального клапана.
3. Рівень основи серця.

Субкостальний підхід дає змогу візуалізувати нижню порожнисту вену по її довгій осі. Для цього датчик ставлять в епігастральну ямку, а площину скенування орієнтують сагітально по серединній лінії, злегка нахиливши вправо. Тоді нижню порожнисту вену видно позаду від печінки. Також вдається побачити її місце злиття з правим передсердям, де іноді можна виявити так званий євстахієвий клапан.

На вдиху нижня порожниста вена частково спадається, а на видиху, коли зростає внутрішньогрудний тиск, вона стає ширшою. Обов'язково звертають увагу на ці нормальні респіраторні зміни ширини просвіту нижньої порожнистої вени. У випадку високого тиску в правому передсерді і високого діастолічного тиску в правому шлуночку (наприклад, констриктивний перикардит) діаметр нижньої порожнистої вени на вдиху і на видиху не змінюється (Otto, 2013).

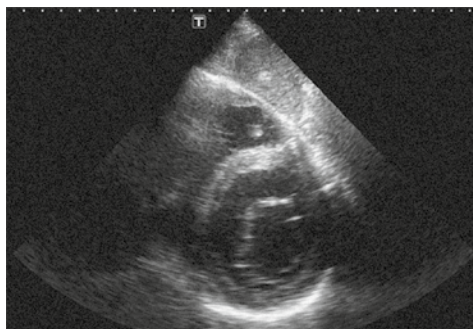


Рис. 22.15. Субкостальне зображення по короткій осі на рівні мітрального клапана

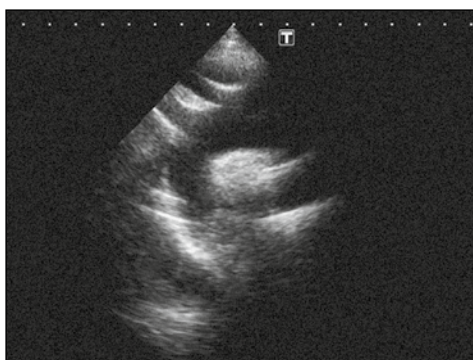


Рис. 22.16. Зображення дуги аорти, отримане із супрастерального підходу

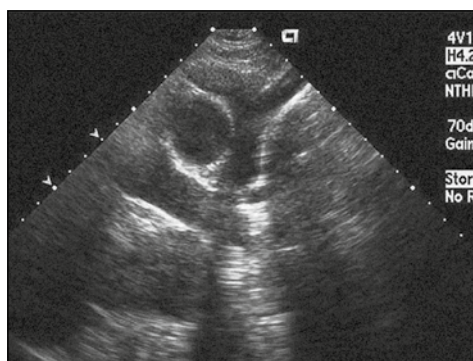


Рис. 22.17. Супрастеральне зображення поперечного відділу дуги аорти по короткій осі

Повертаючи і нахилиючи датчик так, ніби хочуть заглянути під праву лопатку, дістають зображення місця, де печінкові вени зливаються з нижньою порожнистою веною. Одночасно побачити всі три печінкові вени не вдається, бо вони не лежать в одній площині.

Якщо залишити датчик в епігастральній ямці, а площину скенування знову зорієнтувати сагітально, тільки дещо нахилити ліворуч, то можна отримати зображення черевного відділу аорти по її довгій осі. Завжди видно характерну пульсацію. Попереду від аорти легко візуалізувати верхню брижову артерію, яка відразу повертає донизу і йде майже паралельно з аортою. Повернувши площину скенування поперечно, можна дістати переріз обох цих судин по короткій осі. Нижня порожниста вена лежить праворуч від хребта, має форму, близьку до трикутника, на вдиху частково спадається. Аорта розташована ліворуч від хребта, виглядає як вузьке кільце і пульсує.

### Супрастеральні зображення

Щоб отримати супрастеральні зображення серця і судин, датчик розміщують в яремній ямці, а площину скенування спочатку орієнтують так, як розташована дуга аорти: праворуч спереду – ліворуч назад. Ліворуч на екрані буде зображення висхідного відділу грудної аорти, а праворуч – початкова частина низхідного відділу. Під горизонтальною частиною грудної аорти (поперечний відділ дуги аорти) бачимо праву гілку легеневої артерії у перерізі по її короткій осі. У багатьох осіб вдається добре вивести відгалуження артерійних гілок дуги аорти: плечоголового стовбура, лівих сонної та підключичної артерій (Флаксампф, 2013).

Щоб краще розглянути весь висхідний відділ грудної аорти (включно з аортальним клапаном і частково лівим шлуночком), нахилиють площину скенування трохи вперед і вправо (рис. 22.16).

Якщо площину скенування повертати за годинниковою стрілкою від тієї позиції, при якій розглядаємо дугу аорти, то можна отримати зображення, на якому буде видно поперечний переріз дуги аорти, тобто зображення по короткій осі. На цьому зображенні горизонтальний відділ дуги аорти має вигляд кільця. Праворуч від нього видно верхню порожнисту вену. Трубочаста структура під аортою – права гілка легеневої артерії по довгій осі, глибше – ліве передсердя (рис. 22.17). Часом вдається побачити місця впадіння всіх чотирьох легеневих вен у ліве передсердя.

Поставивши датчик у правій надключичній ямці і скерувавши площину скенування вниз, можна візуалізувати всю верхню порожнисту вену: від злиття обох брахіоцефальних вен аж до впадіння у праве передсердя.

Отже, застосовуючи різні підходи і позиції датчика, можна отримати багато різних ультразвукових перерізів, що дають змогу дослідити анатомічну будову серця, розміри камер, взаємне розташування судин, які впадають у серце чи виходять із нього. Крім того, вдається оцінити, як працюють клапани і як скорочуються шлуночки.

Однак далеко не завжди вдається отримати якісні зображення при всіх ультразвукових перерізах з різних підходів. Якщо серце прикрите легеньми, міжреберні проміжки вузькі, живіт великий з грубим шаром підшкірного жиру, а шия коротка і товста, то проведення ехокардіографічного дослідження майже неможливе. Але з часом, як багатшає досвід і зростає вправність, кількість «ехо-непридатних» пацієнтів значно зменшується.

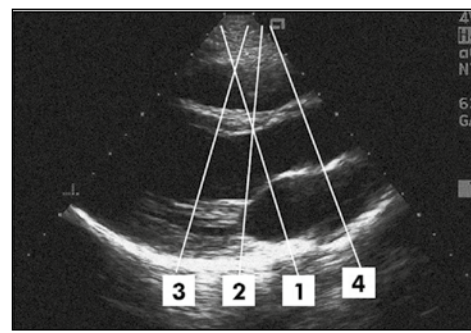


Рис. 23.1. Стандарти напрямки ходу променя у випадку одновимірного скенування

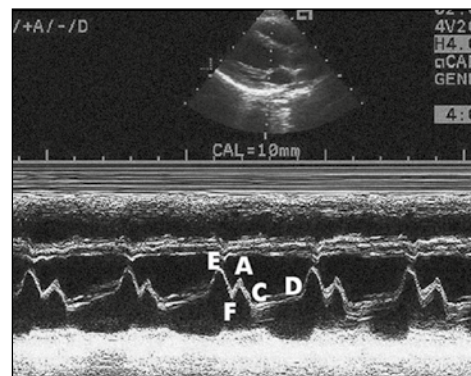


Рис. 23.2. Одновимірна ехокардіограма в першій позиції променя при одновимірному скенуванні. На лінії руху передньої стулки мітрального клапана буквами позначають точки: E – пік ранньодіастолічного відкриття; F – середньодіастолічне прикриття; A – пізньодіастолічне відкриття, зумовлене систолою передсердя; C – точка систолічного змикання стулок мітрального клапана; D – початок діастолічного відкриття (закінчення систолічного змикання) стулок мітрального клапана. Відміток CD – період систолічного змикання мітрального клапана

### 23. Одновимірна ехокардіографія

Одновимірна ехокардіографія, або М-спосіб (M-mode) – історично перший спосіб ультразвукового скенування. На серце посилають лише один промінь, який відбивається від його структур, поглинається ними або розсіюється. Датчик приймає відбитий промінь, передає сигнал в апарат, де відбувається аналіз.

Оброблену інформацію подають на екран у вигляді графіка, на якому по горизонталі зазначають час, а по вертикалі – відстань.

Тобто одновимірна ехокардіограма – це розгорнений у часі графік руху структур серця щодо одного променя, який скенує. Як самостійний метод одновимірне скенування нині не застосовують (Otto, 2013).

Основні зображення в одновимірному режимі легко вивести, показавши хід променя, що скенує, на двовимірному зображенні по довгій осі лівого шлуночка з парастерального підходу (рис. 23.1).

Якщо промінь при скенуванні проникає в серце по лінії 1, як це показано на рис. 23.1, то на графіку вгорі отримують зображення руху стінки правого шлуночка, нижче – міжшлуночкової перегородки, ще нижче видно характерний рух передньої стулки мітрального клапана, а найнижче – стінки лівого передсердя (рис. 23.2).

Передня мітральна стулка під час діастолічного випуску М-подібну криву (відкриття – прикриття – відкриття), а під час систоли – косовисхідну лінію.

Коли ж, скенуючи, промінь посилають по лінії 2, то на відміну від попереднього зображення, нижче від передньої стулки мітрального клапана реєструється рух задньої мітральної стулки, що має вигляд букви W (рис. 23.3).

Під ним – зображення руху задньої стінки лівого шлуночка. Амплітуда руху (розмах) задньої стулки менша, ніж передньої (Feigenbaum et al., 2010).

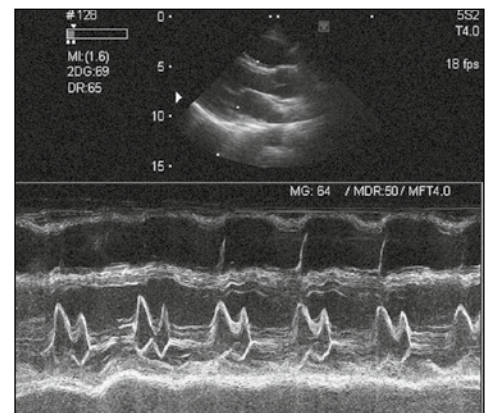


Рис. 23.3. Одновимірна ехокардіограма в 2-й позиції променя при одновимірному скенуванні. Стрілкою вказано рух задньої стулки МК у вигляді літери W

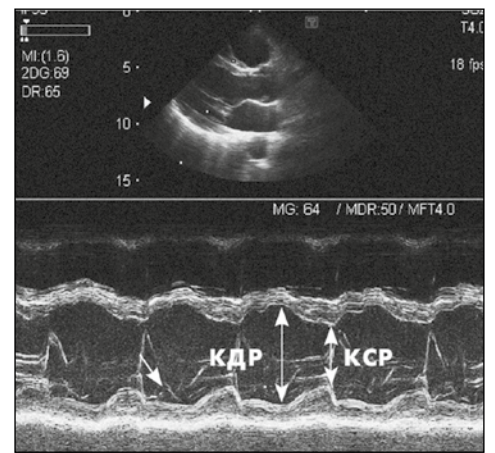


Рисунок 23.4. Одновимірна ехокардіограма в третій позиції променя при одновимірному скенуванні. На цьому зображенні проводять визначення кінцевого систолічного і кінцевого діастолічного розмірів лівого шлуночка для розрахунків за формулою L. Teicholtz

Третя позиція променя при скенуванні дозволяє отримати зображення (рис. 23.4), яке використовують для визначення розмірів шлуночків і розрахунку показників скоротливої здатності серця (Коваленко та співавт., 2012). Промінь для цього посилають через шлуночки таким чином, щоб він ішов перпендикулярно до міжшлуночкової перегородки і нижче від країв мітральних стулок, але вище від верхівки папілярних м'язів (Lang et al., 2015).

Знаючи кінцевий діастолічний (КДР) та кінцевий систолічний (КСП) розміри лівого шлуночка, обчислюють його кінцевий діастолічний та кінцевий систолічний об'єми за формулою L. Teicholtz:

$$V = \frac{7}{(2,4 + D)} \cdot D^3$$

де  $V$  – об'єм,  $D$  – розмір (КДР чи КСП).

Показники скоротливої здатності лівого шлуночка

1. Фракційне вкорочення (fractional shortening, FS):

$$FS = \frac{КДР - КСП}{КДР} \cdot 100\%$$

Норма – 28-44%, у середньому – 36%.

2. Фракція викиду (ejection fraction, EF):

$$EF = \frac{КДО - КСО}{КДО} \cdot 100\%$$

де КДО – кінцевий діастолічний об'єм, КСО – кінцевий систолічний об'єм.

Норма – 48-78%, у середньому – 65%.

3. Швидкість циркулярного вкорочення волокон (circumferential

$$Vcf = \frac{КДР - КСП}{КДР \cdot dt} \cdot 100\%$$

де  $dt$  – період вигнання крові з лівого шлуночка (відповідає часові, протягом якого аортальний клапан відкритий, і вимірюється за одновимірною ехокардіограмою при четвертій позиції променя, який скенує).

Норма становить  $1,02-1,94 \text{ c}^{-1}$ , у середньому –  $1,3 \text{ c}^{-1}$ .

Продовження на наст. стор.

## Початок на стор. 10

Значення норми ехокардіографічних параметрів для дорослих:

- Діастолічний розмір правого шлуночка – 0,9-2,6 см (у середньому 1,8 см).
- Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка – 3,5-5,7 см (у середньому 4,7 см).
- Товщина задньої стінки лівого шлуночка – 0,6-1,1 см (у середньому 0,9 см).
- Товщина міжшлуночкової перегородки – 0,6-1,1 см (у середньому 0,9 см).
- Розмір лівого передсердя – 1,94,0 см (у середньому 2,9 см).
- Діаметр кореня аорти – 2,03,7 см (у середньому 2,7 см).

За четвертої позиції промінь, який скенує, скеровують через вихідний відділ правого шлуночка, корінь аорти і ліве передсердя (рис. 23.5). На цьому зображенні оцінюють рух стулок аортального клапана, а також визначають розмір кореня аорти і лівого передсердя.

Стулки аортального клапана в нормі вписують характерні криві руху («скринька і змійка»). На початку систоли стулки різко відходять до стінок аорти і в такому положенні перебувають протягом усього періоду вигнання крові з лівого шлуночка («скринька»). Закрившись на початку діастолі, вони змикаються в центрі просвіту аорти і дають зображення у вигляді хвилястої лінії («змійка») (Lancellotti and Cosyns, 2016).

Нині одновимірну ехокардіографію як самостійний метод обстеження серця не застосовують. Крім того, розрахунки розмірів та об'ємів лівого шлуночка, а також його фракції викиду переважно проводять, використовуючи двовимірне зображення. Однак у багатьох ситуаціях М-спосіб доповнює уявлення про рух серцевих структур і дає важливу для діагностики інформацію. Зокрема цим методом оцінюють тривалість і часове розміщення пролапсу мітрального клапана, виявляють систолічне прогинання стулок мітрального клапана вперед до міжшлуночкової перегородки і середносиолічне прикриття стулок аортального клапана в пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією, оцінюють скоротливу здатність правого шлуночка за величиною систолічної екскурсії фіброзного кільця тристулкового клапана.

Додатковою ознакою зниження скоротливої здатності лівого шлуночка за одновимірною ехокардіограмою може слугувати збільшення відстані між точкою E руху передньої стулки мітрального клапана та лівою поверхнею міжшлуночкової перегородки понад 20 мм (що відповідає зниженню фракції викиду лівого шлуночка менше 30%).

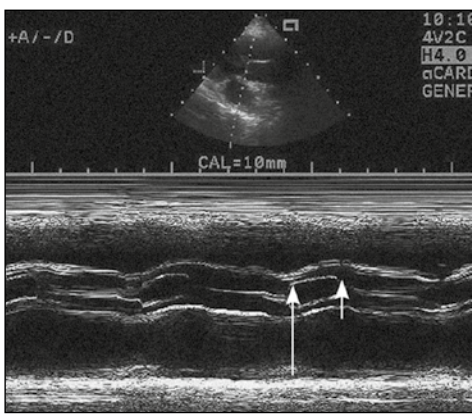


Рис. 23.5. Одновимірна ехокардіограма в четвертій позиції променя при одновимірному скенуванні. Чітко видно момент відкриття аортального клапана (довга стрілка) і момент закриття (коротка стрілка). Часовий проміжок між стрілками відображає час вигнання крові з лівого шлуночка

ДОПЛЕРІВСЬКА ЕХОКАРДІОГРАФІЯ  
Фізичні засади

Принцип доплерографії полягає в тому, що відбитий від рухомого об'єкта ультразвуковий промінь змінює свою частоту пропорційно до швидкості руху об'єкта. При цьому, якщо об'єкт рухається в одному з ультразвуковим променем напрямку, то частота відбитого ультразвуку буде меншою, ніж частота ультразвуку, випроміненого датчиком. Якщо ж об'єкт рухається до датчика (тобто назустріч випроміненому ультразвуку), то частота ультразвуку у відбитому промені буде більшою, ніж вихідна (Feigenbaum et al., 2010).

Аналізуючи зміну частоти ультразвуку, відбитого від рухомого об'єкта, можна визначити:

1) швидкість об'єкта – вона тим більша, чим більшою є різниця частоти ультразвуку;

2) напрямку руху об'єкта – якщо об'єкт наближається до датчика, то частота відбитого ультразвуку стає більшою, ніж вихідна, а якщо об'єкт віддаляється, то частота стає меншою.

Крім швидкості, із якою рухається об'єкт, на зміну частоти відбитого ультразвуку впливає кут між напрямком руху об'єкта і напрямком посланого ультразвукового променя. За інших однакових умов зміна частоти буде найбільшою тоді, коли цей кут становить 0°, тобто обидва напрямки збігаються. Коли ж випромінений ультразвук іде перпендикулярно до напрямку руху об'єкта, змін частоти відбитого ультразвуку не буде взагалі. Іншими словами, для підвищення точності вимірювання треба посилати ультразвуковий промінь якомога паралельніше до напрямку руху об'єкта, швидкість якого визначають. Якщо ж це не вдається, то необхідно враховувати кут і вносити поправку до розрахунків за рівнянням Доплера:

$$V = \frac{c \cdot \Delta f}{2 \cdot f_0 \cdot \cos \Theta},$$

де  $V$  – швидкість потоку крові (відповідно швидкості руху еритроцитів);  $c$  – швидкість поширення ультразвуку в тканинах (1560 м/с);  $\Delta f$  – зміна частоти відбитого ультразвуку (доплерівський зсув частоти);  $f_0$  – частота випроміненого ультразвуку;  $\Theta$  – кут між напрямком потоку крові та напрямком випроміненого ультразвукового променя.

Коли визначають швидкість потоку крові в серці та судинах, то рухомими об'єктами виступають еритроцити. Електронна частина доплерівського ультразвукового апарату аналізує зміну частоти відбитого від еритроцитів і вловленого датчиком ультразвуку, а швидкість проходження ультразвуку через м'які тканини ( $c$ ) і частота випромінюваного ультразвуку ( $f_0$ ) відомі. Якщо ж хід скенувального променя та напрямку потоку крові не є паралельними, то враховують кут  $\Theta$  (проводять кутову корекцію).

## Типи кровопливу

Виділяють два типи потоку крові в серці та судинах: ламінарний (пошаровий) та турбулентний (завихрений). Ламінарний потік крові характерний тим, що еритроцити рухаються паралельно до стінок з майже однаковою швидкістю (Otto, 2013).

Проте шари крові, які розташовані ближче до стінок, внаслідок тертя все ж таки рухаються дещо повільніше, ніж ті шари, що розташовані ближче до центру просвіту. Тому такий потік і називається пошаровим (ламінарним). У серці та всіх великих судинах у нормі течія крові має власний ламінарний

характер, а її швидкість рідко перевищує 1,5 м/с.

Інший тип кровопливу виникає відрізу за місцем звуження і характеризується різноманітністю швидкостей і напрямків руху окремих еритроцитів. Це турбулентний або завихрений потік. Зазвичай такий потік вказує на патологію: стеноз, регургітацію на клапанах чи сполучення між камерами серця або судинами з великою різницею тиску між ними.

Крім того, потік крові в серці та артеріальних судинах має пульсуючий характер, зумовлений систолічним викидом крові до аорти і легеневої артерії та одночасним припиненням потоку через мітральний і тристулковий клапани. Під час діастолі в артеріях потік крові сповільнюється, а в серці відбувається заповнення шлуночків через атріовентрикулярні отвори. У великих венах також змінюється швидкість кровопливу, що зумовлено зміною внутрішньогрудного тиску залежно від фаз дихання.

Види доплерівського ультразвукового дослідження:

1. Дослідження безперервною хвилею (Continuous Wave Doppler – CW Doppler – постійний або безперервний доплер).

2. Дослідження імпульсною хвилею (Pulsed Wave Doppler – PW Doppler – імпульсний доплер).

3. Кольорове доплерівське дослідження (Colour Doppler – кольоровий доплер).

4. Енергетичне доплерівське дослідження (Colour Doppler Energy – Ultrasound Angio).

5. Тканинне доплерівське дослідження (Tissue Doppler – тканинний доплер).

Терміни «постійний доплер», «імпульсний доплер» і «кольоровий доплер» широко застосовують у щоденній практиці, а саме слово «доплер» у цих словосполученнях є еквівалентом терміна «метод ультразвукового дослідження з використанням ефекту Доплера».

## Доплерівське дослідження безперервною хвилею (постійний доплер)

Особливістю такого дослідження є те, що в датчику, яким його проводять, задіяні одночасно два п'єзоелектричні елементи. Один із них безперервно надсилає ультразвуковий промінь, а другий безперервно приймає відбиті сигнали, які виникли на всьому шляху цього променя через серце або тканини, і передає їх до аналізуючого пристрою. Постійний доплер дає можливість визначати як низькі, так і дуже високі швидкості, але не дає змоги встановити, де саме (в якій точці) за ходом променя трапився потік із максимально зареєстрованою швидкістю.

Іншими словами, постійний доплер не дозволяє оцінити швидкість і напрямку потоку в якійсь певній точці, а вловлює і одночасно реєструє всі швидкості рухомих об'єктів, які трапилися на шляху променя при скенуванні (Feigenbaum et al., 2010).

Провести доплерівське дослідження безперервною хвилею можна двома типами датчиків. Перші дозволяють дістати двовимірне зображення в реальному часі і по ньому «націлити» постійний доплерівський промінь на важливі для діагностики місця. Однак ці датчики мають досить велику поверхню, що не дає змоги використати вузькі «ультра звукові віконечка» і скерувати промінь максимально паралельно до потоку. Датчики другого типу (pencil probe – non-image probe – пальчиковий датчик) мають маленьку поверхню, проте дозволяють проводити лише постійне доплерівське дослідження без двовимірного зображення перерізу

серця або судини. Вони забезпечують високу чутливість постійного доплерівського дослідження, але вимагають певного досвіду від оператора, бо націлювати промінь на потрібні місця доводиться наосліп (Otto, 2013).

Отримана при доплерівському дослідженні інформація доступна для аналізу в двох формах:

1. Акустичний сигнал. За характером звуку оцінюють приблизно швидкість потоку і його тип (ламінарний чи турбулентний).

2. Візуальне зображення. За допомогою графіка, де по горизонтальній осі – час, а по вертикальній – швидкість потоку, а тому можна оцінити, як змінюється швидкість за певний проміжок часу.

Існує чіткий зв'язок між швидкістю потоку крові через вузьке місце та перепадом тиску на звуженні: чим більша різниця тиску над і під стенозом, тим вища швидкість у місці звуження (і навпаки). Отже, визначивши швидкість потоку крові в місці стенозування, можна розрахувати градієнт (перепад) тиску на ньому (рис. 24.1).

Цей розрахунок виконують за простою формулою:

$$\Delta P = 4V^2,$$

де  $\Delta P$  – градієнт тиску (мм рт. ст.), а  $V$  – визначена швидкість потоку (м/с).

У випадку оцінювання клапанних стенозів аорти або легеневої артерії можна визначити пікову (найвищу) швидкість і за нею розрахувати піковий (максимальний) систолічний градієнт тиску між шлуночком та великою артерією (Флаккампф, 2013).

Коли ж характеризують тяжкість мітрального стенозу, то переважно використовують середній діастолічний градієнт тиску на мітральному клапані, розраховавши його по середній швидкості діастолічного потоку через мітральний отвір. А середню швидкість, своєю чергою, обчислюють автоматично після обведення рамки на постійному доплерівському графіку трансмітрального потоку (за умови, що ввімкнено відповідну програму розрахунків).

Для того щоб оцінити величину систолічного тиску в правому шлуночку, достатньо «спіймати» зворотний потік на тристулковому клапані й визначити його пікову швидкість. За величиною пікової швидкості струменя регургітації обчислюють піковий градієнт тиску між

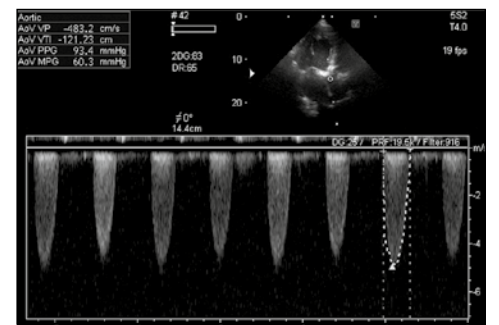
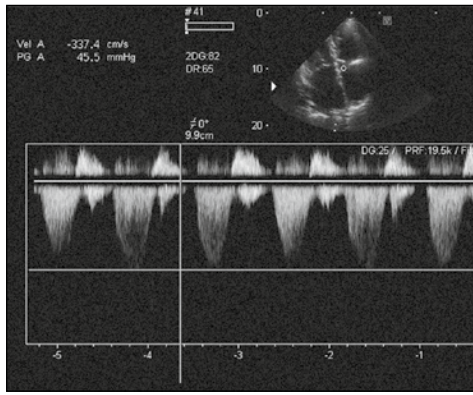


Рис. 24.1. Реєстрація швидкості потоку через звужений отвір аортального клапана безперервним доплерівським методом (CW Doppler). Увімкнувши на діагностичному апараті режим розрахунків, ставлять курсор на вершину параболічного зображення, зазначаючи у такий спосіб максимальну (пікову) швидкість (у цьому випадку – 483 см/с). За цією швидкістю апарат розраховує максимальний (піковий) систолічний градієнт тиску на клапані, який у цьому випадку становить 93 мм рт. ст. Обвівши зовнішню рамку графіка потоку, визначаємо інтеграл швидкості в часі (VTI) і середній систолічний градієнт тиску (60 мм рт. ст.). Отримані цифри висвітлено в лівому верхньому кутку зображення



**Рис. 24.2. Безперервнохвильова доплерографія зворотного потоку на тристулковому клапані. Максимальна швидкість потоку в цьому випадку – 3,37 м/с, що відповідає систолічному градієнту тиску на клапані – 45 мм рт. ст. (цифрові дані – у верхньому лівому кутку)**

правим шлуночком і правим передсердям під час систоли (рис. 24.2). Якщо до цієї величини додати 10 мм рт. ст. (це приблизний тиск у правому передсерді за умови, що немає явищ застою по великому колу кровообігу), то можна дістати величину тиску в правому шлуночку (Otto, 2013).

Величину діастолічного тиску в легеневій артерії можна визначити, якщо зареєструвати потік регургітації на клапані легеневої артерії і поміряти його швидкість (пікову та/або середню). У зв'язку з тим, що діастолічний тиск у правому шлуночку близький до 0 мм рт. ст., то величина діастолічного градієнта тиску на легеневому клапані відповідає величині діастолічного тиску в легеневій артерії (Коваленко та співавт., 2009).

Прогностично і тактично важливу інформацію несе величина градієнта систолічного тиску між лівим і правим шлуночками у хворих із дефектом міжшлуночкової перегородки. Щоб цей градієнт розрахувати, потрібно, знову ж таки, визначити швидкість струменя крові, який б'є через дефект з одного шлуночка в другий. А це зробити нескладно навіть пальчиковим датчиком, скерувавши промінь через дефект максимально паралельно до потоку. Значення систолічного тиску в правому

шлуночку в таких випадках легко обчислити, віднявши величину градієнта систолічного тиску між шлуночками, визначену за максимальною швидкістю потоку крові через дефект, від величини систолічного артеріального тиску, виміряного звичайним тонометром на плечовій артерії.

Адже систолічний тиск у плечовій артерії є таким самим, як і в аорті та лівому шлуночку, якщо аортальний клапан не стенозований.

$$P_{\text{ни}} = AT_{\text{сист}} - \Delta P_{\text{ли-ни}}$$

де  $P_{\text{ни}}$  – тиск у правому шлуночку;  
 $AT_{\text{сист}}$  – систолічний артеріальний тиск;  
 $\Delta P_{\text{ли-ни}}$  – градієнт систолічного тиску між лівим і правим шлуночками.

Практично можна розрахувати градієнт (різницю) тиску між будь-якими порожнинами (камерами серця, судинами), якщо вдається зареєструвати потік крові з однієї порожнини в іншу і поміряти його швидкість за допомогою доплерівського дослідження. Цей метод дає можливість «безкровного зондування серця», а цифрові значення, які дістають описаним вище способом, знаходять чітке підтвердження при катетерному зондуванні серця (Флакскампф, 2013).

#### Доплерівське дослідження імпульсною хвилею (пульсовий доплер)

Цей метод має істотну перевагу над доплерівським дослідженням безперервною хвилею: він дозволяє визначити швидкість і напрямок потоку крові у певній точці – так званому «пробному об'ємі» (sample volume – пробний об'єм), яку можна вибрати на двовимірному зображенні в реальному часі. Тобто, отримавши потрібне двовимірне зображення, оператор має можливість визначити швидкість, напрямок і характер потоку крові у вибраній ним точці, тобто саме в тому місці, яке його цікавить. Серйозним недоліком методу є те, що він не дає можливості вимірювати високі швидкості потоку, що зумовлено технічними особливостями (Feigenbaum et al., 2010).

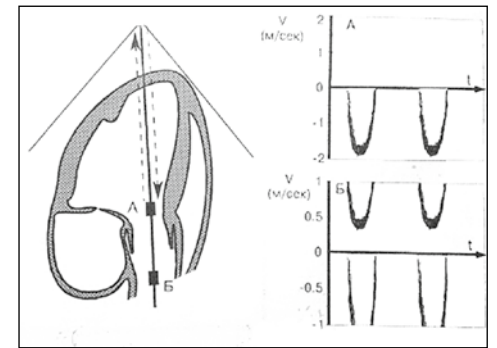
Принцип згаданого методу полягає в тому, що випромінює ультразвуковий

промінь і приймає його відображення один і той самий п'єзоелектричний елемент. Випромінювання не відбувається постійно, а окремими імпульсами (pulsed wave – імпульсна хвиля). Крім того, черговий імпульс датчик надсилає лише тоді, коли отримав відбиття попереднього імпульсу. Отже, в будь-який момент через досліджувані тканини проходить лише один ультразвуковий сигнал (Lancellotti and Cosyns, 2016).

Оцінювання параметрів потоку саме у визначеному місці досягається тим, що виконується аналіз відбитого ультразвуку, який повернувся лише через певний часовий інтервал. Усі інші відбиті рухомими еритроцитами ехосигнали, які повертаються до датчика поза визначеним часовим інтервалом, ігноруються і не аналізуються. Цей часовий інтервал розраховується таким чином, що його власне вистачає для проходження ультразвукової хвилі від датчика через тканини до заданої точки, а потім назад до датчика. Швидкість проходження ультразвуку через м'які тканини і кров відома – 1560 м/с. Усі відбиті рухомими частинками ехосигнали, які приходять назад раніше (тобто з меншої глибини) або пізніше (тобто з більшої глибини), ніж заданий часовий інтервал, не беруться до уваги. Тут і заховане технічне обмеження методу: максимальний доплерівський зсув частоти ( $\Delta f_{\text{max}}$ ), який може бути визначений, становить половину від частоти повторення імпульсу (pulse repetition frequency – PRF).

$$\Delta f_{\text{max}} = PRF/2.$$

Як уже було згадано вище, за доплерівським зсувом частоти обчислюють швидкість руху еритроцитів (рівняння Доплера). Тобто, максимально можлива швидкість, яку можна виміряти методом імпульсної хвилі (пульсовим доплером), визначається частотою повторення імпульсу, а та своєю чергою залежить від того, на якій глибині від поверхні датчика розташована точка, де потрібно провести вимірювання швидкості. Чим глибше лежить потрібна точка, тим меншою має бути частота повторення імпульсу



**Рис. 24.3. Обмеження Найквіста**

і тим меншу швидкість можна виміряти. Це явище називається обмеженням Найквіста (Nyquist limit).

На рис. 24.3 схематично зображено, яке практичне значення має обмеження Найквіста. Якщо пробний об'єм розміщено у точці А (вихідний відділ лівого шлуночка), то кожен наступний імпульс може бути посланий не раніше, ніж тоді, коли попередній встигне дійти до точки А, а його відлуння – повернутися до датчика. Власне цим визначається максимально можлива частота повторення імпульсу (PRF) і, відповідно, максимальна швидкість потоку, яку можна виміряти. Точка Б розташована далі від поверхні датчика, а тому частота повторення імпульсу при визначенні швидкості потоку в цьому місці мусить бути нижчою. Для точки Б обмеження Найквіста має меншу величину, ніж для точки А. Хоча швидкість потоку в точках А і Б практично однакова, в точці А її вдалося зареєструвати і поміряти (верхня схема), а в точці Б – ні. На нижній схемі показано феномен хибного відображення (aliasing): якщо вимірювана швидкість перевищує обмеження Найквіста для цієї точки, то на графіку зміни швидкості в часі та частина кривої, яка більша, ніж допустима величина, опиняється з протилежного боку, що унеможливує кількісне вимірювання.

Отже, імпульсний доплер дає можливість оцінити характер потоку і виміряти його швидкість у вибраній оператором точці, але не дозволяє визначати високі швидкості (які перевищують обмеження Найквіста).

У здоровому серці в більшості випадків швидкість потоку крові через клапани вдається визначити методом імпульсного доплера. Але коли йдеться про патологію, коли швидкість потоку дуже висока і її конче потрібно виміряти, доводиться застосовувати постійний доплерівський метод (Lancellotti and Cosyns, 2016).

Обидва описані методи доповнюють один одного: імпульсний доплер дає змогу встановити місце, де є аномальний потік, а постійний доплер дає можливість точно визначити його швидкість. Однак в сучасних ультразвукових діагностичних апаратах завдяки технологічним інноваціям безперервно хвильовий доплерівський метод має можливість точно оцінити швидкість потоку у вибраній оператором потрібній точці, незважаючи на глибину її розміщення. Характер потоку через атріовентрикулярні клапани і швидкість визначають методом імпульсної хвилі. Для цього отримують верхівкове чотирикамерне зображення, а пробний об'єм розміщують між стулками мітрального (або тристулкового) клапана, змістивши від фіброзного кільця до глибини шлуночка.

Основні доплерівські характеристики потоків крові через клапани серця представлено у таблиці 24.2.

Таблиця 24.1. Порівняння доплерівських досліджень методом імпульсної хвилі та методом безперервної хвилі

	Метод імпульсної хвилі (PW Doppler)	Метод безперервної хвилі (CW Doppler)
Переваги	Можливість оцінити потік у певній точці	Можливість вимірювання високих швидкостей
Недоліки	Вимірювання високих швидкостей неможливе	Оцінювання потоку в певній точці неможливе

Таблиця 24.2. Характеристика нормальних потоків через клапани серця і магістральні судини

Місце визначення швидкості потоку	Нормальна швидкість потоку, м/с		Графіка потоку	Рекомендовані підходи для виконання вимірювань	Чинники, які впливають на величину швидкості та графіку потоку
	Діти	Дорослі			
Мітральний клапан, діастола	1,0 (0,8-1,3)	0,9 (0,6-1,3)	М-подібна	Верхівкове чотирикамерне зображення Верхівкове зображення по довгій осі лівого шлуночка	Діастолічні властивості лівого шлуночка. Вік досліджуваного: із віком перша хвиля (Е) стає нижчою, а друга хвиля (А) – вищою. ЧСС: за тахікардії наростає хвиля А
Тристулковий клапан, діастола	0,6 (0,5-0,8)	0,5 (0,3-0,7)	М-подібна	Верхівкове чотирикамерне зображення	Діастолічні властивості правого шлуночка. Вік досліджуваного. ЧСС. Фаза дихання: на вдиху потік прискорюється
Вихідний відділ правого шлуночка та легенева артерія, систола	0,9 (0,7-1,1)	0,8 (0,6-0,9)	Параболічна	Парастернальний підхід, коротка вісь, рівень аортального клапана	Положення пробного об'єму в просвіті легеневої артерії: чим ближче до центру, тим вища швидкість
Вихідний відділ лівого шлуночка, систола	1,0 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,1)	Параболічна Можлива реєстрація низькоамплітудних діастолічних потоків,	Верхівкове п'ятикамерне зображення мітрального отвору	
Аортальний клапан і висхідний відділ грудної аорти, систола	1,5 (1,2-1,8)	1,4 (0,81-1,7)	Параболічна	Супрастернальний підхід Права надключична ямка Правий парастернальний підхід з першого-другого міжреб'я Верхівкове зображення по довгій осі лівого шлуночка	У висхідній аорті вища швидкість реєструється при розміщенні пробного об'єму ближче до зовнішнього вигину. З віком людини швидкість стає меншою (внаслідок більшого діаметра висхідного відділу аорти в старших людей)

# Гостра серцева недостатність: сучасні рекомендації та перспективні напрями фармакологічного лікування

**Гостра серцева недостатність (ГСН) – це стан, для якого характерний швидкий розвиток нових або погіршення вже наявних симптомів у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), здебільшого пов'язаних із системним венозним застоєм. Відомо, що серед осіб віком понад 65 років ГСН є найчастішою причиною незапланованої госпіталізації в усьому світі (Arrigo et al., 2020). Пропонуємо до вашої уваги огляд основних сучасних фармакотерапевтичних методів і підходів до лікування пацієнтів із ГСН, представлених у статті B. Deniau et al. «Acute heart failure: current pharmacological treatment and perspectives» видання European Heart Journal (2023; 44 [44]: 4634-4649).**

Лікування ГСН залежить від тяжкості стану, провокувального чинника, супутніх захворювань у такого хворого. У таблиці представлено узагальнені оновлені рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) та Американської колегії кардіологів, Об'єднаного комітету з практичних настанов Американської асоціації серця та Американського товариства із серцевої недостатності (ACC/AHA/HFSA, 2022) щодо лікування ГСН (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022; Desai et al., 2017; Felker et al., 2011). Настанови щодо ведення пацієнтів систематизовані за принципом ступеня ефективності та доцільності втручання. Клас рекомендації I – рекомендовано або показано; IIa – варто застосовувати; IIb – можна застосовувати; III – не рекомендовано. Рівень

доказовості А – дані ґрунтуються на результатах численних рандомізованих клінічних досліджень (РКД) або метааналізах; В – на результатах одного РКД або великих нерандомізованих дослідженнях; С – є спільна думка експертів та/або результати невеликих досліджень, ретроспективних досліджень, реєстрів.

## Визначення причини гострої серцевої недостатності

Лікування ГСН відрізняється залежно від причин, які її спровокували. Серед найчастіших причин ГСН: гострий коронарний синдром, гіпертензивний криз, тахіаритмії або тяжка брадикардія / порушення провідності, гострі механічні причини (легенева емболія), інфекція (міокардит та/

або ендокардит) і тампонада серця (McDonagh et al., 2021). Рідше до ГСН призводять захворювання клапанів, перинатальна кардіоміопатія, гіпертонічна хвороба та патології щитоподібної залози.

## Деконгестивна терапія

Мета протизастійної терапії – досягнення еуволемії. Діуретики є основою протизастійної терапії. Визначення оптимальної діуретичної стратегії залишається складним завданням, особливо в разі погіршення функції нирок, резистентності до діуретиків та електролітних порушень (Mullens et al., 2019). Попри застосування в/в петльових діуретиків, багатьох пацієнтів виписують із залишковими ознаками гіперволемії – сильним предиктором небажаних наслідків (Arrigo et al., 2020). Нині запропоновано метод послідовної нефрональної блокади (як найефективніша деконгестивна стратегія), що може послабити адаптацію каналців до петльових діуретиків. Однак переконливих доказів щодо оптимального вибору діуретиків, схеми дозування та шляху введення нині бракує (Mullens et al., 2019; McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022).

## Відповідь на терапію діуретиками

Зменшення маси тіла, загальна втрата рідини або загальний об'єм виділення сечі після введення петльових діуретиків розцінюють як сприятливу відповідь на діуретичний і натрійуретичний ефекти терапії. Резистентність до лікування діуретиками – незадовільна швидкість діурезу / натрійурезу, попри адекватний режим введення діуретика у пацієнта з гіперволемією (Cox et al., 2022).

Для оцінювання відповіді на терапію діуретиків часто використовують загальний об'єм виведеної рідини та зміну маси тіла. Втім, до уваги беруть лише загальну кількість рідини в організмі, а не накопичення позаклітинного натрію. Оскільки метою терапії діуретиками є усунення надлишку натрію (і спричиненого ним надлишку води), перспективним є вимірювання вмісту натрію в сечі як кращого показника відповіді на діуретик (Ferreira et al., 2017; Brinkley et al., 2018).

Дослідження вмісту натрію в сечі, взятого через 1-2 години після болусного введення петльового діуретика, має гарну кореляцію із загальним виділенням натрію сечею за 6 годин безперервного збору сечі (Testani et al., 2016). Зокрема, дослідження вмісту натрію в сечі після першого введення петльових діуретиків як маркера ефективності терапії діуретиками нині включено до в Європейської рекомендації з діагностики та лікування СН (McDonagh et al., 2021).

## Діуретики

Рекомендовано використовувати в/в петльові діуретики, оскільки через набряк кишківника при ГСН абсорбція препаратів за перорального застосування буде знижена (McDonagh et al., 2021; Mullens et al., 2019). Ключове значення має визначення оптимального дозування та часу введення в/в петльових діуретиків. Як відомо, понад 95% петльових діуретиків зв'язуються з альбуміном, тому за гіпоальбумінемії відбувається зниження секреції останніх каналцями нирок і зменшення діуретичного ефекту.

За рекомендаціями ESC (2021) щодо лікування ГСН важливо брати до уваги попереднє застосування діуретиків у пацієнтів: 1) які раніше не отримували діуретики, мають отримувати дозу в/в фуросеміду щонайменше 20-40 мг його еквіваленту; 2) із наявною нирковою дисфункцією, яка пов'язана зі зсувом вниз і вправо на кривій доза-реакція, слід застосовувати вищі дози; 3) які раніше отримували пероральні діуретики, ймовірно, потребуватимуть вищі початкові в/в дози петльового діуретика (McDonagh et al., 2021).

Максимальна загальна добова доза для досягнення сечогінного ефекту для в/в фуросеміду 400-600 мг, для буметаніду 10-15 мг (Mullens et al., 2019; Cox et al., 2022). Раннє призначення в/в петльових діуретиків може бути пов'язане зі зниженням внутрішньолікарняної смертності (Matsue et al., 2017).

У дослідженні DOSE-AHF не виявлено різниці щодо поліпшення загальної оцінки задишки між тривалою інфузією та болусною ін'єкцією. Останні втручання рекомендовано вводити з інтервалом принаймні 6 годин, щоб максимізувати час, протягом якого каналцева концентрація діуретика є адекватною для ініціювання натрійуретичної відповіді (Felker et al., 2011).

Задовільну діуретичну реакцію визначають за рівнем натрію в сечі >50-70 ммоль/л через 2 години та/або діурез >100-150 мл/год упродовж перших 6 годин після приймання (McDonagh et al., 2021; Mullens et al., 2019). У разі недостатньої діуретичної відповіді дозу петльового діуретика слід подвоїти з повторним її оцінюванням. Таку стратегію, що ґрунтується на ранньому і частому оцінюванні відповіді на діуретик, наразі вивчають у двох проспективних рандомізованих клінічних дослідженнях (Dauw et al., 2021; Ter Maaten et al., 2022).

Таблиця. Порівняння рекомендацій ESC (2021) та ACC/AHA/HFSA (2022) щодо початку лікування гострої серцевої недостатності за класом рекомендації та рівнем доказовості

Спосіб лікування	Рекомендації ESC		Рекомендації ACC/AHA/HFSA			
	Рекомендація	Клас	Рівень	Рекомендація	Клас	Рівень
Оксигенотерапія та вентиляційна підтримка	Оксигенотерапію рекомендовано для корекції гіпоксемії пацієнтам із SpO <sub>2</sub> <90% або PaO <sub>2</sub> <60%	I	C	-	-	-
	Штучна вентиляція легень (ШВЛ) з інтубацією або неінвазивна вентиляція легень	I	C	-	-	-
	Неінвазивну вентиляцію з позитивним тиском слід розглянути у пацієнтів із респіраторним дистресом (частота дихання >25 дихальних рухів / хв, SpO <sub>2</sub> < 90%) і розпочати якнайшвидше, щоб зменшити респіраторний дистрес і знизити потребу в ендотрахеальній інтубації	IIa	B	-	-	-
Діуретики	Внутрішньовенні (в/в) петльові діуретики рекомендовано всім пацієнтам із ГСН з ознаками / симптомами перевантаження рідиною, для купірування симптомів	I	C	Пацієнтам із СН, ознаками значного перевантаження рідиною, слід негайно призначити в/в петльові діуретики для поліпшення стану	1	B-NR
	Комбінацію петльових діуретиків із тiazидними діуретиками рекомендовано пацієнтам зі стійкими набряками, які не реагують на підвищення дози петльових діуретиків	IIa	B	У пацієнтів із СН, за недостатнього діурезу для полегшення симптомів і ознак застою, доцільно інтенсифікувати діуретичний режим: збільшити дози в/в петльових діуретиків або додати другий діуретик	2a	B-NR
Вазодилататори	У пацієнтів із ГСН та САТ >110 мм рт. ст. в/в вазодилататори можливо розглянути як засоби початкової терапії для редукції симптомів і зменшення застійних явищ	IIb	B	В осіб, госпіталізованих із декомпенсованою СН, без системної гіпотензії в/в введення нітроглицерину або нітропрусиду як додаткового засобу до діуретичної терапії для усунення ознак задишки	2b	B-NR
Інотропні засоби	Інотропні засоби можливо розглянути для пацієнтів із САТ <90 мм рт. ст. та ознаками гіперперфузії, які не реагують на стандартне лікування, зокрема провокацію навантаження рідиною, для покращення периферичної перфузії та підтримки перфузії органів-мішеней	IIb	C	У пацієнтів із кардіогенним шоком слід використовувати в/в інотропні засоби для підтримки системної перфузії та збереження роботи органів-мішеней	1	B-NR
	Із міркувань безпеки не рекомендовано рутинне застосування інотропних засобів, за винятком випадків, коли у хворого є симптоматична гіпотензія та ознаки гіперперфузії	III	C	-	-	-
Вазопресори	Вазопресори, переважно норадреналін, рекомендовано пацієнтам із кардіогенним шоком для підвищення АТ та перфузії життєво важливих органів	IIb	B	-	-	-
Інші фармакологічні засоби	Пацієнтам, які не приймали антикоагулянти та не мають протипоказань до них, рекомендовано профілактику тромбоемболії (наприклад, низькомолекулярний гепарин), для зменшення ризику тромбозу глибоких вен та емболії легеневої артерії	I	A	Особам, госпіталізованим із СН, рекомендовано профілактику венозної тромбоемболії	1	B-R
	Не рекомендовано рутинне застосування опіатів, за винятком окремих хворих із сильним / непереносимим болем або тривогою	III	C	-	-	-
Контрольний візит спостереження після виписки	Через 1-2 тижні після виписки рекомендовано ранній контрольний візит до лікаря для оцінювання ознак застійних явищ, переносимості терапії і початку та/або підвищення дози призначених ліків, заснованої на доказах	I	C	Пацієнтам, яких виписують після госпіталізації через погіршення СН, доцільно виконати ранній контроль, як правило, упродовж 7 днів після виписки з лікарні, щоб оптимізувати терапію та зменшити ймовірність повторної госпіталізації	2a	B-NR

Примітка: B-NR – докази помірної якості, отримані в ≥1 добре спланованому, добре проведеному неконтрольованому дослідженні, обсерваційних дослідженнях, реєстрових дослідженнях, метааналіз таких досліджень; B-R – докази помірної якості, отримані в ≥1 РКД, метааналіз РКД помірної якості, САТ – систолічний артеріальний тиск, SpO<sub>2</sub> – насичення гемоглобіну киснем, АТ – артеріальний тиск, СН – серцева недостатність. Адаптовано за B. Deniau et al., 2023.

Якщо діуретична відповідь є недостатньою, наприклад <100 мл щогодинного діурезу, попри подвоєння дози петльового діуретика та досягнення максимальної кількості петльового діуретика (200 мг фуросеміду в/в тричі на день), можливо розглянути одночасне введення тіазидних діуретиків або інгібіторів карбоангідази (ацетазоламід). За даними нещодавніх досліджень, збільшення натрійурезу тісно пов'язане з успішною деконгестією за допомогою комбінації фуросеміду та ацетазоламіду при ГСН (Martens et al., 2023). Однак застосування такої комбінації потребує ретельного моніторингу рівня електролітів у сироватці крові та функції нирок.

Результати дослідження ADVOR засвідчили, що додавання внутрішньовенного ацетазоламіду до петльового діуретика у пацієнтів, госпіталізованих через ГСН, було пов'язане з більшою частотою успішної деконгестії (без ознак перевантаження об'ємом упродовж 3 днів після початку деконгестивної терапії та при виписці). Ці переваги фіксували при всіх випадках ГСН незалежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (Martens et al., 2023; Mullens et al., 2022). Крім того, додавання внутрішньовенного ацетазоламіду до петльових діуретиків було безпечним і асоціювалося зі скороченням терміну перебування в стаціонарі, хоча не корелоувало з показником смертності від усіх причин або повторною госпіталізацією з приводу СН протягом 3 місяців спостереження (Mullens et al., 2022).

Нещодавно проведене багатоцентрове контрольоване плацебо РКД CLOROTIC, метою якого було оцінювання додавання гідрохлортиазиду до петльових діуретиків у пацієнтів із ГСН та їх вплив на деконгестію (Trullas et al., 2023). За даними дослідження підтверджено позитивний вплив на втрату ваги, без змін задишки, про яку повідомляли хворі, через 72 години після рандомізації. Відмінностей щодо показників смертності чи повторної госпіталізації у досліджуваних групах не спостерігали. Крім того, у групі дослідження з використанням наведеної комбінації частіше фіксували випадки побічних ефектів, а саме гіпокаліємію (Trullas et al., 2023). Ще в одному дослідженні, за даними порівняння пероральних або в/в тіазидів із толпапаном за декомпенсованої СН, стійкої до діуретиків, комбінація високих доз в/в фуросеміду з пероральним застосуванням метолазону або в/в хлоротіазидом або толпапаном у пацієнтів із ГСН та резистентністю до діуретиків сприяла покращенню діуретичного ефекту, зокрема більшою втратою ваги через 48 годин без помітної різниці між групами (Cox et al., 2020). У дослідженні TRANSFORM-HF порівнювали ефект застосування торасеміду та фуросеміду після виписки щодо смертності від усіх причин у пацієнтів із СН. За результатами дослідження, не виявлено різниці щодо смертності від усіх причин через рік після епізоду ГСН внаслідок приймання торасеміду порівняно з фуросемідом (Mentz et al., 2023).

Однак ці результати слід інтерпретувати обережно, оскільки бракує даних щодо подальшого спостереження, для збору інформації та її аналізу використовували перехресне дослідження із недотриманням режиму лікування.

### Антагоністи рецепторів вазопресину

Толпапан є пероральним селективним антагоністом V2-рецепторів вазопресину, який збільшує концентрацію натрію в сироватці крові завдяки кліренсу вільної рідини (Matsue et al., 2017). Дані РКД не засвідчили переваги застосування толпапану щодо частоти госпіталізації осіб із СН та смертності через 60 днів після виписки (Matsue et al., 2017; Felker et al., 2017; Konstam et al., 2017). Як зазначають дослідники, у США та Європі толпапан не рекомендовано для корекції гіпонатріємії при СН (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022).

### Вазодилататори

Попри клінічні показники, що свідчать про гемодинамічне та клінічне поліпшення стану пацієнтів із ГСН, дані про переваги в/в інфузії вазодилататорів на віддалені результати є обмеженими та недостатніми. У разі прогресуючої СН, препарати з подвійним артеріолярним і венозним ефектом, як-от нітропрусид натрію (НПН), через ризик розвитку гіпотензії рекомендовано призначати в умовах інтенсивної терапії під ретельним моніторингом гемодинаміки. За даними великих ретроспективних нерандомізованих досліджень типу «випадок–контроль», НПН можна безпечно вводити для досягнення поліпшення гемодинаміки у хворих із прогресуючою СН із низькою фракцією викиду. Його застосування пов'язане зі значним гемодинамічним покращенням, що може призвести до призначення агресивнішого режиму перорального приймання вазодилататорів, ніж стандартні антагоністи нейрогормонів, на момент виписки. Застосування НПН також було пов'язане зі значно нижчою смертністю від усіх причин і меншою кількістю побічних реакцій під час тривалого спостереження, незалежно від використання інотропної терапії чи основної функції нирок. Втім, дані двох нещодавніх великих РКД не підтвердили переваг застосування вазодилататорів у пацієнтів із ГСН щодо смертності та частоти повторної госпіталізації (Kozhuharov et al., 2019; Freund et al., 2020). Слід зазначити, що тривале застосування НПН (понад 72 години) може призвести до отруєння ціанідами, особливо у хворих із порушенням функції нирок.

У дослідженні ELISABETH (2020) серед осіб похилого віку, які були госпіталізовані до відділення невідкладної допомоги через ГСН, комплексна медична допомога на підставі настанов, зокрема раннє в/в введення нітратів і запобігання про-вокувальним чинникам (як-от гострий коронарний синдром,

інфекція або фібриляція передсердь), не сприяла зменшенню кількості днів життя через 30 днів порівняно з традиційним лікуванням (Freund et al., 2020). Результати РКД GALACTIC за участю пацієнтів, госпіталізованих із ГСН і задишкою, стратегія ранньої інтенсивної вазодилатації (зокрема сублінгвальний і трансдермальний гліцерилтринітрат) не підтвердили зниження показників смертності від усіх причин і частоти повторної госпіталізації з приводу ГСН упродовж наступних 180 днів після виписки.

Загалом ці результати свідчать про те, що у пацієнтів із ГСН і без артеріальної гіпертензії (АГ) застосування вазодилататорів не пов'язане з кращими результатами порівняно з терапією петльовими діуретиками. В останніх рекомендаціях ESC (2021) щодо лікування СН зазначено, що титровані в/в вазодилататори можуть бути розглянуті у разі високого САГ у хворих на ГСН. При використанні вазодилататорів в осіб із ГСН слід пам'ятати про можливість розвитку артеріальної гіпотензії (McDonagh et al., 2021).

### Інші терапевтичні заходи

Гіпонатріємія є частою терапевтичною проблемою при ГСН. Зокрема, розрізняють «гіпонатріємію виснаження» та «ділюційну гіпонатріємію». «Гіпонатріємія виснаження» або дефіцит  $\text{Na}^+$ , має різні причини, як-от застосування діуретиків, що посилюють виведення натрію, пов'язану з втратою калію / магнію, недоїданням, діареєю, блюванням. Такий стан часто виникає при застосуванні тіазидних діуретиків, починається невдовзі після початку їх приймання, може бути тяжким, проте частіше розвивається в осіб літнього віку (особливо в жінок). У разі «гіпонатріємії виснаження» відновити рівень натрію в сироватці крові, що відповідає нормі, допоможе в/в введення ізотонічного розчину з калієм / магнієм. «Ділюційна гіпонатріємія» пов'язана зі збільшенням затримки рідини внаслідок посиленого осмотичного та неосмотичного вивільнення вазопресину і недостатнього потоку через дистальні каналці нефрону.

Цей стан можна відкоригувати завдяки поліпшенню дистального потоку нефрону (петльові діуретики з гіпертонічним розчином або без нього, ацетазоламід, блокатори ренін-ангіотензинової системи, інотропи або вазодилаторна терапія) чи введенню антагоніста вазопресину. Незалежно від механізму розвитку гіпонатріємії, слід припинити діуретики, що діють на дистальні відділи нефрону (тіазидні, амілорид, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів) та відновити рівень  $\text{K}^+$  і  $\text{Mg}^{++}$  у плазмі (Verbrugge et al., 2015).

### Неінвазивна вентиляція легень

Застосування позитивного тиску в дихальних шляхах у пацієнтів із ГСН, які перебувають у свідомості, може зменшити потребу в ендотрахеальній інтубації та знизити ризик вентиляційної пневмонії. Виокремлюють три методи неінвазивної вентиляції легень (НВЛ): 1) із позитивним тиском; 2) із підтримкою тиску; 3) носова канюля з високим потоком (Girou et al., 2003).

Хворим на ГСН із респіраторним дистресом, що визначається як частота дихання >25/хв та/або  $\text{SpO}_2 < 90\%$ , за останніми настановами ESC (2022), рекомендовано НВЛ (клас рекомендації ІІа, рівень доказовості В) (Heidenreich et al., 2022).

### Морфін і анксиолітики

Часто ГСН є стресовою ситуацією для хворих через прогресуючу дихальну недостатність. Для зменшення занепокоєння, задишки та вазоконстрикції, що супроводжує гіпертонічний криз, було випробовано морфін і бензодіазепіни з коротким періодом напіврозпаду (мідазолам). У дослідженні Midazolam versus Morphine (MIMO, 2022) автори порівнювали ефективність і безпеку обох молекул у пацієнтів із ГСН, які були госпіталізовані до відділення невідкладної допомоги (Dominguez-Rodriguez et al., 2022). Хоча кількість рандомізованих хворих була дуже малою, щоб зробити остаточні висновки, рівень смертності в обох групах був однаковий, а серйозні побічні явища частіше фіксували в групі застосування морфіну, що підтверджує результати попередніх досліджень (Migo et al., 2017; Caspi et al., 2019). Згідно з рекомендаціями ESC, рутинне використання опіатів у хворих на ГСН не рекомендовано (Heidenreich et al., 2022).

### Стратифікація ризику та спостереження після виписки

Рішення про госпіталізацію або виписку хворого на ГСН, який надходить до відділення невідкладної допомоги, ґрунтується на клінічному висновку лікаря. Брак стратифікації ризику призводить до неточності прогнозу, госпіталізації хворих із низьким ризиком і, навпаки, виписки осіб із високим ризиком (Lee et al., 2019). Застосування підтверженого інструменту для стратифікації ризиків у відділенні невідкладної допомоги для підтримки рішень клініцистів щодо госпіталізації або виписки хворих на ГСН із наданням стандартизованого перехідного догляду, допоможе знизити ризик смертності від усіх причин або госпіталізації через серцево-судинні захворювання протягом 30 днів після випадку ГСН на 12% (Lee et al., 2023).

### Медичний супровід після виписки

Виписка додому хворих на ГСН пов'язана з високим рівнем ранньої повторної госпіталізації та смерті, наявністю «вразливої» фази після виписки (Greene et al., 2015).

Для зниження ризику повторної госпіталізації та смерті рекомендовано продовжувати пероральне приймання медикаментозної терапії для лікування пацієнтів із СН і без гемодинамічної нестабільності. Результати багатонаціонального РКД EMPULSE засвідчили, що початок застосування емпагіфлосину (10 мг/день перорально) у пацієнтів із ГСН асоціювався зі зменшенням симптомів фізичних обмежень і підвищенням якості життя після виписки (Kosiborod et al., 2022; Voors et al., 2022).

За даними подвійного сліпого дослідження SOLOIST-WHF за участю пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ГСН, показали, терапія сотагліфлосином, розпочата до або невдовзі після виписки, сприяла покращенню показників через 18 місяців, зокрема смертності від серцево-судинних причин, госпіталізації та невідкладних візитів із приводу ГСН (Bhatt et al., 2021). У дослідженні PIONEER-HF (2019) продемонстровано, що початок терапії сакубітрілом / валсартаном у хворих, стабілізованих після лікування ГСН, асоціювався з більшим зниженням концентрації NT-proBNP (N-кінцевий поліпептид натрійдіуретичного гормону) і ризику серцево-судинної смерті або повторної госпіталізації через СН порівняно з терапією еналаприлом (Vélazquez et al., 2019).

### Препарати заліза

Дефіцит заліза є поширеним станом у пацієнтів із ГСН і пов'язаний із негативними наслідками (Jankowska et al., 2014; Nunez et al., 2016). Тому в осіб після епізоду ГСН автори настійно рекомендують виконувати діагностику та лікування дефіциту заліза (McDonagh et al., 2021).

Результати рандомізованого подвійного сліпого контрольованого плацебо дослідження, у якому порівнювали вплив в/в введення карбоксимальтози заліза на показники госпіталізації та смертності у хворих на ГСН із дефіцитом заліза (AFFIRM-HF), підтвердили, що лікування карбоксимальтозою заліза (III) було безпечним і знижувало ризик госпіталізації із СН без видимого впливу на ризик серцево-судинної смерті у пацієнтів із дефіцитом заліза зі зниженою ФВ ЛШ (<50%) після епізоду ГСН (Ponikowski et al., 2020). Дані ще одного дослідження IRONMAN (2022) підтвердили зниження ризику первинної кінцевої точки в разі використанні деризомальтози заліза у пацієнтів із СН та дефіцитом заліза порівняно з групою контролю та покращення показників опитувальника якості життя в осіб із СН після 4-місячного спостереження (Kalra et al., 2022).

### Перспективні напрями досліджень фармакологічного лікування пацієнтів із гострою серцевою недостатністю

Основними досліджуваними молекулами, які вивчали автори у пацієнтів із ГСН, є інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози, що пов'язані зі зниженням ризику погіршення СН, серцево-судинних смертей і редукцією симптомів при СН зі зменшеною ФВ ЛШ незалежно від наявності діабету (McMurray et al., 2019; Petrie et al., 2020).

Залишається невирішеним питання щодо наявних застійних симптомів у багатьох хворих, виписаних додому після ГСН. Відомо, що застійні явища є основною причиною позапланової повторної госпіталізації із СН до відділення невідкладної допомоги після виписки. Оскільки в/в діуретики продемонстрували обмежені переваги щодо запобігання повторної госпіталізації при СН, доцільним є зосередження на розробці нових ентеральних або парентеральних методів лікування, що допоможуть помітно зменшити застійні явища та запобігти епізодам повторної госпіталізації. ГСН зі збереженою ФВ ЛШ значною мірою притаманна особам похилого віку, які мають метаболічні порушення. Тож для оцінювання нових методів лікування доцільним було б залучити до подальших досліджень і цю когорту пацієнтів.

За даними систематичного огляду і метааналізу, зокрема РКД, порівняно зі стандартною терапією, стратегія дистанційного моніторингу з використанням допоміжних пристроїв для гемодинамічного контролю хворих із хронічною СН пов'язана зі зниженням смертності від усіх причин та зменшенням частоти госпіталізації через СН (Zito et al., 2022). Отже, майбутні дослідження мають бути спрямовані на визначення найкращої стратегії та моніторингу довгострокового лікування пацієнтів із СН.

### Висновки

Підсумовуючи, автори зауважили, що ГСН є поширеним у всьому світі синдромом, асоційованим із негативними наслідками. Ознаки та симптоми ГСН пов'язані із системним венозним застоєм через накопичення позаклітинної рідини, внаслідок підвищеного тиску наповнення шлуночків. Натепер в/в введення діуретиків вважається наріжним каменем терапевтичного лікування ГСН, які в разі потреби можна поєднувати з неінвазивною вентиляцією легень. Для зниження ризику повторної госпіталізації або смерті пацієнтів із ГСН фокус втручання насамперед має бути спрямований на інтенсивну стратегію початку та швидкого підвищення ефективності лікування на підставі даних перед випискою та під час частих і ретельних наступних візитів упродовж перших шести тижнів після госпіталізації з приводу СН (McDonagh et al., 2023).

Підготувала Ірина Климась

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

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

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

## Новини статинотерапії: сучасний погляд на застосування статинів



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Послідовність впливу на атерогенну гіперхолестеринемію: сучасні підходи Професорка кафедри внутрішньої медицини № 3 Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н. Олена Ахмєдівна Коваль.

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

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

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

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

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

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

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

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



гіполіпемічного ефекту. При цьому дозування обох препаратів може бути зменшено, відповідно знизиться частота побічних явищ.

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

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

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

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

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

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

Підсумовуючи, вона додала, що терапія статинами лишається наріжним каменем для всіх груп хворих з АССЗ. Клінічно доцільним є застосування потужного статину (розувастатин) у середніх або максимальних терапевтичних дозах залежно від клінічного випадку.

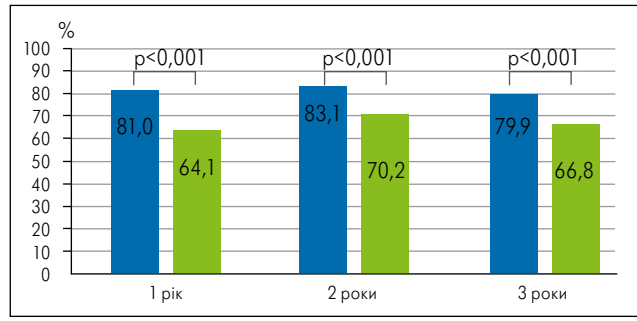


Рис. 1. Рівні ХС ЛПНЩ (<70 мг/дл) у пацієнтів із ЦД у групах комбінованої терапії розувастатином та езетимібом (синій колір) і високоінтенсивної монотерапії статинами (зелений колір)

Адаптовано за Lee S.M. et al., 2023.

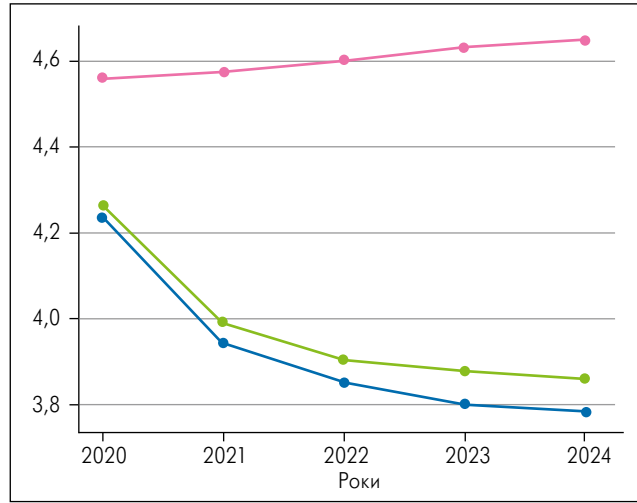


Рис. 2. Середні значення рівня ХС ЛПНЩ (ммоль/л) у групах високоінтенсивної монотерапії (червоний колір), терапії статинами та езетимібом в окремих пігулках (зелений колір) і терапії фіксованою комбінацією розувастатину й езетимібу (синій колір)

Адаптовано за Farnier M. et al., 2022.

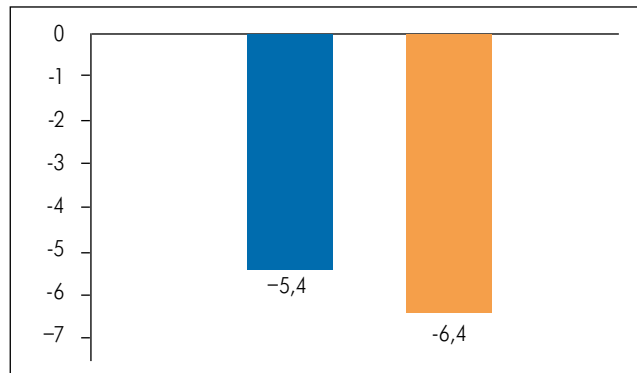


Рис. 3. Зменшення ризику (%) МАСЕ у групі терапії розувастатином та езетимібом в окремих пігулках (синій колір) та у групі терапії фіксованою комбінацією розувастатину й езетимібу (помаранчевий колір)

Адаптовано за Farnier M. et al., 2022.

Комбінована терапія розувастатином та езетимібом (Клівас Плюс) потенціє клінічні переваги статинотерапії без зменшення безпеки лікування, а також сприяє зниженню частоти побічних явищ за умов поганої переносимості високих доз статинів. Загалом терапія генеричними статинами з додаванням езетимібу (або без нього) має соціальне значення.

### Клівас Дуо: дуопіл для вторинної профілактики ССЗ

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

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

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

Якщо використання аспірину у вторинній профілактиці є стандартом лікування, підходи до антитромботичної терапії у пацієнтів без СС подій залишається опціональним насамперед у популяції ЦД, що ґрунтується на результатах дослідження ASCEND, у якому пацієнти із ЦД без СС-подій (n=15 480) отримували ацетилсаліцилову кислоту (АСК) або плацебо протягом 7,5 року. Терапія АСК знижувала частоту первинної кінцевої точки (МАСЕ), проте асоціювалася зі збільшенням ризику великих кровотеч (Bowman et al., 2018).

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

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

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

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

### Сучасні фармацевтичні технології у лікуванні пацієнтів з атеросклерозом

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

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

- Молекула діючої речовини має мати переваги порівняно з іншими аналогами з тієї самої фармацевтичної групи.
- Наявна доказова база щодо ефективності й безпеки використання діючої речовини (переваги оригіналу).
- Сучасна технологія виробництва лікарської форми.

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 16

- Наявні дослідження біоеквівалентності (дані якості генерика та можливості застосування його як взаємозамінного лікарського засобу).

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

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

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

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

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

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

### Зменшення поліпрагмації як спосіб збільшення ефективності терапії



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

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

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

За даними дослідження SECURE, у якому оцінювали ефективність поліпілу ССЗ, що містить ключові компоненти (АСК — 100 мг; раміприл — 2,5; 5 або 10 мг; аторвастатин — 20/40 мг), була пов'язана з поліпшенням результатів у вторинній профілактиці СС-смерті та ускладнень після ІМ. Пацієнтів, які перенесли ІМ протягом попередніх 6 міс., було рандомізовано

у групи застосування поліпілу або звичайного лікування. Як основний комбінований результат вважали СС-смерть, нелетальний ІМ 1-го типу, нелетальний ішемічний інсульт або термінову ревазуляризацію. Як ключову вторинну кінцеву точку розглядали поєднання СС-смерті, нелетального ІМ 1-го типу чи нелетального ішемічного інсульту.

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

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

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

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

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

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

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

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

### Панельна дискусія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Із якою частотою слід контролювати ліпідограму у хворих із високим СС-ризиком?**

**С.Р.:** Відповідно до сучасних рекомендацій, розгорнутий біохімічний аналіз крові, що дає змогу виявити порушення жирового обміну в організмі та оцінити ризик ССЗ слід виконувати що 8 тиж. (за терапії розувастатином, який є найпотужнішим представником класу статинів, це можна зробити раніше). При цьому варто брати до уваги, що призначення контрольних аналізів є одним з інструментів комплаєнсу.

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

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

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

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

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

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

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

Підготувала **Олександра Демецька**

UA-CLIV-PUB-022024-118

# Вплив стресу на організм людини

**Стрес – пристосувальна реакція, яка підвищує шанси на виживання в критичних умовах завдяки позитивному мобілізуючому впливу. Втім, ця реакція є корисною для організму людини лише за короткочасного стресу. Тоді як тривалий стрес спричиняє виснаження захисних механізмів людини і розвиток патологічних змін із боку багатьох органів та систем. Залежно від типу, часу впливу та тяжкості подразника стрес може чинити різноманітний вплив – від порушень гомеостазу до розвитку серйозних ускладнень із боку органів і систем. Окрім того, стрес може бути як провокувальним, так і обтяжливим чинником для багатьох захворювань і патологічних станів. Пропонуємо до вашої уваги огляд, який присвячений висвітленню ключових патофізіологічних аспектів впливу стресу на основні фізіологічні системи організму людини.**

## Вплив стресу на центральну нервову систему

Тривалий час вважалося, що рецептори гормонів стресу наявні лише в периферичних тканинах і не мають представництва у центральній нервовій системі (ЦНС). Отже, вони не мають чинити прямого впливу на функціонування ЦНС. Утім, згодом виявилось, що це не так. De Kloet встановив, що певні ділянки гіпокампа мають глюко- та мінералокортикоїдні рецептори, а інші структури ЦНС – лише глюкокортикоїдні рецептори. За даними пізніших досліджень виявлено, що стрес може зумовлювати структурні зміни в різних ділянках мозку (Lupien et al., 2009). Власне, продемонстровано, що хронічний стрес може спричинити довгострокову атрофію мозку та зменшення його маси (Sarahian et al., 2014).

Ці структурні зміни зумовлюють появу відмінностей у реакції на стрес, когнітивних здібностях і пам'яті (Lupien et al., 2009). Звичайно, масштаб та інтенсивність цих змін відрізняються залежно від рівня стресу (Lupien et al., 2009). Однак очевидним є те, що стрес може спричинити структурні зміни в мозку з довгостроковим впливом на вищі нервові функції (Reznikov et al., 2007). Нині дослідженню впливу стресу на різні аспекти нервової системи науковці приділяють багато уваги.

## Стрес і пам'ять

Процес відтворення інформації та перехід короткочасної пам'яті в довготривалу забезпечуються переважно гіпокампом. Цей відділ мозку має високу щільність глюкокортикоїдних рецепторів і рецепторів до кортизолу, тому чітко реагує на стрес (Asaloo et al., 2015).

Результати різноманітних досліджень засвідчили, що стрес може спричинити функціональні та структурні зміни в гіпокампі, зокрема атрофію та порушення нейрогенезу (McEwen, 1999; Lupien and Lepage, 2001). Крім того, хронічний стрес зумовлює зменшення кількості нейронів та їхніх дендритних відростків, а також структурні зміни в синаптичних закінченнях, пригнічення нейрогенезу в тканині гіпокампа (Sapolsky et al., 1990; Woolley et al., 1990; Sapolsky et al., 1990; Gould et al., 1998).

Дослідники вважають, що індукувати ці зміни можуть глюкокортикоїди завдяки впливу на клітинний метаболізм нейронів, а також збільшення рівня позаклітинного глутамату (Lawrence and Sapolsky, 1994; Sapolsky and Pulsinelli, 1985). Таке припущення підтверджує той факт, що в осіб із синдромом Кушинга (з підвищеною секрецією глюкокортикоїдів) або в пацієнтів, які отримують високі дози синтетичних протизапальних препаратів, спостерігається атрофія гіпокампа та пов'язані з нею розлади пам'яті (Ling et al., 1981). За даними декількох досліджень на людях, навіть звичайні терапевтичні дози глюкокортикоїдів і дексаметазону можуть спричинити погіршення пам'яті (Keenan et al., 1995; Kirschbaum et al., 1996). Отже, існує зворотний зв'язок між рівнем кортизолу та пам'яттю.

## Вплив стресу на когнітивні функції та навчання

Стрес чинить багаторівневий вплив на пізнавальний процес, який залежить від його інтенсивності, тривалості, походження (Sandi, 2013). Стрес активує деякі фізіологічні системи, як-от вегетативна нервова система, центральна нейромедіаторна та нейропептидна система, а також вісь гіпоталамус – гіпофіз – наднирники, що безпосередньо впливають на формування нейронних зв'язків у мозку, пов'язаних з обробкою даних (Sandi, 2013).

Результати досліджень продемонстрували, що хронічний стрес може спричинити такі ускладнення, як підвищення рівня IL-6, а також низки інших прозапальних інтерлейкінів, кортизолу в плазмі крові, зниження вмісту мозкового нейротрофічного фактора (BDNF). Такі зміни часто

спостерігають в осіб із депресією та розладами настрою, які супроводжуються широким спектром когнітивних проблем (Song et al., 2006).

Утім, вплив на когнітивні функції значною мірою залежить від рівня та тривалості стресу. Легкий стрес може сприяти покращенню когнітивних функцій, однак, якщо його інтенсивність перевищує заздалегідь визначений поріг (який у кожної людини різний), це зумовлює когнітивні порушення, особливо пам'яті та судження (Sandi, 2013).

## Стрес та імунна система

Про взаємозв'язок між стресом та імунною системою добре відомо. Уже давно було помічено, що люди, які перебувають у стресовому стані, хворіють набагато частіше (Khansari et al., 1990; Dantzer and Kelley, 1989). Близько 200-го року нашої ери Гален (Гален Пергамський) помітив, що жінки-меланхоліки (мають високий рівень стресу) частіше хворіють на рак, ніж ті, хто має позитивне ставлення до життя, які є менш схильними до стресу (Reiche et al., 2004). На початку ХХ ст. дослідники виявили, що активність фагоцитів у пацієнтів із туберкульозом на тлі спричиненого емоційного стресу знижується (Ishigami, 1919). Власне, на підставі цих даних було висунуто припущення, що життя в умовах стресу підвищує ризик туберкульозу через пригнічення імунної системи.

За останні декілька десятиліть було виконано чимало досліджень, які вивчали вплив стресу на роботу імунної системи (Dantzer and Kelley, 1989; Segerstrom and Miller, 2004). Результати цих досліджень продемонстрували, що медіатори стресу можуть проходити через гематоенцефалічний бар'єр і чинити вплив на імунну систему. Так, виявлено, що стрес може чинити вплив на функцію імунної системи через модуляцію процесів у ЦНС і нейроендокринній системі (Khansari et al., 1990; Kiecolt-Glaser and Glaser, 1991).

Після стресу деякі нейроендокринні та нервові реакції зумовлюють вивільнення кортикотропін-релізінг-гормона, адренкортикотропного гормону (АКТГ) й інших посередників стресу (Carrasco and Van de Kar, 2003).

З іншого боку, природні чи синтетичні глюкокортикоїди, відомі як протизапальні препарати та імунодепресанти, пригнічують лімфоцити і макрофаги, а також зменшують синтез імунних медіаторів (Elenkov et al., 1999; Reiche et al., 2004). Також стрес змінює секрецію гормонів, що відіграють важливу роль у роботі імунної системи, – АКТГ, вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), субстанція Р, гормон росту, пролактин тощо, які мають рецептори в різних тканинах імунної системи і можуть модулювати її функцію (De la Fuente et al., 1996; Gala, 1991; Mantyh, 1991).

Сильний стрес через пригнічення імунної системи здатний зумовити зростання ризику злоякісних новоутворень (Reiche et al., 2004). Дійсно, стрес знижує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів і природних клітин-кілерів, що може сприяти росту злоякісних клітин і прогресуванню пухлини.

## Вплив стресу на серцево-судинну систему

Відомо, що стрес (гострий чи хронічний) чинить шкідливий вплив на функцію серцево-судинну систему (ССС) (Rozanski et al., 1999; Karo et al., 2003; Herd, 1991). Дія стресу на ССС може бути не лише стимулювальною, а й гальмівною залежно від того, який відділ вегетативної нервової системи (симпатичний або парасимпатичний) зазнає більшого впливу (Engler and Engler, 1995).

Якщо спостерігається активація симпатичної нервової системи, це здебільшого спричиняє збільшення частоти та сили серцевих скорочень, розширення судин скелетних м'язів, скорочення артерій у селезінці й нирках, зниження виведення нирками натрію (Herd, 1991).

Іноді стрес активує переважно парасимпатичну нервову систему (Pagani et al., 1991), що зумовлює зменшення або навіть повну зупинку серцевих скорочень, зниження скорочувальної здатності міокарда, периферичної вазодилатації та зниження артеріального тиску (Cohen et al., 2000).

Отже, як зазначають дослідники, стрес може модулювати функцію ендотеліальних клітин судин, підвищувати ризик тромбозу та ішемії, посилювати агрегацію тромбоцитів (Rozanski et al., 1999).

Стрес зазвичай посилює вазоконстрикцію, що опосередковано може спричинити підвищення артеріального тиску, зростання рівня ліпідів крові, активацію згортання крові, посилення атерогенезу. Усі з перелічених чинників здатні спричинити розвиток серцевих аритмій, інфаркту міокарда (Rozanski et al., 1999; Vrijkotte et al., 2000; Sgoifo et al., 1998).

Декілька досліджень продемонстрували, що психологічний стрес знижує мікроциркуляцію в коронарних артеріях через ендотеліальний механізм і підвищує ризик інфаркту міокарда (Dakak et al., 1995). З іншого боку, психічний стрес може сприяти формуванню шкідливих для серця звичок (наприклад, куріння), які посилюють його негативний вплив на ССС (Hornstein, 2004).

## Стрес і шлунково-кишкові ускладнення

Шкідливу дію стресу на функцію шлунково-кишкового тракту (ШКТ) слід розглянути в декількох аспектах. По-перше, стрес чинить вплив на апетит і змінює харчові звички (Bagheri Nikoo et al., 2014; Halataei et al., 2011; Ranjbaran et al., 2013). По-друге, за даними досліджень, стрес чинить негативну дію на функцію ШКТ, про що свідчать результати чималої кількості досліджень (Söderholm and Perdue, 2001; Collins, 2001).

Зокрема, було продемонстровано, що стрес чинить вплив на процес усмоктування, кишкову проникність, секрецію слизу та шлункового соку, запалення (Collins, 2001; Nabavizadeh et al., 2011). Через стимуляцію секреції речовини Р стрес може спричинити розвиток запальних захворювань або загострення вже наявних запальних процесів ШКТ (Collins, 2001).

Важливу роль у реалізації негативного впливу стресу на ШКТ відіграють мастоцити, які через дію на вивільнення нейромедіаторів та інших хімічних чинників порушують його функцію (Konturek et al., 2011).

Нині відомо, що багато запальних захворювань, як-от хвороба Крона й інші виразкові захворювання ШКТ, тісно пов'язані зі стресом (Hommes et al., 2002). Припускають, що навіть перенесений у дитячому віці стрес може зумовити розвиток цих захворювань у дорослому житті.

Дані експериментальних досліджень на різних тваринах свідчать про розвиток запальних захворювань ШКТ після індукції сильного стресу (Qiu et al., 1999; Collins et al., 1996).

## Висновки

Загалом стрес може мати як позитивні, так і шкідливі наслідки. Позитивний вплив стресу передбачає збереження клітинного гомеостазу, що сприяє виживанню організму. Однак у багатьох випадках шкідливі наслідки стресу можуть відігравати роль у формуванні різних патологічних станів і захворювань.

Цей несприятливий вплив опосередковується через низку чинників (наприклад, гормони, нейроендокринні медіатори, пептиди, нейромедіатори), які беруть участь у реакції організму на стрес.

Багато розладів виникають переважно внаслідок сильного та тривалого стресу. Лікарі мають краще розуміти роль, яку стрес здатен відігравати за різних захворювань, що дасть змогу ефективніше лікувати пацієнта з використанням як фармакологічних (ліки та/або нутрицевтики), так і немедикаментозних (зміна способу життя, щоденні фізичні вправи, здорове харчування, програми зменшення стресу) терапевтичних заходів. Крім того, варто пам'ятати, що виразність реакції на стрес у різних людей може суттєво відрізнятися, тому конкретну стратегію лікування цього стану та його наслідків слід обирати індивідуально.

# Пацієнт із подагричним артритом — неочікувані знахідки

Подагра є одним із найчастіших ревматичних захворювань, яке зустрічається в лікарській практиці. Для неї характерними є підвищений рівень сечової кислоти в сироватці крові та відкладення кристалів моноурату натрію в м'яких тканинах із наступними запальними процесами. Як не потрапити в пастку при веденні пацієнтів із симптомами, приманними подагрі та які лікарські засоби є найефективніші для лікування запального болю, — розповіла керівник навчального центру «Інститут ревматології», д.мед.н., професорка Єлизавета Давидівна Єгудіна.



Є.Д. Єгудіна

На початку своєї доповіді пані Єгудіна представила послідовні кроки, які допоможуть у діагностиці та лікуванні подагри відповідно до останніх рекомендацій Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії:

1. Підозра на подагру виникає в разі наявності таких симптомів: швидкий початок (часто вночі) сильного болю разом із почервонінням і набряком у першому або обох перших плюснефалангових суглобах (І ПФС), середній частині стопи, гомілково-стопному суглобі (ГСС), колінному суглобі (КС), кистях, зап'ястках, ліктях; та/або наявність тофусів.

2. Необхідно оцінити ймовірність септичного, запального артрит, відкладення кристалів пірофосфату кальція за наявності в пацієнта болю, почервоніння та набрякості в ділянці суглоба.

3. В осіб із хронічним запальним болем у суглобах слід також запідозрити ймовірність розвитку хронічного подагричного артрит (ПА).

4. Для оцінювання симптоматики та наявних ознак необхідно зібрати детальний анамнез і провести фізикальне обстеження.

5. Для підтвердження клінічного діагнозу важливо визначити рівень сечової кислоти в сироватці крові (СК) (у нормі СК < 360 мкмоль/л [ < 6 мг/дл]).

6. Якщо під час загострення рівень СК < 360 мкмоль/л та є серйозна підозра на ПА, необхідно повторити вимірювання рівня СК через  $\geq 2$  тижні після того, як мине загострення.

7. Якщо діагноз подагри залишається невизначеним або непідтвердженим треба розглянути можливість проведення аспірації синовіальної рідини із суглоба та її мікроскопії, зокрема із застосуванням поляризаційного мікроскопа для виявлення кристалів моноурату натрію (МУН).

8. У разі неможливості виконання аспірації синовіальної рідини або якщо діагноз лишається невизначеним, необхідно застосувати візуалізаційні методи діагностики уражених суглобів за допомогою рентгенографії (Ro), ультразвукової діагностики (УЗД) або двоенергетичної комп'ютерної томографії (КТ) (NICE, 2022).

У таблиці наведено класифікаційні критерії подагричного артрит.

## Лікування нападів подагри

У червні 2022 року британський Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (NICE) оновив настанови з ведення пацієнтів із подагрю, у яких зокрема зазначено:

1. У разі гострого нападу подагри препаратами першої лінії є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), колхіцин або короткий курс пероральних глюкокортикоїдів (ГК).

2. Для профілактики небажаних наслідків на тлі приймання НПЗП необхідно розглянути додавання до лікування інгібітора протонної помпи (ІПП).

3. Якщо НПЗП і колхіцин протипоказано, погано переносяться або неефективні, рекомендовано розглянути можливість застосування внутрішньосуглобової або внутрішньом'язової ін'єкції ГК для лікування нападів

подагри (наприклад, у разі артрит І ПФС — перевага віддається в/м введенню ГК).

Для лікування гострого болю, зокрема за подагричного артрит, серед усіх НПЗП одним із дієвих препаратів є Німесил®<sup>®</sup>, що підтверджують дані відповідних клінічних досліджень. Так, у рандомізованому паралельному дослідженні порівнювали аналгетичну та протизапальну дії при застосуванні гранул німесулід (200 мг/добу) — група 1, таблеток німесулід (200 мг/добу) — група 2 та таблеток диклофенаку натрію (150 мг/добу) — група 3 у пацієнтів із подагричним артритом. Індекси набряку та болю в суглобах вимірювали щоденно впродовж 7 днів. У пацієнтів І-ї групи аналгетичний ефект фіксували на 20-й хвилині; у 2-ї групі — протягом І-ї години спостерігалось послаблення болю; у 3-ї групі — біль зменшився у чотирьох осіб (13%) за годину після приймання препарату. Зрештою, артрит був купований у 80% пацієнтів, які отримували гранульований німесулід, у 36% осіб, які приймали таблетки німесулід, і у 13% пацієнтів, які застосовували диклофенак натрію (Kudava et al., 2007).

Ще в одному дослідженні визначали особливості застосування оригінального та генеричних НПЗП у рутинній практиці завдяки пілотному опитуванню лікарів-стоматологів та пілотному порівняльному аналізу генеричних та оригінального НПЗП, що містять гранули німесулід, за допомогою оптичної мікроскопії.

Результати анонімного анкетування 147 стоматологів-практиків із різних областей України засвідчили, що 74,1% лікарів (n=109) надали перевагу оригінальному препарату, 25,9% (n=38) — генеричним комерційно доступним препаратам німесулід, 11,6% (n=17) не бачили різниці між оригінальним і генеричним препаратом, 62,6% (n=92) відмічали вищий відсоток частоти побічних ефектів внаслідок застосування генеричних лікарських препаратів (ЛП) порівняно з оригінальними та 68,7% (n=101) спостерігали нижчу клінічну ефективність генеричних ЛП порівняно з оригінальними для купування болю та втамування запального процесу (Leonenko et al., 2021).

Для виявлення відмінностей щодо розподілу за розмірами кристалів активної фармацевтичної субстанції в комерційно доступних генеричних і оригінальних гранулах для приготування оральної суспензії німесулід використовували кількісну оптичну мікроскопію. Зокрема, генеричні ЛП містять більше частинок великого розміру, що призводить до неповного розчинення препарату в травному тракті, що має суттєвий вплив на біодоступність німесулід. Багаторазове збільшення кількості кристалів малої фракції в ЛП NB (p<0,001) може призводити до найшвидшого розчинення на початку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (Antunes-Rocha et al., 2019).

Для генеричних препаратів відмічено неповне розчинення ЛП у травному тракті, що знижує клінічну ефективність, а недодержання клінічного ефекту спонукає пацієнтів до застосування вищих доз препарату, що, своєю чергою, може призводити до небажаних побічних ефектів (Leonenko et al., 2021).

Німесулід має гарну шлунково-кишкову переносимість. Ризик ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при застосуванні німесулід нижчий, ніж за багатьох інших НПЗП, які широко використовують для купування гострого болю (Kress et al., 2016; Castellsague et al., 2013).

У ретроспективному когортному дослідженні типу «випадок—контроль» (Італія) вивчали частоту уражень верхніх відділів ШКТ серед тих, хто застосовує / не застосовує НПЗП, а також порівнювали ризик, пов'язаний із прийманням німесулід та інших НПЗП, із ризиком у тих, хто не використовує такі препарати. Відносний ризик (ВР), пов'язаний із застосуванням німесулід варіювався від 1,53% (загалом) до 1,81% (нові користувачі) та практично не відрізнявся за використанням високоселективних НПЗП (Castellsague et al., 2013).

При застосуванні німесулід в пацієнтів з остеоартритом (ОА) не спостерігалось статистично значущого підвищення ризику цереброваскулярних явищ. У когортному дослідженні типу «випадок—контроль» за участю пацієнтів з ОА, які вперше отримали НПЗП за період 2002-2011 рр.

не виявлено зв'язку між поточним застосуванням НПЗП і підвищенням частоти цереброваскулярних явищ (відношення шансів (ВШ)=1,15; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,93-1,41) порівняно з минулим досвідом. Не встановлено значущого зв'язку тривалість—відповідь зі збільшенням частоти цереброваскулярних явищ порівняно з першим (ВШ=1,06; 95% ДІ 0,58-1,92), другим (ВШ=1,07; 95% ДІ 0,75-1,52) і третім (ВШ=1,11; 95% ДІ 0,79-1,56) терцилем тривалості (Lari et al., 2016).

Частота ураження печінки, пов'язана із застосуванням німесулід, зівставна з іншими НПЗП, а загальний ризик тяжких печінкових реакцій є низьким. У дослідженні SALT вивчали частоту випадків гострої печінкової недостатності (ГПН) на тлі приймання НПЗП, що призводило до включення до реєстру кандидатів на трансплантацію. Загальна частота випадків ГПН у разі застосування НПЗП становила 1,59 (95% ДІ 1,14-2,17) на мільйон років лікування, що відповідає 4,37 випадків на мільярд встановленої добової дози, без істотної різниці між окремими НПЗП (Gulmez et al., 2013).

## Уратзнижувальна терапія в лікуванні подагри

Після приборкання гострого нападу подагри всі пацієнти цієї популяції потребують базисної уратзнижувальної терапії (УЗТ) (NICE, 2022; EULAR, 2015).

Лікування подагри методом УЗТ є неоптимальним, оскільки лише третина осіб із подагрю отримують таку терапію. Усім пацієнтам, які отримують УЗТ, рекомендовано дотримуватися стратегії «лікування до досягнення цілі», що передбачає титрування дози препарату та подальший підбір дозування, керуючись цільовими рівнями СК (< 6 мг/дл).

Такий підхід до лікування рекомендовано для пацієнтів із подагрю, які мають часті або виразні загострення, тофуси, хронічний подагричний артрит, хронічну хворобу нирок (ХХН) 3-5-ї стадії, отримують діуретичну терапію, перший напад подагри у пацієнтів віком < 40 років, високий ризик кардіоваскулярних ускладнень.

Починати УЗТ рекомендовано принаймні через 2-4 тижні після того, як напад подагри зникне. Але якщо спалах часті, УЗТ можна розпочати і під час цього періоду. Власне, після досягнення цільового рівня СК у сироватці крові рекомендовано виконувати щорічний моніторинг її рівня у пацієнтів із подагрю, які продовжують УЗТ. Пацієнтам, які обирають лікування для запобігання нападам подагри на початку або титруванні УЗТ, необхідно запропонувати

Таблиця. Класифікаційні критерії подагри

Таблиця. Класифікаційні критерії подагри		
<b>Крок 1. Критерій «входу»</b>	Принаймні, один епізод набрякості, болю (хворобливості) в периферичному суглобі або синовіальній сумці	
<b>Крок 2. Достовірний критерій (діагноз подагри встановлюють без застосування нижче наведених критеріїв)</b>	Виявлення кристалів МУН у синовіальній рідині ураженого суглоба або в тофусах	
<b>Крок 3. Критерії (якщо достовірний критерій не виявлено)</b>		
Клінічні: локалізація атаки	ГСС або середній відділ стопи	1
	Залучення І ПФС	2
Характеристика атаки	Одна ознака	1
• Еритема в ділянці ураженого суглоба	Дві ознаки	2
• Не виносить дотику	Три ознаки	3
• Виразне обмеження обсягу рухів		
Наявність типових атак	Один типовий епізод	1
	Рецидивувальні типові епізоди	2
Тофуси	Наявні	4
	< 4 мг/дл (< 0,24 ммоль/л)	-4
Лабораторні: рівень СК	6-8 мг/дл (0,36 - < 0,48 ммоль/л)	2
	8-10 мг/дл (0,48 - < 0,60 ммоль/л)	3
	$\geq 10$ мг/дл ( $\geq 0,60$ ммоль/л)	4
	Виявлення депозитів МУН при УЗД (наявність подвійного контуру) або при КТ	Присутні
Виявлення при Ro кистей і/або стоп, принаймні, 1 ерозії (симптом «пробійника»)	Присутні	4
<small>Примітки: МУН – моноурат натрію; ГСС – гомілковостопний суглоб; І ПФС – перший плюснефаланговий суглоб; СК – сироватка крові; УЗД – ультразвукова діагностика; КТ – комп'ютерна томографія. Сума балів &gt; 8 свідчить про достовірний діагноз подагри. Адаптовано за ACR/EULAR, 2015.</small>		

колхіцин, низьку дозу НПЗП або низьку дозу перорального ГК.

Далі пані професорка представила як приклад декілька клінічних випадків.

### Клінічний випадок №1

**Чоловік, 45 р.,** звернувся до лікаря в жовтні 2020 р. зі скаргами на біль у ГСС, КС та набрякості. Відмічає посилення болю після вживання м'яса та алкоголю. Хворіє на подагру 5 років, стан погіршився за останні 4 міс. Під час огляду встановлено артрити обох ГСС і КС. Індекс маси тіла (ІМТ) – 30 кг/м<sup>2</sup>, артеріальний тиск (АТ) 150-95 мм рт. ст. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) 56 мм/год, формула без змін, С-реактивний білок (СРБ) – 26 мг/дл, СК – 560 мкмоль/л. За даними УЗД уражених суглобів, випіт у правому КС та обох ГСС, подвійний контур; проведено пункцію правого КС, введено ГК. Результат дослідження синовіальної рідини – запальні зміни, виявлено кристали МУН.

**Діагноз:** Подагричний артрит.

**Лікування:** фебуксостат 40 мг/добу з титрацією дози, Німесил® 100 мг, двічі на добу, 15 днів.

За повторної консультації (грудень 2020 р.) пацієнта продовжував турбувати біль у суглобах, артрити обох ГСС, зберігається артрит правого КС, додалися больові відчуття в ділянці ахіллового сухожилка. ШОЕ 60 мм/год, формула без змін, СРБ 22 мг/дл, СК 260 мкмоль/л. За даними УЗД: синовіт обох КС, потовщення ахіллового сухожилка. Пацієнт приймає фебуксостат 80 мг/добу + Диклоберл 100 мг/добу. За більш детальним оглядом було виявлено, що пацієнт має псоріатичні пляшки на волосистій частині голови. У пацієнтів із псоріазом часто спостерігається безсимптомна гіперурикемія, підвищується ризик розвитку подагри (ВР -1,71).

Порівняно з пацієнтами без псоріазу ризик подагри істотно підвищується серед осіб із псоріазом і супутнім псоріатичним артритом (ПсА) (ВР 4,95) (Merola et al., 2015).

Як зазначила пані Єгудіна, перебігу ПсА та подагри притаманні досить схожі клінічні ознаки, обидва захворювання мають моно- або олігоартикулярне дистальне асиметричне ураження, периартикулярну еритему, хоча при ПсА частіше спостерігається ураження хребта, сакролеїт, ніж за подагри. У цього пацієнта попередній діагноз: оверлар ПсА і подагричний артрит. Наявність кристалів МУН свідчить про діагноз подагри, але брак відповіді на терапію змушує запідозрити наявність й іншого захворювання, яке потенціє й зберігає високу активність процесу.

**Заключний діагноз:** Пс А. Подагричний артрит. Корекція лікування: фебуксостат 80 мг/добу, Диклоберл 100 мг/добу, метотрексат 15-25 мг на тиждень.

### Клінічний випадок №2

**Чоловік, 42 р.,** звернувся до лікаря у вересні 2020 р. зі скаргами на біль у ГСС, без зв'язку з фізичним навантаженням, постійного характеру, підвищену температуру тіла до 37,2-37,5 °С; ранкову скутість до обіду. Хворіє 2 місяці, напередодні подорожував закордон, де отруївся, що супроводжувалося проносом, приймав антибіотики (невідомо які саме), суглобовий біль зменшує німесилом. Тричі вводили ГК у ГСС. Значне погіршення стану відбулося після інтенсивного фізичного навантаження тиждень тому. Скарги на періодичний біль у поперековому відділі хребта змішаного характеру. Під час огляду виявлено набрякості правого ГСС, шкірний покрив над ним теплий, значне зменшення об'єму рухів. ІМТ – 25 кг/м<sup>2</sup>.

Ознак псоріазу немає. ШОЕ 50 мм/год, СРБ 105 мг/л, СК 510 мкмоль/л.

**Попередній діагноз:** Подагра?

За даними УЗД ГСС встановлено випіт, дослідження синовіальної рідини – запальні зміни, кристалів МУН не виявлено. Відповідно до класифікаційних критеріїв подагри (ACR/EULAR, 2015), у пацієнта виявлено: ураження ГСС – 1 бал, еритема в ділянці уражених суглобів та обмеження обсягу рухів (дві ознаки) – 2 бали, рівень СК – 3 бали. Загалом у пацієнта 6 балів, що недостатньо для діагнозу подагри, попри наявність артриту та підвищений рівень СК.

Під час дообстеження було виявлено: HLA-B27 – позитивний, антитіла до ієрсиній IgM та IgG у високих титрах. Рекомендовано консультацію інфекціоніста.

**Діагноз:** Реактивний артрит.

**Лікування:** сульфасалазин 3 гр + Диклоберл 100 мг + метилпреднізолон (МП) 12 мг щодня.

Згодом пацієнту було виконано магнітно-резонансну томографію (МРТ) крижово-клубових зчленувань і виявлено набряк ділянки лівого крижово-клубового суглоба (лівобічний сакролеїт), пізніше реактивний артрит трансформувалася у периферичний спонділоартрит, оскільки позитивний HLA-B27 свідчить про схильність до хронізації запального процесу.

### Клінічний випадок №3

**Чоловік, 48 р.,** звернувся до лікаря у червні 2022 р. зі скаргами на біль і набряк великих пальців обох стоп по черзі, посилення больових відчуттів після вживання м'яса та алкоголю, напади гострого болю. ІМТ – 26 кг/м<sup>2</sup>, АТ 156/97 мм рт. ст., ШОЕ 36 мм/год, формула без змін, СРБ 16 мг/дл, СК 540 мкмоль/л.

**Діагноз:** Подагричний артрит.

**Лікування:** фебуксостат 40 мг з титрацією, Німесил® 100 мг двічі на добу.

Під час повторного звернення до лікаря у жовтні 2022 р. пацієнт скаржився на біль у зап'ястково-п'ясткових і 2,3,4 проксимальних міжфалангових суглобах обох стоп, без нападів болю. ШОЕ 46 мм/год, СРБ 18 мг/дл, СК 290 мкмоль/л.

**Діагноз:** Подагричний артрит.

**Лікування:** фебуксостат 80 мг/добу, Німесил® 100 мг двічі на добу + МП 20 мг/добу з повним скасуванням за 4 тижні.

За наступного звернення у січні 2023 р. – скарги на біль, набряк дрібних суглобів кистей і стоп, ранкову скутість до 6-7 годин, неможливість зігнути кисть у кулак.

На підставі даних УЗД було встановлено теносиновіти згиначів, випіт у порожнині суглобів кистей.

Дослідження: ШОЕ 56 мм/год, СРБ 36 мг/дл, СК 240 мкмоль/л, ревматоїдний фактор 49,20 МО/мл (позитивний), антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (Anti-CCP) 58,0 Од/мл (позитивний).

**Остаточний діагноз:** Ревматоїдний артрит. Подагричний артрит.

### Висновки

Підсумовуючи, Єлизавета Давидівна зауважила, що у кожного пацієнта можуть спостерігатися різні клінічні ознаки одного захворювання. Втім, після встановлення діагнозу (коли всі симптоми вказують на одну патологію) із часом можна спостерігати недостатність відповіді на терапію, чи появу додаткових симптомів, що не передбачені загальною клінічною картиною цього захворювання. Тож у такому разі постає потреба у проведенні повторного детального огляду та дообстеження стану пацієнта, а іноді і перегляду попередньо встановленого діагнозу.

Підготувала **Ірина Климак**



## ІНФОРМАЦІЯ

## НОВИНИ МОЗ

### Урядова програма «Доступні ліки»: основні пріоритети розвитку 2024 року

Держава постійно працює над розширенням доступності програми реімбурсації «Доступні ліки» для того, щоб якомога більше пацієнтів мали змогу отримати необхідні їм ліки безоплатно або із частковою доплатою. Вартість лікарських засобів за цією програмою відшкодовує Національна служба здоров'я України (НСЗУ). Зокрема, на цьому акцентував міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко під час онлайн-дискусії «Як під час війни змінився доступ українців до ліків», що відбулася за підтримки проекту USAID «Безпечні, доступні та ефективні ліки для українців» (SAFEMed). Так, за словами очільника Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), програма містить понад 500 торговельних найменувань медичних препаратів і засобів. Загалом на програму реімбурсації 2024 року держава виділила 5,2 млрд грн, що на 500 млн грн більше, ніж минулого року.

«Основним пріоритетом на цей рік буде збільшення доступності ліків – аби люди, які мають хронічні захворювання, мали змогу безперервно приймати ліки та мали доступ до них. Для цього минулого року максимально спростили умови для відкриття аптек у сільській місцевості та прифронтових областях. Це, зокрема, уже допомогло залучити перші мобільні аптечні пункти. Вони вже функціонують на Харківщині та Черкащині. Також на Донеччині та в окремих прикордонних районах Сумщини, де стартував пілотний проект «Укрпошта. Аптека», завдяки якому українці можуть отримувати ліки поштою, попередньо замовивши їх через контакт-центр. Доставка ліків безоплатна. Згодом планується долучення інших прифронтових областей. Дуже важливо, що в такий спосіб можна отримати і препарати за програмою «Доступні ліки». Це дає змогу пацієнтам зекономити свої кошти», – наголосив міністр Віктор Ляшко.

Очільниця НСЗУ Наталія Гусак додала, що 2023 року до переліку програми реімбурсації вперше додали знеболювальні засоби для паліативних пацієнтів, імуносупресивні препарати і тест-смужки для визначення рівня глюкози в крові за діабету I типу.

Загалом за п'ять років роботи програмою «Доступні ліки» під адмініструванням НСЗУ вже скористалися майже 4,5 млн пацієнтів, із них понад 2,2 млн – 2023 року. Найбільше пацієнтів отримали ліки за такими напрямками: серцево-судинні захворювання; профілактика інфарктів та інсультів; цукровий діабет II типу; хронічні хвороби нижніх дихальних шляхів; цукровий діабет (інсулінозалежний).

Наймасштабнішим викликом Наталія Гусак назвала підвищення доступності ліків для українців саме в сільській місцевості.

«Середня відстань для українця до аптеки в сільській місцевості становить 7 км. Є випадки, коли пацієнту треба долати відстань 17-25 км до найближчої аптеки, щоб «погасити» виписаний рецепт на «Доступні ліки», через що багато людей цього не роблять. Наприклад, у селах Київщини погашено лише 26% рецептів, тоді як показник у Києві становить 101%. Зараз МОЗ працює над тим, щоб подолати ці виклики у співпраці з органами місцевого самоврядування», – розповіла голова НСЗУ.

Упродовж багатьох років USAID підтримує Україну на шляху створення системи охорони здоров'я, яка є прозорою, орієнтованою на пацієнтів і здатною протистояти викликам. Із моменту запровадження програми реімбурсації 2017 року USAID тісно співпрацює з МОЗ, НСЗУ та іншими зацікавленими сторонами.

«USAID надало технічну та юридичну підтримку для успішного переходу програми реімбурсації від МОЗ до НСЗУ ще 2019 року, тісно співпрацюючи з новоствореною службою, щоб забезпечити її повну готовність до самостійного управління програмою.

Сьогодні програма «Доступні ліки» продовжує демонструвати надзвичайну стійкість, адаптивність і зрілість», – зазначила виконуюча обов'язки директора Офісу охорони здоров'я USAID Ukraine Тара О'Дей.

Результати дослідження, яке виконали за проектом USAID «Безпечні, доступні та ефективні ліки для українців» (SAFEMed), засвідчили, що 80% пацієнтів користуються програмою «Доступні ліки» вже понад рік, а 78% опитаних відчували зменшення витрат на лікування завдяки впровадженню цієї платформи в життя.

Ті, у кого є досвід користування більш ніж два роки, серед найпозитивніших змін виокремили електронні рецепти, розширений перелік лікарських засобів, зручність отримання лікування, необхідного на тривалий час.

Технічна радиця проекту SAFEMed Анна Безрук зауважила, що дослідження виконували серед пацієнтів, лікарів і фармацевтів у 20 областях України. Детальніше ознайомитися з його результатами можна за посиланням: <https://bit.ly/42SNCHF>.

«Зокрема, 77% опитаних лікарів вважають, що програма покращила доступ пацієнтів до ліків. Лікарі зазначали, що тепер пацієнти можуть проходити безперервний курс лікування і контролювати свої хронічні хвороби. До того ж вона підвищує мотивацію людей отримувати адекватне лікування, оскільки вони знають, що зможуть отримувати медичні препарати на постійній основі», – наголосила Анна Безрук.

Серед рекомендацій щодо покращення роботи програми «Доступні ліки», які наводили учасники опитування, Анна Безрук виокремила необхідність розглянути можливість розширення списку ліків, щоб включити захворювання, які на цей момент ще не охоплені програмою. Власне, опитані наводили як приклади онкологічні захворювання та основні антибіотики.

Також опитані в межах дослідження лікарі наголосили на потребі залучення лікарів до процесу відбору ліків для програми та забезпечення складних їх комбінацій, що відповідають потребам лікування пацієнтів.

Аби скористатися програмою «Доступні ліки», потрібно звернутися до лікаря та отримати електронний рецепт. Далі завітати до аптеки з позначкою «Тут є Доступні ліки» та отримати ліки безоплатно або з частковою доплатою.

Детальна інструкція – за посиланням: <https://moz.gov.ua/dostupni-liki>.

За матеріалами пресслужби МОЗ України:  
<https://moz.gov.ua>

# Новітні тенденції у лікуванні пацієнтів з остеоартритом

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

Наприкінці жовтня минулого року Всеукраїнська асоціація ревматологів України провела науково-практичну конференцію, до якої було залучено фахівців різних галузей медицини, як-от ревматологія, загальна практика (сімейна медицина), терапія, кардіологія, медицина невідкладних станів, неврологія, функціональна й ультразвукова діагностика. Захід відбувся у змішаному форматі (онлайн / офлайн). До участі в конференції було запрошено не лише вітчизняних спікерів із різних регіонів України, а і закордонних, зокрема з Канади, США та Великої Британії.

Одну з актуальних доповідей щодо доказового ведення пацієнтів з остеоартритом (ОА) у ревматології представив **Tom Appleton**, директор багатопрофільного спеціалізованого центру остеоартрити в St. Joseph's Health Care London, доцент кафедри медицини, фізіології та фармакології Західного університету (Лондон, Канада).

У доповіді розглядалися питання точних рекомендацій щодо лікування ОА, нових даних з погляду патофізіології та новітніх підходів терапії. Так, одним із перших запитань, яке поставив спікер перед аудиторією було: «Чи дійсно старіння призводить до ОА?».

Як зазначив Tom Appleton, відповідь на поставлене запитання можна знайти в оновленому дослідженні з вивчення поширеності ОА (Global regional and national burden of osteoarthritis, 2010). Це одне з найбільших досліджень із вивчення ОА, яке було проведено 2010 року в багатьох країнах світу. За отриманими даними, поширеність ОА зростає експоненціально у пацієнтів віком 35-55 років, а після 60 років – значно зменшується. Такий висновок було зроблено на підставі даних захворювання на ОА, які відстежували у всіх країнах, залучених до цього дослідження. Більшість випадків симптоматичного ОА фіксують в осіб віком 35-55 років, зокрема через збільшення чинників ризику, які акумулюються в цій віковій групі, проте це не означає, що саме старіння призводить до ОА (Cross et al., 2014).

Старіння – це фізіологічний процес, який супроводжується порушеннями структури та функції багатьох органів і систем людини. Коли йдеться про ефекти «старіння суглобів», то насамперед акцент робиться на змінах в гомеостазі, а саме на таких процесах, як: атрофія тканин, тобто стоншення хряща та кістки суглоба; деструкція суглобового хряща внаслідок підвищення активності цитокінів-інтерлейкінів-1, -6, а також фактора некрозу пухлин і матриксних

металопротеїназ. Внаслідок процесу атрофії хряща відбувається те саме, що і зі шкірою, коли людина старіє, вона стає стоншеною. Тобто хрящ, втрачаючи еластичність, стоншується, тріскається, що призводить до його розволокнення. У місцях виразної деструкції виникає запалення з розвитком реактивного синовіту, зумовлюючи клінічні симптоми захворювання. Старіння зменшує резерви органу і в такий спосіб швидше зумовлює ОА (Shane et al., 2010).

## Чи можливо запобігти атрофії

Як відомо, малорухливий спосіб життя не захищає від розвитку ОА. Фізична активність – один із найкращих шляхів, які сприяють захисту суглобів від розвитку ОА. Багато пацієнтів вагаються, чи варто займатись спортом, чи безпечно це. Таке питання ставлять пацієнти, тому що їм боляче, коли вони починають виконувати вправи (звичайний симптом ОА). Проте фізична активність, зокрема помірний біг, навпаки, покращує стан суглобів. Поступове збільшення рівня бігового навантаження сприяє корисним адаптивним змінам колінних хрящів і має хондропротективний ефект.

Помірний біг зумовлює збільшення товщини хряща і вмісту в ньому корисних речовин (глікозаміногліканів). Біг низької інтенсивності захищає від розвитку ОА, але за інтенсивнішого і тривалішого впливу, особливо за високої його інтенсивності чи тривалості (довгі дистанції) може, навпаки, збільшити ризик розвитку ОА. Сидячий спосіб життя призводить до розвитку ОА у віці 45-55 років. Статичне навантаження, як-от стояння на місці або довге сидіння, може стати проблемою для постачання до хрящів поживних речовин. Як відомо, за помірної фізичної активності людина може в середньому дожити до 70 років без розвитку ОА. Зокрема, за тривалого або екстремального бігу пацієнти захищені краще, ніж ті, хто веде сидячий спосіб життя, проте не на стільки,

як люди, які бігають помірно (рис. 1). Циклічні вправи покращують структуру і склад хряща, що допомагає підвищити навантажувальну здатність, тож пацієнти з ОА мають бути активними (Gessel et al., 2019).

Необхідно підібрати рекомендації стосовно фізичного навантаження для пацієнтів з ОА, щоб вони могли його виконувати з комфортом. Головне – уникати травм. Люди, які мали в минулому різні захворювання суглобів, важкі травми, операції на суглобах та інші особливості, мають підвищений ризик розвитку ОА. Так, ушкодження тканин колінного суглоба, як-от розтягнення передньої хрестоподібної зв'язки чи пошкодження меніска, збільшує ризик розвитку ОА до 33% (рис. 2) (Driban et al., 2017). Отже, слід уникати травм, але при цьому залишатися активними.

## Лікування та профілактика ОА

Рекомендації американського коледжу ревматології (ACR, 2019) щодо терапії ОА сфокусовані на питаннях лікування або профілактики ОА. Підтримувальна терапія є дуже важливою складовою, це особливо важливо в контексті ОА.

Особи з ОА мають контролювати та підтримувати стан своїх суглобів, зокрема завдяки фізичній активності, як-от Тай-Чі (плавні рухи тіла в комбінації з правильним диханням для досягнення внутрішньої гармонії та підвищення фізичної активності).

Відомо, що показники високого індексу маси тіла корелюють із підвищенням ризику розвитку ОА. У Канаді близько 28% населення має ожиріння, і цей показник збільшується вже протягом 15 років (OECD, 2018). Така тенденція спостерігається і в інших країнах Європи та всього світу. Ожиріння – це не лише проблема з масою тіла! Як зазначають дослідники, ризик розвитку ОА верхніх кінцівок на 30-40% вищий у пацієнтів з ожирінням, оскільки надмірна вага збільшує навантаження

на великі суглоби. Тому це не тільки питання маси тіла, це і проблема зміни метаболізму (Visser et al., 2014). Перевантаження нутрієнтами чинить негативний вплив на гомеостаз суглоба, зумовлюючи в такий спосіб клітинний стрес, що, своєю чергою, збільшує ризик ОА.

Схожа картина спостерігається в осіб із артеріальною гіпертензією (АГ), що також збільшує ризик розвитку ОА. За результатами рентгенологічного дослідження, ознаки ОА колінного суглоба вищі в тих осіб з АГ. Терапія АГ є важливим аспектом з погляду лікування ОА. Ефект таких заходів може бути значно кращим, якщо запобігати чинникам ризику, досягаючи цільового рівня артеріального тиску 140/90 мм рт. ст. (в осіб без діабету) і 130/80 мм рт. ст. (за діабету) (Lo et al., 2021).

Навіть у разі зменшення маси тіла на 5% виникає клінічно значуще покращення стану суглобів (Riddle et al., 2013). Хоча для більшості пацієнтів підтримувати втрату такого відсотка маси тіла дуже складно. Нині наявні нові опції терапії, що можуть допомогти зменшити масу тіла, як-от агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Вони не тільки сприяють зменшенню маси тіла, а й пригнічують запальну реакцію.

За результатами обсерваційного дослідження, пацієнти, які отримували ГПП-1, мали нижчі показники болю, менше потребували внутрішньосуглобових ін'єкцій та ендопротезувань (Drucker, 2016).

## Пошкодження хряща при ОА

ОА – це дегенеративне захворювання суглобів, за якого відбувається ураження хрящової тканини на поверхнях кісток суглобів, із наступним ушкодженням усіх тканин, що його утворюють (кісток, зв'язкового апарату, синовіальної оболонки) та поступово призводить до незворотних змін. Синовіальні макрофаги чинять вплив на хронічне запалення разом із фібробластами.

І це важливо для того, щоб підтримувати оксигенацію та надходження нутрієнтів до суглоба. Суглоби – це не лише хрящова структура, це такі ж органи, як серце або нирки. Тож ОА це не про хворобу зношення, це про недостатність, так само як і у випадку серцевої або ниркової.

## Старіння і фізична активність

На метаболічний стрес можна впливати фармакологічно, застосовуючи традиційні методи зменшення маси тіла і аномального механічного стресу.

Ці чинники, як зазначають дослідники, можуть допомогти знизити клітинний стрес, підтримати гомеостаз, відновити функцію органа і внаслідок цього зменшити дисфункцію та недостатність суглобів при ОА (Vincent et al., 2013).

Деформація суглобів призводить до аномальної зміненої біомеханіки. За варусної деформації колінного суглоба навантаження відбувається через медіальну частину суглоба, що, своєю чергою, збільшує порогове навантаження, ніж

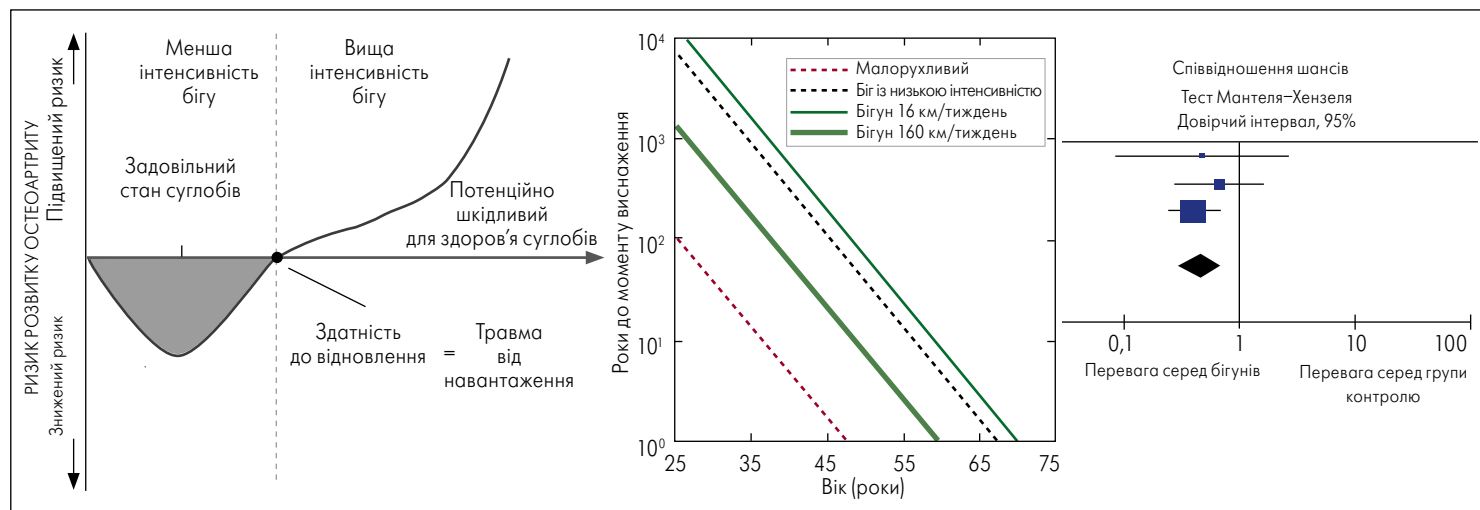


Рис. 1. Вплив бігу різної інтенсивності на наслідки остеоартрити

Адаптовано за L.M. Gessel et al., 2019; R.G. Timmins et al., 2016.

це було б за фізіологічних умов. Виникає порочне коло дегенерації, яке збільшує звуження суглобової щілини, а також кут варусної деформації та медіальне навантаження (Sharma et al., 2001).

### Подолання прогресування ОА

Щоб подолати ланцюг патологічних змін у суглобі, необхідно насамперед зменшити вплив біомеханічних чинників, а також за допомогою супресії хронічного запалення уповільнити прогресування розвитку ОА. Запалення, яке триває, може викликати прогресування ОА.

Гостра запальна фаза ОА має припинитися після травматизації, проте у багатьох пацієнтів розвивається хронічне запалення. Вроджена імунна система є основним медіатором ОА, і аномальний стрес, який навантажує хрящ, збільшує продукцію хемокінів і цитокінів, зумовлюючи в такий спосіб хронічне або механічне запалення (Nedunchezhiyan et al., 2022).

За результатами дослідження біопсії синовіальної тканини було встановлено, що через варусну деформацію відбувається надлишкове навантаження на коліно, що, своєю чергою, призводить до розвитку запалення, зниження васкуляризації та набряку навколо судин синовіальної тканини. Аномальне біомеханічне навантаження пов'язане зі збільшенням перисудинного набряку в синовіальній тканині (Philpott et al., 2022).

### Лікування деформації

Американська колегія ревматологів (ACR, 2019) рекомендує допоміжні засоби для ходьби (ортези), проте є й інші опції, більш екстремальні, зокрема висока великогомілкова остеотомія. Пацієнти,

які мають три або більше градусів варусної деформації, можуть скоригувати її за допомогою оперативного втручання. Кориговальну остеотомію виконують під суглобовою поверхнею великогомілкової кістки, зберігаючи суглоб. Зокрема, встановлюють відповідне фіксування, що сповільнює прогресування патології, зменшує біль і покращує функцію суглоба (Frykberg et al., 2015).

### Втамуння болю у пацієнтів з ОА

Лікування ОА – одне з найскладніших завдань. За результатами великих метааналізів, ацетамінофен має незначний ефект у хворих на ОА. Пацієнти з хронічною хворобою нирок, серцевою недостатністю і шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі не в змозі приймати високі дози нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), що мають протизапальну, анальгезивну, жарознижувальну й антиагрегантну дію (da Costa et al., 2017). Одним із препаратів, який недостатньо нині використовують у клінічній практиці, попри велику кількість клінічних досліджень, є дулоксетин, або інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, що має доведену перевагу щодо втамуння болю.

Проте досі панує міф, що дулоксетин чинить вплив на настрої, хоча, за даними метааналізу, основний ефект дії цього препарату спрямований на зменшення больових відчуттів і практично не має впливу на депресію в осіб із ОА (Osani et al., 2019). Цей препарат краще призначати пацієнтам із постійним болем або тим, хто має підвищену чутливість до болю (ACR, 2019). Як зазначають дослідники, внутрішньосуглобові

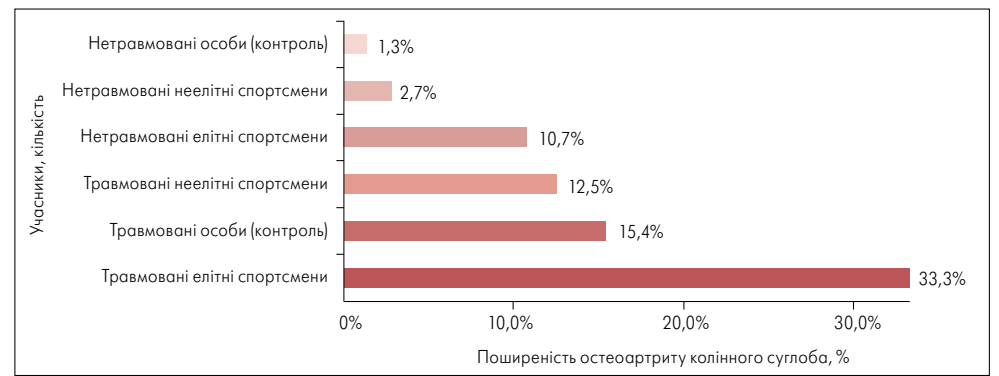


Рис. 2. Вплив травмування на ризик остеоартриту  
Адаптовано за J.B. Driban et al., 2017.

ін'єкції кортикостероїдів не дають значного зменшення болю в суглобі, що було продемонстровано у великих рандомізованих клінічних дослідженнях (Ayhan et al., 2014).

За використання внутрішньосуглобових кортикостероїдів виникає мікроскопічне стоншення хряща суглоба. Експерти (ACR, 2019) рекомендують внутрішньосуглобові введення кортикостероїдів через те, що вони мають загальом безпечний профіль, тому це стоншення відіграє досить незначну роль. Щодо внутрішньосуглобової ін'єкції гіалуронової кислоти, то такої рекомендації немає у поточних настановах щодо ведення пацієнтів з ОА, зокрема через низький ефект такої маніпуляції, високу вартість і збільшення ризиків небажаних наслідків (ACR, 2019).

Чинник росту фібробластів, які відіграють значну роль у регенерації тканин, може мати позитивний вплив на товщину хряща. Результати рандомізованого клінічного дослідження частоти дозування спріферміну, який застосовували для стимуляції хондроцитів (основної

клітини хрящової тканини), підтвердили позитивний клінічний ефект щодо збільшення товщини хряща за даними МРТ (Hochberg et al., 2019).

### Висновки

Підсумовуючи, Tom Appleton зазначив, що нині лікування пацієнтів із ОА не є таким безуспішним, як це було 30-40 років тому. Втім, лише до 10% хворих на ОА отримують доказове та цільове лікування. Сьогодні лікар має у своєму арсеналі цілий комплекс нефармакологічних, фармакологічних і, зрештою, хірургічних методів впливу на це захворювання.

Найважливіше – це максимально рання діагностика, своєчасне призначення відповідних терапевтичних заходів, зважаючи на супутні патології. Також необхідно звертати увагу пацієнта на модифікацію чинників ризику ОА, акцентуючи на перевагах фізичної активності та намаганні уникнення травм у цій популяції (Musumeci et al., 2015).

Підготувала **Світлана Самсоненко**

## ІНФОРМАЦІЯ

## НОВИНИ МОЗ

### Майже 1000 медичних закладів первинної ланки можуть надавати послуги з охорони психічного здоров'я

Нині 976 медичних закладів первинної ланки медичної допомоги та лікарі-ФОП підписали договір із Національною службою здоров'я України (НСЗУ) на надання медичних послуг у межах пакета «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги». Це становить 40% усіх медичних закладів, які надають первинну меддопомогу за Програмою медичних гарантій.

Завдяки цьому українці можуть отримувати безоплатні послуги з охорони психічного здоров'я у 3363 місцях по всій Україні – структурних підрозділах законтракованих медичних закладів. Щоб надавати пацієнтам кваліфіковану допомогу зі збереження психічного здоров'я, лікарі первинної ланки – сімейні лікарі, терапевти та педіатри – проходять спеціальне навчання за сертифікованою програмою mhGAP. Уже понад 16 650 лікарів первинної ланки отримали сертифікати про проходження онлайн-курсу «Ведення поширених психічних розладів на первинному рівні медичної допомоги з використанням керівництва mhGAP». Нині понад 8400 із них уже надають безоплатні послуги з психічного здоров'я українцям у законтракованих НСЗУ медичних закладах.

Переглянути кількість й адреси медичних закладів та лікарів первинної ланки, які надають послуги за пакетом «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги», можна на інтерактивній мапі на сайті НСЗУ. У фільтрах ліворуч слід обрати вид допомоги «Первинна».

Зазначимо, що минулого року близько 175 тис. українців звернулися з питань свого психічного здоров'я до лікарів первинної ланки. І це становить 36% загальної кількості звернень із приводу проблем у сфері психічного здоров'я.

За матеріалами пресслужби МОЗ України:  
<https://moz.gov.ua>

### З початку повномасштабної війни українці понад 9 млн разів звернулися з питань психічного здоров'я до лікарів

Війна, що триває в Україні вже десять років й, зокрема, два роки у повномасштабному форматі, калічить не лише фізично наші тіла, вона травмує і психічне здоров'я нашої нації. Світ побачив стійкість української воїнів на полі бою та дивується незламним духом наших громадян. А ми тримаємося, бо знаємо, за що стоїмо за свободу й незалежність нашої держави, збереження України як суверенної держави.

Це надскладне завдання, і дедалі стає важче. Але ми не маємо права здатися – щоб не втратити країну.

За останні пів року 42% українців відчували потребу в психологічній допомозі – результати другої хвилі соціологічного дослідження, проведеного Gradus Research у межах Всеукраїнської програми психічного здоров'я «Ти як?» – ініціативи першої леді Олени Зеленської.

Лише 6% опитаних звертались до спеціаліста, 31% – не звертались, але думали над цим. Зокрема, 29% тих, хто не звертався по психологічну допомогу, пояснюють це своєю впевненістю у тому, що вони зможуть впоратися самостійно, а 29% – не вважають, що їхні проблеми є достатніми для такого звернення.

При цьому, за даними НСЗУ, з початку повномасштабної війни до Електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) внесено дані про 9 233 254 взаємодії з лікарями щодо надання допомоги з охорони психічного здоров'я (психологічних і психіатричних послуг). Із них 4 359 704 взаємодії відбулися 2023 року. Серед усіх взаємодій із питань охорони психічного здоров'я саме психологічну допомогу на всіх рівнях 2023 року отримали понад 320 тис. пацієнтів, – зазначив раніше міністр Віктор Ляшко. Загалом обсяг наданих послуг у цій сфері зріс торік удвічі порівняно з попереднім роком.

Для наближення послуги з психологічної допомоги до пацієнта триває масштабування навчання сімейних лікарів і педіатрів за програмою mhGAP (програма дій із подолання прогалів у сфері психічного здоров'я).

Нині сертифікати про його проходження отримали понад 70 тис. слухачів, із них близько 17 тис. – це лікарі первинної ланки допомоги (сімейні лікарі, педіатри, терапевти та ін.). Нині пацієнти мають змогу безоплатно отримати послуги з питань психічного здоров'я у майже 1000 медичних закладах первинної ланки меддопомоги. Такою можливістю 2023 року скористалося понад 200 тис. українців.

Наступний етап – налаштування системи перенаправлення до профільних фахівців, створення центрів психічного здоров'я на базі кластерних лікарень і розбудова окремих центрів психологічної реабілітації. Важливими є також програми, спрямовані на захист і зміцнення психічного здоров'я самих медичних працівників, адже навантаження на них також зросло в рази.

Зараз триває процес розбудови системи надання реабілітаційної допомоги у сфері охорони здоров'я. Ідеться про понад 250 реабілітаційних відділень у кластерних та надкластерних лікарнях по всій країні та шість спеціалізованих закладів національного рівня. Маємо планувати своє психічне здоров'я й у разі потреби звертатися до фахівців по допомогу. Знайти найближчий медичний заклад та необхідного лікаря, які надають психологічні і психіатричні послуги, можна на інтерактивній мапі на сайті НСЗУ.

За матеріалами пресслужби МОЗ України:  
<https://moz.gov.ua>

# Наслідки непризначення терапії статинами в пацієнтів після ішемічного інсульту

**Лікування статинами є ефективним для запобігання несприятливим судинним подіям після ішемічного інсульту. Проте багато пацієнтів не використовують статинотерапію після інсульту. Метою дослідження J. Aivo et al. було вивчити вплив відмови від застосування статинів на несприятливі результати у пацієнтів після ішемічного інсульту. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів цього дослідження, які було опубліковано у статті «Lack of statin therapy and outcomes after ischemic stroke: a population-based study» видання Stroke (2023 Mar; 54 (3): 781-790).**

Інсульт є однією з основних причин смерті та інвалідності у світі (Katan and Luft, 2018). Підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) збільшує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) та інсульту (Yaghi and Elkind, 2015). Терапія статинами сприяє зниженню ризику серцево-судинних (СС) подій і смерті після інфаркту міокарда (ІМ), а також ризику рецидиву інсульту та основних коронарних подій після транзиторної ішемічної атаки (ТІА) або інсульту (Schwartz et al., 2001; Amarengo et al., 2009). Хоча переваги лікування статинами є менш очевидними у пацієнтів без атеросклеротичних СС захворювань в анамнезі, проте статинотерапія сприяє зниженню частоти несприятливих цереброваскулярних і СС подій, рівня смертності у пацієнтів з ішемічним інсультом (ІшІ) і фібриляцією передсердь (ФП), уповільнює прогресування захворювань дрібних судин головного мозку (Choi et al., 2019; Guo et al., 2020).

Антитромботичні препарати нині широко застосовують для вторинної профілактики ІшІ, хоча роль статинів є менш з'ясованою. Це відображається у відмінностях між настановами у США та Європі. Так, у настанові Американської кардіологічної асоціації та Американської асоціації з вивчення інсульту (AHA / ASA) рекомендовано призначати статини лише за інсульту атеросклеротичної етіології, а в документі Європейської організації з лікування інсульту (ESO) – незалежно від етіології

інсульту (Ford et al., 2022; Dawson et al., 2022). Дотримання режиму лікування статинами також лишається проблемним (Dalli et al., 2021). Зокрема, повідомляється про погану прихильність до статинотерапії приблизно у третини пацієнтів з інсультом в анамнезі, здебільшого через ймовірні побічні ефекти (Kim et al., 2017; Chen et al., 2016; Chung et al., 2018; Newman et al., 2019; Zhang et al., 2013).

Побоювання за приводу того, що статини можуть підвищувати ризик геморагічного інсульту, особливо в пацієнтів із внутрішньомозковим крововиливом (ВМК), також можуть стати на заваді призначенню цих препаратів пацієнтам з інсультом (Amarengo et al., 2009; Scheitz et al., 2014).

Дані про віддалений вплив відмови від застосування статинів після ІшІ є обмеженими. Мета подовженого популяційного дослідження J. Aivo et al. – дослідити вплив на стан пацієнтів після ІшІ в разі неприйняття статинотерапії.

## Матеріали та методи дослідження

### Дизайн дослідження

Автори вивчали вплив відмови від терапії статинами за ранніх стадій ІшІ на стан пацієнтів через 1 і 12 років відповідно. Основним результатом була смерть від усіх причин, вторинними – комбінована частота основних несприятливих цереброваскулярних або СС подій МАССЕ: повторний ІшІ, ІМ або СС смерть), субкомпонент МАССЕ, геморагічного інсульту та ВМК.

Дані щодо дорослих пацієнтів, уперше госпіталізованих із приводу ІшІ від 01.01.2005 до 31.12.2017, отримано з реєстру медичних послуг у Фінляндії. ІшІ був ідентифіковано за кодом І63 Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду (МКХ-10) як основний діагноз при виписці зі стаціонару (Sipila et al., 2016).

У Фінляндії препарати для лікування СС3 поза стаціонаром доступні в аптеках лише за рецептом, а ліки за програмою реімбурсації (зокрема, всі досліджувані препарати) відпускають протягом максимального періоду 3 міс. Застосування ліків, які відпускають за рецептом, у ранній післяінсультний період було визначено як придбання ліків протягом 90 днів після виписки з лікарні (Kytö et al., 2022).

Вплив постійного приймання статинів під час спостереження аналізували з 90-денними інтервалами. У межах дослідження аналізували дані пацієнтів, які мали можливість (і потребували) ліків після ІшІ; дані тих, кого не виписали додому або до спеціалізованих закладів (зокрема, до будинків престарілих), із тривалим (>90 днів) перебуванням у медзакладах, а також тих, хто помер упродовж 90 днів після ІшІ, не залучали до дослідження. До уваги брали дані щодо супутніх захворювань і приймання рецептурних ліків (Kerola et al., 2022).

Послідовні переведення в лікарні / відділення після ІшІ об'єднували в одну госпіталізацію, періодом подальшого спостереження вважали проміжок через 90 днів після ІшІ, який завершувався не пізніше 31.12.2018. Середній термін спостереження становив 5,7 (міжквартильний діапазон 3,0-8,9) року. Відмінності на вихідному рівні були врівноважені зважуванням оберненої ймовірності лікування (von Elm et al., 2007).

### Статистичний аналіз

Відмінності між досліджуваними групами аналізували за t- і  $\chi^2$ -тестами. Для аналізу тенденцій використовували тест Кокрена-Армітеджа. Розміри ефекту щодо характеристик пацієнтів між групами дослідження оцінювали за стандартизованими середніми відмінностями.

Логістичну регресію використовували для визначення схильності до відмови від раннього застосування статинів після ІшІ, зважаючи на вік, стать, супутні захворювання (як-от зловживання алкоголем, анемія, ФП, хронічне захворювання легень, коагулопатія, деменція, депресія, приймання наркотичних препаратів, серцева недостатність [СН], цукровий діабет [ЦД] тощо), виконання тромболізу / тромбектомії, нейрохірургічних втручання; приймання ліків після ІшІ (як-от інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту / блокатори рецепторів ангіотензину, інгібітори рецепторів аденозиндифосфату, антигіпертензивні засоби, дипіридамо́л, есетиміб та пероральні антикоагулянти); періоду, коли стався ІшІ (2005-2008, 2009-2012, 2013-2017). Оцінювали потенційне

залишкове зміщення (E) внаслідок дії чинників впливу, необхідне для зміни первинного результату (VanderWeele and Ding, 2017).

Первинний результат аналізували за допомогою методу Каплана-Мейєра та регресії Кокса, вторинні – із використанням кумулятивної функції частоти та регресії Fine-Gray. Результати представлено у вигляді середніх значень ( $\pm$  стандартна похибка), медіан, часток (%), стандартизованих середніх різниць, відношень ризиків (ВР) або суброзподілу ВР (сВР) із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Дані вважалися статистично значущими за значення  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження

У дослідженні вивчали дані 59 588 пацієнтів (27,1% не застосовували статини в ранній період після ІшІ). Частка пацієнтів, що не отримували статинотерапію впродовж раннього післяінсультного періоду, знизилася із 41,0% – 2005-го до 17,5% – 2017-го ( $p < 0,0001$ ). Довгострокова прихильність до статинів поступово знижувалася протягом перших років спостереження, але залишалася на плато впродовж тривалішого періоду. Загалом середня частка пацієнтів, які не приймали статини протягом усього 12-річного спостереження, становила 36,0%.

Приймання статинів у ранній післяінсультний період було менш поширеним у жінок, літніх пацієнтів та осіб із ФП, СН, ревматичними захворюваннями, нирковою недостатністю або психічними розладами. Зокрема, пацієнти із ЦД, попереднім ІМ або захворюванням периферичних судин, а також ті, кому було виконано rekanалізацію, частіше застосовували статини на ранніх стадіях після ІшІ; вони ж частіше використовували антигіпертензивні, антитромботичні та антикоагулянтні препарати. Відмінності між досліджуваними групами щодо базових характеристик, лікування та приймання інших ліків збалансовано завдяки зважуванню оберненої ймовірності лікування. Було сформовано дві досліджувані групи: пацієнти, які не приймали статинів у ранньому післяінсультному періоді (далі – група без статинотерапії;  $n=16\ 196$ ) та ті, хто отримував статинотерапію в цей період (далі – група лікування статинами;  $n=43\ 402$ ).

Упродовж спостереження померли 21 422 пацієнти (6868 у групі без статинотерапії) (рис. 1). Через рік смертність від усіх причин становила 7,5% у групі без статинотерапії в ранньому післяінсультному періоді, проти 4,4% у групі лікування статинами (ВР 1,74; 95% ДІ 1,61-1,87;  $p < 0,0001$ ); через 12 років цей показник становив 56,8% проти 48,6% відповідно (ВР 1,37; 95% ДІ 1,33-1,41;  $p < 0,0001$ ). Значення показника E становило 2,08 (95% ДІ 1,99-2,17). Популяція, у якій не приймали статини під час спостереження, асоціювалася з підвищенням ризиком смерті (ВР 3,03; 95% ДІ 2,96-3,23;  $p < 0,0001$ ).

Упродовж спостереження МАССЕ трапилися у 19 828 пацієнтів (у 6021 у групі без статинотерапії) (рис. 2). Серед усіх пацієнтів у 10 914 стався рецидив ІшІ; у 4394 – ІМ; 11 663 померли через СС причини; 1607 перенесли геморагічний інсульт. Через рік сукупна частота МАССЕ становила 12,4% у групі без статинотерапії проти 9,3% у групі лікування статинами (сВР

## РОМЕСТІН<sup>®</sup>

розувастатин

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
10 мг або 20 мг №30

### РАННЯ КОРЕКЦІЯ СУДИННИХ РИЗИКІВ

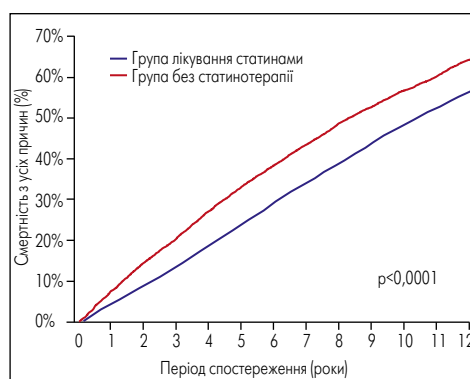
- **Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату<sup>1</sup>**
- **90% максимального ефекту досягається вже через 2 тижні від початку прийому препарату<sup>1</sup>**

**Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу Роместин<sup>®</sup>:**  
**Склад:** 1 таблетка містить розувастатину кальцію в перерахунку на розувастатин 10 мг або 20 мг.  
**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.  
**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07.  
**Спосіб застосування та дози.** Від 5 до 40 мг 1 раз на добу щодня, в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі.  
**Показання.** Лікування гіперхолестеринемії та профілактика серцево-судинних порушень.  
**Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину або до будь-якої із допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжкі порушення функції нирок. **Побічна дія:** запаморочення, запор, нудота тощо. Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування засобу Роместин<sup>®</sup>.  
 1. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Роместин<sup>®</sup>.



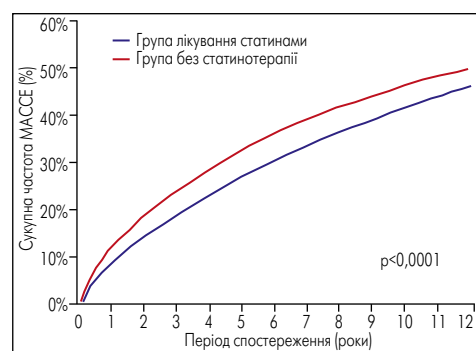
UA/14017/01/01  
UA/14017/01/02

Інформація про лікарський засіб представлена відповідно зі ст. 26 ЗУ «Про лікарські засоби». Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для поширення виключно на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозіумах, присвячених медичній тематиці. Заборонено використання поза спеціалізованими семінарами, конференціями та симпозіумами, присвяченими медичній тематиці.  
 За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Евітас», 61001, Україна, м. Харків, вул. Іскринська, 37, тел. +38 (057) 766-07-44.



**Рис. 1. Смертність від усіх причин пацієнтів із/без приймання статинів на ранніх стадіях після ішемічного інсульту**

Адаптовано за J. Aivo et al. Lack of statin therapy and outcomes after ischemic stroke: a population-based study. Stroke. 2023 Mar. Vol. 54, № 3. P. 781-790.



**Рис. 2. Сукупна частота основних несприятливих цереброваскулярних або серцево-судинних подій (МАССЕ) у пацієнтів із/без терапії статинами в ранній період після ішемічного інсульту**

Адаптовано за J. Aivo et al. Lack of statin therapy and outcomes after ischemic stroke: a population-based study. Stroke. 2023 Mar. Vol. 54, № 3. P. 781-790.



1,36; 95% ДІ 1,29-1,43;  $p < 0,0001$ ). Після 12-річного спостереження сукупна частота МАССЕ сягала 50,0% у групі без статинотерапії проти 46,3% у групі лікування статинами (сВР 1,21; 95% ДІ 1,18-1,25;  $p < 0,0001$ ).

Через рік сукупна частота рецидиву ІшІ становила 8,4% у групі без статинотерапії проти 6,6% у групі лікування статинами ( $p < 0,0001$ ), а через 12 років – 25,4 проти 24,0% відповідно (сВР 1,13; 95% ДІ 1,09-1,18;  $p < 0,0001$ ). Сукупна частота ІМ через рік спостереження становила 1,9% у групі без статинотерапії проти 1,4% у групі лікування статинами, а наприкінці періоду спостереження цей показник був 11,1% в обох групах (сВР 1,10; 95% ДІ 1,03-1,17;  $p = 0,006$ ). Імовірність смерті від ССЗ через рік становила 4,2% у групі без статинотерапії проти 2,6% у групі лікування статинами (сВР 1,62; 95% ДІ 1,47-1,78;  $p < 0,0001$ ) і 34,8% проти 30,2% відповідно через 12 років (сВР 1,32; 95% ДІ 1,27-1,37;  $p < 0,0001$ ). У групі без статинотерапії сукупна частота геморагічного інсульту становила 0,7 проти 0,6% у групі лікування статинами через рік і 3,5 проти 4,2% через 12 років (сВР 0,91; 95% ДІ 0,81-1,02;  $p = 0,094$ ).

Сукупна частота ВМК становила 2,9% у групі без статинотерапії, і 3,3% у групі лікування статинами (сВР 0,93; 95% ДІ 0,82-1,06;  $p = 0,272$ ) через 12 років. За даними аналізу, у групі без терапії статинами в ранній період після ІшІ встановлено підвищену ймовірність смерті та розвитку МАССЕ у пацієнтів незалежно від статі, віку, ФП, ЦД, виконання реканалізації або використання антигіпертензивних, антитромботичних чи антикоагулянтних препаратів.

### Обговорення

Результати обсерваційного поздовжнього популяційного дослідження засвідчили, що у групі без терапії статинами в ранній період після ІшІ пацієнти мали підвищену ймовірність смерті від усіх причин, СС смерті та ішемічних подій. Так, ризик смерті та розвитку МАССЕ збільшувався у пацієнтів, які не застосовували ранню терапію статинами, незалежно від статі, віку, ФП, ЦД, втручання із реканалізації або використання інших профілактичних препаратів. Ризик ІшІ не відрізнявся між двома групами.

Застосування статинотерапії сприяє поліпшенню прогнозу після ішемічних подій завдяки дії цих препаратів за декількома механізмами. Основним ефектом є зниження рівня холестерину ЛПНЩ через інгібування 3-гідрокси-3-метилглютарил коензим А редуктази (Lenpenas and Fager, 1997). Крім того, статини чинять сприятливий плейотропний вплив на ендотелій судин, імунну систему, тромбоцити та непосмуговані м'язи судин (Oesterle and Liao, 2019). Як зазначають дослідники, статини стабілізують атеросклеротичні бляшки і мають сприятливий вплив на їхню морфологію та об'єм (Yamada et al., 2009; Marchione et al., 2015). Переваги лікування статинами менш очевидні у пацієнтів без атеросклеротичних ССЗ в анамнезі, втім, вони знижують частоту несприятливих цереброваскулярних і СС подій, а також рівень смертності у пацієнтів з ІшІ та ФП (Choi et al., 2019).

За даними досліджень, статини також уповільнюють прогресування захворювань дрібних судин головного мозку (Guo et al., 2020). Додатково вплив статинів вивчали у межах дослідження профілактики інсульту завдяки зниженню рівня холестерину (SPARCL). Відомо, що не виявлено різниці щодо ефективності лікування статинами незалежно від підтипу інсульту (спричиненого захворюванням великих і дрібних судин та зумовленого невідомою причиною) (Amarengo et al., 2009). У дослідженні в умовах реальної клінічної практики статинотерапія була ефективною в підгрупах пацієнтів з інсультом, а також із ФП (Kim et al., 2017).

У дослідженні J. Aivo et al. у групі без ранньої терапії статинами виявлено підвищену ймовірність несприятливих результатів незалежно від статі, віку, ФП або ЦД. Отримані дані свідчать, що раннє застосування статинотерапії може бути корисним для всіх пацієнтів з ІшІ. Так, за даними дослідження SPARCL, щоденне застосування статинів високої інтенсивності пацієнтами, які нещодавно перенесли інсульт або ТІА, сприяло зниженню на 16% відносного ризику рецидиву інсульту (Amarengo et al., 2009).

Результати декількох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) підтвердили вплив статинів на зниження ризику повторного інсульту та серйозних СС подій у пацієнтів з ІшІ в анамнезі (Castilla-Guerra et al., 2019). Дані попередніх обсерваційних досліджень засвідчили зв'язок між непризначенням терапії статинами з підвищенням смертності в короткостроковий період (Dearborn-Tomazos et al., 2021; O'Brien et al., 2015). Проте бракує результатів широкомасштабних довгострокових досліджень із тривалим періодом спостереження пацієнтів, які не приймають статини.

Як зазначають дослідники, приймання статинів упродовж перших 90 днів після ІшІ було асоційоване зі зниженням загальної смертності та частоти МАССЕ як через рік, так і через 12 років. Отримані довгострокові результати підтверджують дані попередніх РКД. Відмінності щодо результатів для тих, хто приймав і не приймав ці препарати в ранній післяінсультний період, фіксували протягом перших років спостереження, які були подібними протягом тривалішого спостереження (за винятком частоти ІМ). Причини спостережуваної моделі сукупної захворюваності на ІМ під час тривалого спостереження тих, хто приймав статини в ранній післяінсультний період, лишаються невідомими, але, на думку авторів, вони можуть бути пов'язані з потенційними відмінностями чинників ризику рецидиву ІшІ та первинного ІМ. За даними J. Aivo et al., 25% пацієнтів не розпочинали терапію статинами відразу після ІшІ, а 36% не отримували статинів протягом 12-річного спостереження. Ці результати відповідають попереднім висновкам.

У дослідженні F. Colivicchi et al. (2007) продемонстровано, що 38,9% пацієнтів із ІшІ припиняли терапію статинами протягом 12 міс. після виписки; середній час від виписки до припинення приймання статинів становив 48,6 доби. За даними дослідження P.W. Chung et al. (2018), близько 35% пацієнтів не дотримувалися режиму приймання статинів через 3 і 6 міс. після ІшІ. В іншому дослідженні 21,8% пацієнтів не отримували статини, а 34,9% учасників не дотримувалися належної схеми лікування статинами після ІшІ (Vitturi and Gagliardi, 2021).

Попри те, що загальна прихильність до приймання статинів виглядає відносно недостатньою, частка пацієнтів, які не застосовували статини на ранніх стадіях після ІшІ у межах дослідження знизилася із 41% (2005) до 17,5% (2017) є лише обмежені попередні дані про

тенденції використання статинів і дотримання режиму. Як зазначають J. Kim et al. (2017), частка пацієнтів, які отримували статини після ІшІ, зросла з 18,3% (2002) до 63,1% (2012). У масштабному ретроспективному когортному дослідженні, проведеному в США, у пацієнтів із новими атеросклеротичними СС-захворюваннями частота застосування статинів зросла з 50,3% (2007) до 59,9% (2016). Пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) частіше отримували статини, ніж з ІшІ. Так, 2016 р. статини застосовували 80,9% хворих на ІХС та 65,8% пацієнтів із ІшІ/ТІА (Yao et al., 2020).

Через антитромботичні та антитромботичні властивості статинів може зростати ризик геморагічного інсульту (Undas et al., 2014). Результати дослідження SPARCL і HPS (Heart Protection Study) підтвердили підвищений ризик ВМК, пов'язаний із застосуванням статинів у пацієнтів із ІшІ в анамнезі (Amarengo et al., 2009; Collins et al., 2003). M.V. Westover et al. (2011) вважали, що слід уникати терапії статинами у пацієнтів із ВМК в анамнезі. Втім, пізніші метааналізи продемонстрували дещо суперечливі дані. Зокрема, у двох масштабних метааналізах (даних 23 і 33 РКД відповідно) не виявлено зв'язку між лікуванням статинами та частотою ВМК (McKinney and Kostis, 2012; Hackam et al., 2012). І навпаки, дані оновленого метааналізу засвідчили підвищений ризик геморагічного інсульту, особливо в пацієнтів із ІшІ/ТІА в анамнезі (Sanz-Cuesta and Saver, 2021).

Результати масштабного популяційного дослідження не підтвердили, що статини збільшують ризик ВМК у пацієнтів із попереднім інсультом (Ribe et al., 2020). У загальнонаціональному дослідженні типу «випадок-контроль», проведеному в Данії, більша тривалість приймання статинів була пов'язана з меншим ризиком першого клінічного випадку ВМК (Rudolph et al., 2022).

За даними ще одного масштабного популяційного дослідження, початок терапії статинами після ВМК був асоційований зі зниженням ризику повторного ВМК (Lin et al., 2019).

Отже, результати J. Aivo et al. узгоджуються із цими доказами безпеки терапії статинами щодо ризику геморагічного інсульту. Серед

переваг цього дослідження, як вважають автори, є використання загальнонаціональних реєстрів, що дало змогу охопити якнайбільшу частку пацієнтів після інсульту, щоб уникнути упередженості під час відбору. Отримані дані було скориговано із широким залученням змішень і зіставлено схильностей пацієнтів. Хоча залишкові зміщення можуть мати вплив на результати (соціально-економічний статус безпосередньо не визначали). Пацієнтів, які не виписані додому або до закладів домашнього типу, було виключено з дослідження. Вони, на думку авторів, матимуть поганий прогноз і навряд чи отримають значну користь внаслідок застосування препаратів для вторинної профілактики. На додаток до оцінок граничного ефекту, основане на аналізі зважування оберненої ймовірності лікування, звичайний аналіз (залежно від часу лікування) засвідчив зв'язок у групі без статинотерапії під час спостереження та первинним результатом (смертю). Однак дані аналізу, проведеного під час лікування, слід інтерпретувати з обережністю, оскільки вони не мають впливу на причини припинення лікування, що може призвести до необ'єктивності (Yang et al., 2019).

### Висновки

У межах представленого популяційного дослідження приблизно чверть пацієнтів не застосовували статини після виписки зі стаціонару, до якого вони були госпіталізовані з приводу ІшІ. За даними, отриманими J. Aivo et al., брак терапії статинами був достовірно асоційований із ризиком смерті та розвитку МАССЕ. Так, у пацієнтів, які не приймали статини, незалежно від віку, статі, ФП, втручання із реканалізації або приймання інших препаратів для вторинної профілактики, ризик смерті збільшувався. Показово, що ризик ВМК не відрізнявся у тих, хто приймав або не приймав статини. Отже, статинотерапія може бути корисною для всіх пацієнтів з ІшІ, незалежно від його підтипу, що підтверджує важливість заходів для сприяння своєчасному застосуванню статинів після інсульту.

Підготувала **Наталія Купко**



### Довідка «ЗУ»

Сьогодні на фармацевтичному ринку України серед препаратів статинів доступні лікарські засоби виробництва компанії ANANTA MEDICARE – Лімістин (аторвастатин) і Роместін (розувастатин). Завдяки потужній доказовій базі та досвіду застосування ці статини є препаратами вибору.

Основним показанням для застосування препарату Лімістин є запобігання ризику інфаркту міокарда (ІМ), інсульту, проведення процедур ревазуляризації та розвитку стенокардії у дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця (ІХС), але з декількома чинниками ризику її розвитку (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія [АГ], низький рівень ліпопротеїдів високої щільності [ЛПВЩ], наявність ранньої ІХС у сімейному анамнезі). Дорослим пацієнтам із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу без клінічно вираженої ІХС, але з кількома чинниками ризику її розвитку (ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління, АГ), препарат рекомендовано для зменшення ризику виникнення ІМ та інсульту. Дорослим пацієнтам із клінічно вираженою ІХС вказаний препарат показаний для зменшення ризику: нелетального ІМ, летального та нелетального інсульту, проведення процедур ревазуляризації, госпіталізації через застійну серцеву недостатність чи розвиток стенокардії. Лімістин застосовують також у пацієнтів із гіперліпідемією (для зменшення підвищених рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В і тригліцеридів, для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ тощо).

Показаннями для застосування препарату Роместін передусім є лікування гіперхолестеринемії у дорослих, підлітків і дітей віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією або змішаною дисліпідемією; приймання як доповнення до дієти (коли недостатньо дотримання дієти та немедикаментозних засобів, як-от фізичні вправи, зниження маси тіла). Роместін застосовують також за гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії та для профілактики серцево-судинних порушень у пацієнтів із високим ризиком першого випадку серцево-судинного порушення.

Обидва препарати випускають у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, із дозуванням діючої речовини для Лімістину (аторвастатин) 20 і 40 мг та Роместину (розувастатин) 10 і 20 мг.

Біоеквівалентність обох препаратів доведена у відповідних дослідженнях біодоступності.

# ЛІМІСТИН®

аторвастатин

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
20 мг або 40 мг №30

## ДОВЕДЕНИЙ ЗАХИСТ ВІД АТЕРОСКЛЕРОЗУ

- **Коригування дози препарату для пацієнтів із порушеннями функції нирок не потрібне<sup>1</sup>**
- **Більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози препарату у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими пацієнтами<sup>1</sup>**

**Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу Лімістин®:**  
**Склад:** 1 таблетка містить аторвастатину кальцію у перерахуванні на аторвастатин 20 мг або 40 мг.  
**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.  
**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А05.  
**Спосіб застосування та дози.** Від 10 до 80 мг 1 раз на добу щодня, у будь-який час дня, незалежно від прийому їжі.  
**Показання.** Запобігання серцево-судинних захворювань та корекція гіперліпідемії.  
**Протипоказання.** Активне захворювання печінки, яке може включити підвищення рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу. Побічна дія, запори, метеоризм, диспепсія тощо.  
Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування засобу Лімістин®.  
1. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Лімістин®.



Інформація про лікарський засіб представлена відповідно зі ст. 26 ЗУ «Про лікарські засоби». Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для поширення виключно на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематикі. Заборонено використання поза спеціалізованих семінарів, конференцій та симпозиумів, присвячених медичній тематикі. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Евітас», 61001, Україна, м. Харків, вул. Іскринська, 37, тел. +38 (057) 766-07-44.

UA/11037/01/02, UA/11037/01/03

# Раміприл: фармакологічні особливості, ефективність та безпека у лікуванні серцево-судинних захворювань

**Артеріальна гіпертензія (АГ) сьогодні є одним із найпоширеніших серцево-судинних захворювань (ССЗ), що асоціюється з високим кардіоваскулярним ризиком, особливо в коморбідних пацієнтів. Навіть помірне підвищення артеріального тиску (АТ) пов'язане зі зменшенням очікуваної тривалості життя. До 40% хворих на АГ не підозрюють у себе недугу, бо це захворювання на початку може мати безсимптомний перебіг. Оптиміальний контроль АТ є вагомим чинником профілактики фатальних серцево-судинних подій (ССП) для забезпечення якісного та повноцінного життя таких хворих.**

Підвищений АТ без належного лікування може призвести до інфаркту, інсульту, ниркової чи серцевої недостатності, погіршення зору та інших ускладнень. Відповідно до настанов Американського коледжу кардіологів (ACC, 2017) та Американської асоціації серця (AHA, 2017) для лікування пацієнтів з АГ препаратами першої лінії є тiazидні діуретики, блокатори кальцієвих каналів (БКК) та інгібітори АПФ (іАПФ) або блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА). Серед яких вагоме місце належить іАПФ.

Гіпотензивна активність іАПФ є наслідком інгібування дії ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і посилення ефектів калікреїн-кінінової системи. Блокуючи дію АПФ, іАПФ перешкоджають перетворенню ангіотензину I на ангіотензин II та інактивують брадікінін (Fischer et al., 2021). Внаслідок чого зменшується симпатична активність нервової системи, відбувається зниження зворотного всмоктування натрію і води в нирках, а також розслаблення гладкої мускулатури артерій, що зумовлює

зниження АТ. Проте, як зазначають дослідники, іАПФ мають певні відмінності щодо фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей. Зокрема, застосування антигіпертензивних засобів у вечірній час може покращити загальний контроль АТ і зменшити ризик розвитку серйозних ССП (Hermida et al., 2020). Дані клінічних досліджень підтверджують, що підвищений ризик ССП здебільшого асоціюється з високим АТ у нічний час (Hermida et al., 2010; Hermida et al., 2020).

Як відомо, пік активності РААС припадає на кінець ночі, тож застосування іАПФ двічі на добу сприятиме як додатковому зниженню АТ у нічний час, так і збереженню терапевтичної антигіпертензивної ефективності впродовж дня (Bowles et al., 2018).

Втім, застосування іАПФ двічі на день може призвести до проблем із прихильністю до терапії, що є одним з основних чинників впливу на якість лікування та його ефективність (Crowley et al., 2015; Mathews et al., 2015). Адже є такі категорії пацієнтів, яким цей режим дозування

може бути необхідним, зокрема з високою прихильністю до схем приймання гіпотензивних препаратів двічі на добу, або з неконтрольованим АТ, які не бажають додавати інший препарат. Призначення іАПФ двічі на добу має ґрунтуватися на спільному рішенні лікаря з пацієнтом та оцінюванні його анамнезу, ефективності, безпеки і зручності такої терапії (Fischer et al., 2021).

Нині одним із найвідоміших і найкраще вивчених представників групи іАПФ є раміприл, що має активний метаболіт (раміприлат). Видалення складно ефірної групи з раміприлу перетворює його на раміприлат. Глюкуронізація (поєднання з глюкуроновою кислотою) як раміприлу, так і раміприлату продукує неактивні метаболіти. Раміприл за ступенем виразності ліпофільності серед усіх іАПФ посідає лідируючі позиції поряд із периндоприлом і беназеприлом (Brown et al., 1998). Саме завдяки своїй високій ліпофільності раміприл легко проникає до тканин і, відповідно, має високу здатність зв'язувати тканинний АПФ (Unger et al., 1996). І раміприл, і його активна форма (раміприлат) значною мірою зв'язуються з білками плазми крові. Зв'язування раміприлу з білками плазми становить 73%, а раміприлату – 56%. Раміприл не є інгібітором або індуктором ферментів цитохрому P450 (Hermann et al., 2021).

Спричинене інгібуванням АПФ підвищення рівня брадікініну, який є активним вазодилататором, також може сприяти терапевтичному ефекту раміприлу. Зменшення утворення ангіотензину II і пригнічення розщеплення брадікініну призводять до розширення судин (Borghetti et al., 2023).

Єдиним схваленим методом застосування раміприлу є саме пероральний. Вказаний препарат доступний у різноманітних дозах – 1,25; 2,5; 5 і 10 мг. Згідно з настановами Американської асоціації серця / Американського коледжу кардіологів (AHA/ACC, 2022) щодо лікування пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), рекомендована початкова доза раміприлу має становити від 1,25 до 2,5 мг раз на добу, а цільова – 10 мг раз на добу.

Ефективність дози раміприлу, розподіленої по 5 мг двічі на добу, проти 10 мг раміприлу раз на добу, вивчали в одному з невеликих досліджень (за участю 29 пацієнтів), яке базувалося на даних клінічного дослідження HOPE (2007). Як зазначають дослідники, за результатами цього спостереження не виявлено статистично значущої різниці між двома режимами застосування раміприлу, оскільки обидва підходо демонстрували значне зниження профілю АТ (Goyal et al., 2007).

Пацієнтам з АГ, які не приймають діуретики, рекомендовано застосовувати початкову дозу раміприлу 2,5 мг раз на добу. Надалі, залежно від рівня АТ, можливе титрування дозування препарату до 10 мг на добу (Fischer et al., 2021).

Максимальна концентрація в плазмі крові після приймання препарату досягається протягом години. Раміприл можна

приймати до, під час і після їжі, оскільки вона не має істотного впливу на ступінь всмоктування препарату, хоча він може трохи вповільнитися. Біодоступність раміприлу становить приблизно 50-60%.

Екскреція раміприлу з організму відбувається трьома фазами:

1) початкова – швидке зниження концентрації в плазмі крові, для якої характерний розподіл у тканинах і плазмі з періодом напіввиведення до 2-4 годин;

2) уявна – під час якої виводиться вільний раміприлат (цей період напіввиведення становить до 9-18 годин);

3) кінцева – період напіввиведення триває понад 50 год.

Пікова концентрація раміприлату в плазмі в пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCl) <40 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> є вдвічі вищою, ніж в осіб без порушеної функції нирок. Рівень препарату в плазмі крові може підвищуватися майже втричі за порушення функції печінки. Тому перед початком застосування раміприлу слід дослідити функцію нирок (Munish Chauhan et al., 2023).

У разі зниження кліренсу креатиніну <40 мл/хв початкова доза раміприлу має становити 1,25 мг/добу, максимальна – 5 мг/добу. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, рекомендовано застосовувати добу дозу раміприлу 1,25-5 мг.

Інгібітори РААС чинять вплив на зменшення поширеності ССЗ і кардіоваскулярної смертності у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) (Dagenais et al., 2006; Balamuthusamy et al., 2008). Так, у проспективному рандомізованому багатоцентровому дослідженні ARCADIA (2021), до якого було залучено дані 28 італійських центрів, вивчали вплив раміприлу на стан серцево-судинної системи (ССС) у пацієнтів з АГ та/або гіпертрофією лівого шлуночка, які перебували на гемодіалізі. Початкова доза раміприлу становила 1,25 мг із подальшою титрацією до максимально переносимої – 10 мг/добу. Було виявлено позитивний вплив раміприлу на ССС – у вигляді зниження індексу маси міокарда, зменшення частоти виникнення нових епізодів або рецидивів фібриляції передсердь (Ruggenti et al., 2021).

У поєднанні з антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів іАПФ мають ренопротекторний ефект у пацієнтів із ХХН. В одному рандомізованому клінічному дослідженні порівнювали рівень зниження альбумінурії за монотерапії раміприлом (10 мг/добу), еплереноном (50 мг/добу) і комбінованої терапії еплеренон / раміприл (50/10 мг) у пацієнтів з АГ I стадії та цукровим діабетом (ЦД) II типу. Зокрема, у групі пацієнтів, які отримували монотерапію раміприлом та еплереноном, спостерігалось значне зниження співвідношення альбумін / креатинін у сечі порівняно з вихідним рівнем (p<0,0001). Водночас в групі осіб, які приймали комбіновану терапію, цей ефект був виразнішим. Також зафіксовано більш значуще зниження систолічного АТ у пацієнтів, які отримували комбінацію раміприлу та еплеренону (p<0,0001) (Mokadem et al., 2020).

Зокрема, у багатоцентровому клінічному дослідженні AIRE (AIRE-S, 2020) вивчали ефективність лікування раміприлом у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та СН, а також вплив

## КАРДИПРИЛ® раміприл

**ЕФЕКТИВНИЙ  
КОНТРОЛЬ ТИСКУ  
ТА ТРИВАЛОСТІ  
ЖИТТЯ**



РП. UA52000102, UA52000103, UA52000104

### Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу Кардиприл:

**Склад і форма випуску:** 1 капсула містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг.

**Фармакотерапевтична група.** Антигіпертензивні засоби. Інгібітори

ангіотензинперетворювального ферменту. Код АТС C09A A05.

**Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія, профілактика серцево-судинних захворювань – 2,5-10 мг 1 раз на добу; захворювання нирок – 1,25-10 мг 1 раз на добу; серцева недостатність – 1,25-5 мг 1-2 рази на добу; вторинна профілактика перенесеного гострого інфаркту міокарду при наявності СН – 1,25-5 мг 2 рази на добу, незалежно від прийому їжі.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої або будь-якої з допоміжних речовин чи до інших інгібіторів АПФ; дитячий вік; вагітність. **Побічна дія:** тахікардія, гіпотензія, головний біль, запаморочення, сухий кашель, розлади травлення тощо.

Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Кардиприл.



Інформація про лікарський засіб представлена відповідно зі ст. 26 ЗУ «Про лікарські засоби». Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для поширення виключно на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематиці. Заборонено використання поза спеціалізованих семінарів, конференцій та симпозиумів, присвячених медичній тематиці. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Евітас», 61001, Україна, м. Харків, вул. Іскринська, 37, тел. +38 (057) 766-07-44.

препарату на смертність і виживаність порівняно з тими, хто приймав плацебо. Цільова доза раміприлу становила в дослідженні 10 мг/добу. Застосування раміприлу в усіх досліджуваних групах осіб із перенесеним ГІМ та такими супутніми захворюваннями, як ЦД, СН, АГ, стенокардія напруги достовірно покращувало очікувану тривалість життя.

Важливо, що виживаність була вищою серед пацієнтів віком >65 років, ніж серед учасників до 65 років (11,3 і 5,7 місяця відповідно). Середній термін виживання становив 8,3 року в групі приймання плацебо та 9,6 року – раміприлу. Результати клінічного дослідження продемонстрували, що призначення раміприлу, особливо на ранніх етапах після перенесеного ГІМ, у пацієнтів із СН асоціюється зі зменшенням смертності від ССЗ (Wu et al., 2020).

Ще в одному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні RAMIC (2021) вивчали ефективність лікування раміприлом (2,5 мг/добу) у 560 дорослих пацієнтів із COVID-19 для запобігання госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) та зменшення летальних випадків. Через коротку тривалість дослідження (14 днів) і для мінімізації

ризик розвитку гіпотензії та гострого ураження нирок у пацієнтів із COVID-19 титрування дози застосування раміприлу не виконували. За даними проведеного дослідження, лікування раміприлом асоціювалося зі зменшенням кількості госпіталізації та зниженням смертності у хворих на COVID-19 (Ajmera et al., 2021).

В іншому подвійному сліпому рандомізованому контрольованому плацебо багатоцентровому дослідженні HOPE (2012) вивчали вплив раміприлу на розвиток фатальних кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ССЗ. Раміприл призначали в дозуванні 10 мг/добу. У групі учасників, які отримували раміприл, встановлено значно менше випадків інсульту, ІМ або смерті внаслідок ССЗ, порівняно з групою приймання плацебо (3,4 проти 4,9%; 9,9 проти 12,3% та 6,1 проти 8,1% відповідно). Застосування раміприлу асоціювалося зі зменшенням частоти ревазуляризації, а серед осіб із ЦД – зі зменшенням частоти ускладнень, зокрема і розвитку діабетичної нефропатії. Також у пацієнтів без попереднього діагнозу ЦД порівняно з плацебо приймання раміприлу значно знижувало ризик його розвитку (Warner et al., 2012).

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні ONTARGET (2008)

порівнювали ефективність блокатора рецепторів ангіотензину II телмісартану (80 мг/добу), раміприлу (10 мг/добу) та їх комбінації в пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику. Період спостереження в середньому становив 56 місяців. Ефективність застосування раміприлу та телмісартану, за даними дослідження,

виявилася зіставною із частотою виникнення кардіоваскулярних подій. Упродовж чотирьох років спостереження результати застосування комбінації БРА та інгібіторів АПФ не підтвердили переваг монотерапії.

Ще в одному проспективному рандомізованому дослідженні вивчали безпеку та ефективність лікування раміприлом у 91 пацієнта після трансплантації серця. Первинною кінцевою точкою дослідження була смертність, повторна трансплантація, госпіталізація з приводу відторгнення трансплантату або СН і коронарна ревазуляризація. Застосування раміприлу в осіб після трансплантації серця сприяло значному зниженню АТ і асоціювалося зі сприятливими довгостроковими клінічними результатами (Arashi et al., 2020).

Експериментальні, епідеміологічні та клінічні дані свідчать, що раміприл – це сучасний антигіпертензивний препарат із високим профілем безпеки та достовірним зниженням кардіоваскулярного ризику в усіх осіб із ССЗ, зокрема і в коморбідних. У численних клінічних дослідженнях препарат довів свою ефективність у пацієнтів з АГ і як засіб монотерапії, так і комбінованого антигіпертензивного лікування.

Підготувала Людмила Оніщук



## ІНФОРМАЦІЯ

## ДАЙДЖЕСТ

### Вплив статинів на сечову кислоту в сироватці крові у пацієнтів із дисліпідемією

Дисліпідемія – значущий чинник ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), що є основною причиною смерті в усьому світі. Протягом останніх десятиліть поширеність дисліпідемії зростає в країнах, що розвиваються, через зміни способу життя внаслідок економічної експансії (Chen et al., 2020). У пацієнтів із дисліпідемією як потенційний чинник ризику ССЗ розглядають гіперурикемію через її зв'язок з атеросклерозом, підвищеним окислювальним стресом і негативним впливом на адгезію та агрегацію тромбоцитів (Tsouli et al., 2006; Coutinho et al., 2007). У цьому контексті зниження рівня сироваткової сечової кислоти (ССК) може знизити ризик ССЗ.

Нині статини добре відомі як гіполіпідемічні засоби з множинною дією, які підвищують кількість ендотеліальної синтази оксиду азоту, зменшують запалення, стабілізують бляшки, а також мають антиоксидантні, протизапальні та антитромботичні властивості (Lopez-Cuenca et al., 2010; Derosa et al., 2016). Відомо, що фібрати (наприклад, фенофібрат) значно знижують рівень сечової кислоти в крові завдяки посиленню ниркової екскреції уратів (Milionis et al., 2000). Крім гіполіпідемічного ефекту, статини (аторвастатин) мають також гіпоурикемічну дію, однак патофізіологію цього процесу досі не з'ясовано (Kakafika et al., 2001).

Основною метою дослідження A. Palikhey et al. (2023) було оцінити вплив статинів на рівень сечової кислоти в сироватці крові в осіб, які отримували лікування з приводу дисліпідемії в медзакладах третинного рівня допомоги. До інтервенційного довготривалого дослідження було відібрано пацієнтів із дисліпідемією віком від 18 років, у яких рівень загального холестерину в сироватці >200 мг/дл, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) >130 мг/дл і які потребували терапії статинами. Пацієнтів, які приймали алопуринол, пробенецид, аспірин, діуретики, вітамін В<sub>12</sub> і піразинамід, а також тих, у кого були порушення функції печінки та нирок, цукровий діабет, проблеми зі щитовидною залозою та інші захворювання, виключили з дослідження. У відібраних пацієнтів із діагностованою дисліпідемією досліджували базові рівні сечової кислоти в сироватці крові та призначали різні дози аторвастатину (10, 20, 40 мг) протягом 6 тижнів, зважаючи на дані ліпідних параметрів. Рівень ССК і рівень ліпідів перевіряли через 6 тижнів від початку приймання аторвастатину. Перед кожним оглядом в учасників брали усну та письмову згоду.

Найбільшу частоту дисліпідемії зафіксовано в групі осіб віком 41–60 років, 61 (50,84%), більшість учасників не були вегетаріанцями за харчовими звичками, 112 (93,30%). Під час дослідження рівень ССК значно знизився: із 6,36±1,02 до 5,12±0,43. Рівні ССК у групах приймання аторвастатину (10, 20 і 40 мг) знизилися із 5,70±0,79 мг/дл до 5,03±0,48 мг/дл, із 6,19±0,67 мг/дл до 5,13±0,41 мг/дл і з 6,94±1,09 мг/дл до 5,16±0,40 мг/дл відповідно.

Суттєвого зниження також зазнали інші показники:

– рівень ЛПНЩ – із 161,28±29,02 мг/дл до 93,20±20,38 мг/дл;

– рівень загального холестерину – із 255,90±35,43 мг/дл до 125,82±35,53 мг/дл.

Автори дослідження вивчали вплив статинів на рівень ССК серед 120 учасників із дисліпідемією, які перебували на обліку кафедри медицини UCMS (Бхайрахава, Непал). Значне зниження рівнів ССК після 6 тижнів лікування аторвастатином свідчить про його клінічно значущу гіпоурикемічну дію. Ці результати зіставні з даними, отриманими в інших дослідженнях (Stella-Maris et al., 2019; Ogata et al., 2010).

Окрім значного зниження рівнів циркулюючого холестерину, статини також чинять плейотропні ефекти, як-от поліпшення ендотеліальної функції та загального стану судин. Як зазначають дослідники, статини знижують рівень ССК, проте серед усіх відомих препа-

ратів такий ефект мають лише аторвастатин і симвастатин (Derosa et al., 2016). І навпаки, лише аторвастатин (але не симвастатин) значуще знижує рівень ССК завдяки збільшенню її фракційної екскреції із сечею (Milionis et al., 2004).

Ці дані підтверджують, що аторвастатин є кращим препаратом вибору для лікування пацієнтів із дисліпідемією та гіперурикемією. Знижуючи проксимальну канальцеву реабсорбцію, аторвастатин суттєво збільшує кількість сечової кислоти, що виділяється із сечею. Це відбувається завдяки активному транспорту, що тісно пов'язаний із канальцевою реабсорбцією натрію (Carruccio et al., 1993). Іншим варіантом є те, що ліпофільні статини, як-от аторвастатин, чинять сильніший ефект на тканини. Наприклад, вони можуть покращувати функцію ендотелію та впливати на васкуляризацію нирок, збільшуючи нирковий кровотік і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), що, своєю чергою, позначається на рівні сечової кислоти (Kose et al., 2014).

Отже, регулярне приймання статинів може значно знизити ризик подагри в осіб із дисліпідемією. Попри те, що кількість цих доказів збільшується, досі не встановлено, наскільки ефективним є лікування безсимптомної гіперурикемії. Терапія аторвастатином (10, 20 і 40 мг) була високоефективною щодо нормалізації показників ліпідів і ССК. Втім, як зазначають дослідники, не виявлено дозозалежного впливу аторвастатину на ССК, оскільки учасники мали різні вихідні її значення. В іншому дослідженні також не зафіксовано зв'язку між дозами статинів і ССК (Stella-Maris et al., 2019). Причиною цього може бути те, що учасники приймали ліки лише впродовж короткого періоду часу. До того ж більшість пацієнтів застосовували статини помірної дії.

Статини є ефективними та безпечними засобами для зниження рівня загального холестерину в сироватці крові та ЛПНЩ. Пацієнти з гіперхолестеринемією, які приймають статини, мають менший ризик майбутніх серцево-судинних подій, смерті від серцево-судинних причин і загальної смертності (Trialists, 2008).

Найчастіше лікарі призначають аторвастатин, оскільки цей препарат ефективніше за інші статини знижує рівень загального холестерину. Використання різних доз аторвастатину протягом шести тижнів лікування значно покращувало всі ліпідні показники в пацієнтів із дисліпідемією. Зокрема, через 6 тижнів терапії аторвастатином було встановлено зниження рівнів ЛПНЩ, тригліцеридів і загального холестерину та збільшення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у сироватці крові. Отримані результати зіставні з даними попередніх досліджень, які виконували P.H. Jones et al. (2005) and H.Schrott et al. (1998). Близько 90% зниження рівня ЛПНЩ проти вихідного рівня відбувається впродовж перших двох тижнів терапії аторвастатином, що свідчить про швидкий початок дії.

Одним із недоліків дослідження A. Palikhey et al. (2023) є відсутність контрольної групи, відносно короткий період спостереження (6 тижнів), єдиний центр дослідження, малий розмір вибірки (120 учасників) і застосування одного статину (аторвастатину). Тож для узагальнення гіпоурикемічної дії статинів необхідне проведення подальших мультицентрових досліджень за участю великої вибірки пацієнтів, які прийматимуть інші види статинів.

Підсумовуючи, автори дослідження зауважують, що гіпоурикемічна дія статинів може бути корисною для запобігання різних серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із дисліпідемією, що змінить клінічну роль статинів. Аторвастатин продемонстрував не лише гіполіпідемічну дію, але й суттєве зниження вихідної концентрації ССК у пацієнтів із дисліпідемією через шість тижнів від початку терапії. Отже, таких осіб слід наполегливо заохочувати до постійного приймання статинів, що, своєю чергою, може бути корисним і для профілактики подагри.

Підготувала Крістіна Дмитрієва

# Комбінована терапія дисліпідемії розувастатином помірної інтенсивності та езетимібом порівняно з монотерапією розувастатином високої інтенсивності в пацієнтів, які нещодавно перенесли ішемічний інсульт

**Застосування статинів середньої інтенсивності в комбінації з езетимібом порівняно зі статинами високої інтенсивності окремо може забезпечити більше зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у пацієнтів із нещодавнім ішемічним інсультом. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті Keun-Sik Hong et al. «Moderate-Intensity Rosuvastatin Plus Ezetimibe Versus High-Intensity Rosuvastatin for Target Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal Achievement in Patients With Recent Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial», опублікованої у виданні Journal of Stroke (2023; 25(2): 242-250). Зокрема, у рандомізованому відкритому контрольованому дослідженні автори вивчали ефективність застосування розувастатину помірної інтенсивності в комбінації з езетимібом порівняно з монотерапією розувастатином високої інтенсивності для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які нещодавно перенесли ішемічний інсульт атеросклеротичного генезу або із супутніми атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).**

Пацієнтам з ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) внаслідок атеросклерозу або із супутніми атеросклеротичними захворюваннями для зменшення ризику розвитку судинних подій рекомендовано інтенсивне зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). У метааналізах користь профілактики інсульту прямо залежала від рівня ХС ЛПНЩ (Amarengo et al., 2009; Shin et al., 2021).

Для вторинної профілактики інсульту рекомендовано знижувати рівень ХС ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  проти початкового або досягати цільового ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл (Catarano et al., 2016; Kleindorfer et al., 2021).

Зокрема, як стратегію першої лінії для інтенсивного зниження рівня ХС ЛПНЩ зазвичай рекомендовано застосовувати статини високої інтенсивності. Однак вони, порівняно зі статинами помірної або низької інтенсивності, підвищують ризик розвитку діабету, печінкової дисфункції та міопатії (Alsheikh-Ali et al., 2007; Vaigent et al., 2010; Preiss et al., 2011).

Нестатиніві гіполіпідемічні препарати, які додають до статинів, були ефективними щодо запобігання серцево-судинним подіям, а їхня користь, ймовірно, була зумовлена подальшим зниженням рівня ХС ЛПНЩ (Sabatine et al., 2017; Giugliano et al., 2017; Giugliano et al., 2017; Cannon et al., 2015).

Езетиміб пригнічує абсорбцію холестерину в кишківнику завдяки зв'язуванню з білком, подібним до білка Німана-Піка С1 (NPC1L1) (Van Heek et al., 1997). За додавання до статинів езетиміб забезпечував значне зниження рівня ХС ЛПНЩ, причому воно виявилось більшим, ніж за подвоєння дози статинів (Morgone et al., 2012; Ambegaonkar et al., 2014; Nicholls et al., 2010).

## Матеріали та методи дослідження

### Дизайн

У багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні з паралельними групами, яке виконували в 13 клінічних центрах у Південній Кореї, порівнювали застосування комбінованої терапії розувастатином / езетимібом (10/10 мг раз на добу) із монотерапією розувастатином (20 мг раз на добу) для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із нещодавнім ішемічним інсультом. У Кореї розувастатин (40 мг) не схвалений, тому дослідники розглядали дозу 20 мг як розувастатин високої інтенсивності і 10 мг – як помірної інтенсивності (Stone et al., 2014).

### Популяція

Учасники дослідження мали відповідати критеріям:

1. Вік  $\geq 19$  років.
2. Нещодавно перенесений ішемічний інсульт, підтверджений дифузійно-зваженою магнітно-резонансною томографією, упродовж 90 днів до участі в дослідженні.

3. Медичні показання до застосування статинів згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця (АНА, 2014) / Американської асоціації з вивчення інсульту (АСА, 2014) (Kernan et al., 2014).

4. Не приймання статинів упродовж 4 тиж. перед відліковим інсультом.

5. Вимірювання вихідного рівня ХС ЛПНЩ після відлікового інсульту.

До рандомізації було можливе застосування недосліджуваних статинів одразу після госпіталізації з приводу гострого інсульту відповідно до клінічного протоколу кожної установи.

У цьому разі вихідний рівень ХС ЛПНЩ мав бути визначений упродовж 3 днів після початку приймання недосліджуваних статинів, а рандомізація та початок застосування досліджуваних препаратів мають бути виконані протягом 7 днів після визначення вихідного рівня ХС ЛПНЩ.

### Рандомізація, лікування та спостереження

Пацієнтів, які відповідали критеріям участі, рандомізували у співвідношенні 1:1 для порівняння застосування комбінації розувастатин / езетиміб (10/10 мг) із монотерапією розувастатином (20 мг).

Рандомізацію виконували за центрами та вихідними рівнями ХС ЛПНЩ ( $< 100$  мг/дл і  $\geq 100$  мг/дл) із використанням інтерактивної системи веб-зв'язку. Усі пацієнти отримували стандартну терапію для вторинної профілактики інсульту, рекомендовану поточними практичними настановами. Під час дослідження не дозволяли застосовувати додаткові гіполіпідемічні засоби (недосліджувані статини, фібрати або омега-3 жирні кислоти).

Пацієнтам було заплановано контрольні візити через 30 і 90 днів після включення до дослідження. За потреби проводили позапланові візити. Власне, під час спостереження збирали дані про основні судинні події (зокрема, повторний інсульт та ішемічна хвороба серця), а також небажані явища. Для моніторингу небажаних явищ на 90-й день подальшого спостереження визначали ліпідний профіль і виконували лабораторні тести. Пацієнтам, які припиняли участь у дослідженні, дослідники рекомендували визначати ліпідний профіль; ці дані використовували для аналізу кінцевих точок, якщо вони були доступними.

### Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, визначеного як зниження ХС ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  проти початкового. Вчені розглядали зниження ХС ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  як мету, що її було широко рекомендовано настановами на момент розробки цього дослідження (Stone et al., 2014).

Вторинні кінцеві точки:

1. Частка пацієнтів, які досягли рівня ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл.

2. Когорта пацієнтів, у яких рівень ХС ЛПНЩ знизився на  $\geq 50\%$  або досяг значення  $< 70$  мг/дл.

3. Абсолютні та відносні зміни рівня ХС ЛПНЩ.

4. Частка пацієнтів, які досягли декількох цілей щодо ліпідного профілю: рівень загального холестерину  $< 200$  мг/дл, ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл і тригліцеридів  $< 150$  мг/дл (Jellinger et al., 2017).

5. Сукупність основних судинних подій, зокрема інсульту (ішемічного або геморагічного), коронарна подія (інфаркт міокарда або коронарна ревазуляризація).

6. Усі причини смерті.

7. Новий випадок діабету.

8. Втома, визначена за шкалою виразності втоми (Krupp et al., 1989).

9. Рабдоміоліз.

10. Значне підвищення рівнів печінкових ферментів (підвищення рівня аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази більш ніж утричі проти вихідного рівня).

Кінцевими точками безпеки були будь-які побічні реакції; побічні ефекти внаслідок терапії; будь-яке серйозне небажане явище, пов'язане з лікуванням.

### Розмір вибірки та статистичний аналіз

На підставі результатів попереднього дослідження, розмір вибірки було розраховано, вважаючи, що частота досягнення первинної кінцевої точки становитиме 82 і 72% у групі застосування комбінованої терапії розувастатином / езетимібом у дозі 10/10 мг раз на добу (1-ша група) і монотерапії розувастатином у дозі 20 мг раз на добу (2-га група) відповідно (Kim et al., 2016). Зокрема, за двобічного рівня значущості 5% для забезпечення 80% потужності виявлення 10% абсолютної різниці показників первинної кінцевої точки за допомогою  $\chi^2$ -критерію необхідно було залучити 554 пацієнти (по 277 осіб у кожній групі).

Власне, припускаючи, що рівень відсіву становитиме 5%, планувалося збільшити кількість учасників дослідження до 584 пацієнтів (292 особи в кожній групі). З огляду на те, що гіполіпідемічна терапія за допомогою статинів та езетимібу схвалена та широко застосовується в щоденній клінічній практиці, не було організовано незалежної ради з моніторингу безпеки даних та не планувалося виконання проміжного аналізу.

Як зазначають дослідники, первинні та вторинні кінцеві точки оцінювали в модифікованій популяції, якій призначено лікування (mITT), що охоплювала рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваних препаратів і в яких надалі визначали рівень ХС ЛПНЩ. Пацієнтів, які припинили участь у дослідженні після початку застосування досліджуваних препаратів, але в яких визначали рівень ХС ЛПНЩ на момент припинення участі в дослідженні, зараховували до модифікованої популяції mITT. Щодо вихідних рівнів ХС ЛПНЩ, дослідники заздалегідь вирішили, що не згладжуватимуть їх значень, навіть за значного дисбалансу між двома групами, оскільки рандомізацію виконували за вихідними рівнями ХС ЛПНЩ ( $< 100$  мг/дл і  $\geq 100$  мг/дл).

Вторинні кінцеві точки та точки безпеки аналізували за допомогою критерію  $\chi^2$ , точного критерію

Фішера, t-критерію Стьюдента або U-критерію Манна–Уїтні, як зазначено в плані статистичного аналізу (SAP). Усі статистичні аналізи виконували за допомогою програмного забезпечення SAS версії 9.4 (SAS Institute, Кері, Північна Кароліна, США), а значущим вважали двобічне значення  $p < 0,05$ . Усі аналізи були попередньо сплановані в SAP, їх виконували два незалежні статисти, які не знали про розподіл учасників лікування.

### Результати дослідження

#### Пацієнти

У період із 9 вересня 2019 року до 27 вересня 2021 року було рандомізовано 584 пацієнти – 295 до групи застосування комбінованої терапії розувастатином / езетимібом (10/10 мг) і 289 до групи монотерапії розувастатином (20 мг). Після рандомізації два пацієнти в групі монотерапії розувастатином не приймали жодних досліджуваних препаратів, а 52 учасники (22 і 30 – у 1 і 2-й групі відповідно) не виконували подальше визначення рівня ХС ЛПНЩ. До модифікованої mITT-популяції залучили 530 пацієнтів (273 і 257 – до 1 і 2-ї групи відповідно). У mITT-популяції 31 пацієнт приймав  $< 80\%$  досліджуваних препаратів або отримував інші ліпідознижувальні засоби. Вибірка для оцінювання безпеки становила 582 пацієнтів (295 і 287 – у 1 і 2-й групі відповідно).

Вихідні демографічні та клінічні характеристики між двома групами були порівнянними. Середній рівень ХС ЛПНЩ на початку дослідження становив 130,2 мг/дл – у 1-й і 131,0 мг/дл – у 2-й групі. У кожній групі середній проміжок часу між ішемічним інсультом і рандомізацією становив 4 дні, а середня оцінка балів за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) під час рандомізації – 2.

До рандомізації 193 пацієнти (70,7%) у 1-й і 188 (73,2%) у 2-й групі отримували недосліджувані статини відразу після госпіталізації з приводу гострого інсульту. Частка пацієнтів, які до рандомізації приймали недосліджувані статини, і середня доза (у перерахунку на аторвастатин) не відрізнялися між двома групами. Проміжок часу від початку застосування недосліджуваних статинів до рандомізації становив  $3,0 \pm 1,7$  дня в 1-й і  $3,1 \pm 1,6$  дня в 2-й групі ( $p = 0,8958$ ).

Контрольні рівні ХС ЛПНЩ визначали через 90 днів у 516 пацієнтів (266 і 250 – у 1 і 2-й групі відповідно). У 14 (по сім у кожній групі) пацієнтів рівні ХС ЛПНЩ визначали на момент припинення участі в дослідженні, ці значення використано для аналізу кінцевих точок.

#### Кінцеві точки

Первинної кінцевої точки у вигляді зниження рівня ХС ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  проти вихідного рівня було досягнуто в 198 пацієнтів (72,5%) у групі застосування комбінованої терапії розувастатином / езетимібом (10/10 мг) і 148 (57,6%) у групі монотерапії розувастатином (20 мг) mITT-популяції, різниця була значущою (відношення шансів [95% довірчий інтервал (ДІ)] 1,944 [1,352-2,795];  $p = 0,0003$ ).

Щодо вторинних кінцевих точок, у 1-й групі проти 2-ї, у більшій частки пацієнтів було досягнуто рівня ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл (80,2 проти 65,4%; ВШ [95% ДІ]; 2,148 [1,450-3,184];  $p = 0,0001$ ), зниження рівня ХС ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  або рівня ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл (84,2 проти 73,2%; ВШ [95% ДІ]; 1,963 [1,281-3,008];  $p = 0,0018$ ) та досягнуто кілька цілей щодо ліпідного профілю (71,1 проти 53,7%; ВШ [95% ДІ]; 2,117 [1,479-3,030];  $p < 0,0001$ ).

Абсолютне зниження рівня ХС ЛПНЩ було помітнішим у 1-й, ніж у 2-й групі (72,7 мг/дл проти 64,7 мг/дл;  $p = 0,0111$ ), і, відповідно, досягнутий рівень ХС ЛПНЩ у 1-й групі був нижчим, ніж у 2-й ( $57,4 \pm 24,6$  мг/дл проти  $66,3 \pm 26,2$  мг/дл;  $p < 0,0001$ ).

Зокрема, серйозні судинні події виникли в одного пацієнта (0,4%) 1-ї групи та в дев'яти (3,5%) – 2-ї групи лікування (ВР [95% ДІ]; 0,101 [0,013-0,805];  $p = 0,0091$ ). Із десяти основних судинних подій сім були повторними ішемічними інсультами і три – коронарними. Смерть настала в одного пацієнта (раптова серцева смерть) у групі застосування монотерапії

розувастатином (20 мг). Під час дослідження випадків рабдоміолізу не виявлено. Обидві групи не відрізнялися за частотою виникнення нових випадків діабету та значного підвищення рівнів печінкових ферментів, а також за оцінкою за шкалою виразності втоми. Результати аналізу популяції, що виконала вимоги протоколу, відповідали даним mITT-популяції.

Рівні загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів на початковому етапі були порівнянними у двох групах. Під час подальшого спостереження рівень загального холестерину був нижчим у 1-й групі лікування. Однак рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів на 90-й день спостереження не різнилися між групами.

У популяції mITT 14 пацієнтів (4 і 10 – у 1 і 2-й групі відповідно) тимчасово або назавжди припинили прийом досліджуваних препаратів у період між 1-м (на 30-й день) і останнім (на 90-й день) візитом. Дані аналізу без урахування цих пацієнтів підтвердили узгоджені результати щодо кінцевих точок, пов'язаних із рівнем ХС ЛПНЩ.

Результати додаткового аналізу, за винятком 22 пацієнтів (8 і 14 – у 1 і 2-й групі відповідно), які тимчасово або взагалі припинили приймання досліджуваних препаратів у будь-який момент під час дослідження, також продемонстрували подібні показники. Аналіз підгруп виконували постфактум.

Щодо первинної кінцевої точки результати лікування були однаковими в основних підгрупах за віком ( $< 64$  і  $\geq 64$  років), статтю, вихідним рівнем ХС ЛПНЩ ( $< 100$  мг/дл і  $\geq 100$  мг/дл), з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом і курінням.

#### Обговорення

У рандомізованому дослідженні встановлено, що застосування комбінації розувастатинової помірної інтенсивності з езетимібом (10/10 мг) було ефективнішим за монотерапію розувастатином високої інтенсивності (20 мг) щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які нещодавно перенесли ішемічний інсульт і розпочали ліпідознижувальну терапію.

Внаслідок застосування комбінованої терапії в понад 70% пацієнтів вдалося досягти зниження ХС ЛПНЩ на  $\geq 50\%$  проти вихідного рівня, а в понад 80% рівень ХС ЛПНЩ через 90 днів становив  $< 70$  мг/дл. На кожні 100 пацієнтів, яким рекомендовано зниження рівня ХС ЛПНЩ, приблизно ще 15 пацієнтів досягли б цих цільових показників рівня ХС ЛПНЩ у разі застосування комбінованої терапії порівняно з монотерапією.

Крім того, у 71% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, вдалося досягти декількох ліпідних цілей, абсолютний приріст при цьому становив приблизно 17% порівняно з пацієнтами, які приймали монотерапію.

Результати цього експерименту узгоджуються з даними попередніх досліджень. Так, за даними попереднього метааналізу, зниження рівня ХС ЛПНЩ було більшим у разі додавання езетимібу до застосовуваних статинів (зниження на 26,0% проти вихідного рівня), ніж при подвоєнні дози застосовуваних статинів (зниження на 9,7%) (Ambegaonkar et al., 2014).

Порівнюючи ефективність і безпеку гіполіпемічного лікування, зокрема монотерапію статинами і комбіноване застосування статинів з езетимібом, у пацієнтів із ССЗ високого ризику (дослідження RACING, виконаного в Південній Кореї), встановлено, що після року лікування в 73% пацієнтів, які отримували комбінацію розувастатинової (10 мг) та езетимібу (10 мг), та в 55% пацієнтів, які приймали лише розувастатин (20 мг), вдалося досягти рівня ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл (Kim et al., 2022).

Власне, різниця у співвідношенні (близько 18%) між двома групами в RACING була цілком порівнянною з тією, яку спостерігали в дослідженні Keun-Sik Hong et al. (близько 15%). Зрештою, у семи-восьми із десяти пацієнтів з атеросклеротичними захворюваннями вдалося досягти рівня ХС ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл при застосуванні розувастатинової (10 мг) та езетимібу (10 мг) раз на добу.

У дослідженні клінічні кінцеві точки у вигляді великих судинних подій виникали значно рідше в групі застосування комбінованої терапії розувастатином / езетимібом (10/10 мг), ніж за монотерапії розувастатином (20 мг). Однак вказане дослідження не було сплановане і не мало достатньої потужності для виявлення різниці клінічних кінцевих точок. Зважаючи на короткий період дослідження та величину досягнутої різниці щодо рівнів ХС ЛПНЩ між двома групами лікування, клінічна користь, яку спостерігали дослідники, із високою ймовірністю є випадковою.

Дані метааналізів і клінічних досліджень вказують на вищу користь для вторинної профілактики інсульту в разі більшого зниження рівня ХС ЛПНЩ або досягнення нижчого рівня ХС ЛПНЩ (Amarengo et al., 2020; Amarengo et al., 2009; Shin et al., 2021).

Тобто застосування комбінованої терапії розувастатином і езетимібом (10/10 мг) може бути ефективнішим за монотерапію розувастатином (20 мг) для запобігання судинним подіям. Отримані результати дослідження RACING продемонстрували, що користь комбінованої терапії не поступалася такій за монотерапії лише щодо 3-річного клінічного комбінованого ефекту великих судинних подій. Показник у 1-й групі був дещо нижчим (9,1%), ніж у другій (9,9%) (Kim et al., 2022).

Як зазначають дослідники, результати досліджень RACING і ROSETTA-Stroke свідчать, що ефективність комбінованого застосування розувастатинової / езетимібу (10/10 мг), порівняно з монотерапією розувастатином (20 мг), не поступалася щодо запобігання судинним подіям і була кращою щодо інтенсивного зниження рівня ХС ЛПНЩ. Зокрема, клінічну ефективність комбінованої терапії додатково підтверджено даними ретроспективного аналізу дослідження Treat Stroke to Target (TST) (Amarengo et al., 2022).

У цільовій групі з нижчим рівнем ХС ЛПНЩ ( $< 70$  мг/дл) частка пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, зростає з  $< 5\%$  на початку дослідження до  $> 20\%$  через 6 місяців і  $> 50\%$  через 3 роки. Зниження ризику первинної кінцевої точки (зокрема, великої серцево-судинної події) у цільовій групі з нижчим рівнем ХС ЛПНЩ порівняно із цільовою групою з вищим рівнем ХС ЛПНЩ ( $100 \pm 10$  мг/дл) було значним за комбінованої терапії, а не за монотерапії статинами.

Дослідники спостерігали вищу частоту підвищення рівня аланінамінотрансферази або аспартат-амінотрансферази в  $> 3$  рази проти вихідного рівня в 1-й групі лікування проти 2-ї. Однак частота виникнення подій була низькою і суттєво не різнилася між групами. Не виявлено жодного випадку клінічно значущої печінкової дисфункції. Низька частота побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, без серйозних небажаних явищ в обох групах підтверджують безпеку обох методів. У цьому дослідженні вивчали розувастатин у дозі 20 мг як високоінтенсивну стратегію, оскільки у дозі 40 мг препарат не схвалений для клінічного застосування в Кореї.

До дослідження залучали пацієнтів у середньому через 4-5 днів після гострого ішемічного інсульту. Протягом спостереження не зареєстровано жодного геморагічного інсульту. Як комбінована терапія, так і високоінтенсивний розувастатин виявилися безпечними в пацієнтів, що перенесли гострий ішемічний інсульт щодо внутрішньомозкових крововиливів.

#### Висновки

Отже, помірна інтенсивність розувастатинової комбінації з езетимібом була кращою, ніж розувастатинової високої інтенсивності окремо щодо ефективного зниження холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із нещодавнім ішемічним інсультом. Зокрема, за комбінованої терапії понад 70% пацієнтів досягли зниження рівня холестерину ЛПНЩ на  $\geq 50\%$ , а 80% мали рівень холестерину ЛПНЩ  $< 70$  мг/дл через 90 днів.

С.М. Стадник, д.мед.н., доцент, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

## Сучасний погляд на проблему інфекційного ендокардиту

Початок на стор. 3

На 10-ту добу пацієнта було від'єднано від апарата ШВЛ. Дихання самостійне ефективне. ЧД – 20 на хвилину, SpO<sub>2</sub> – 98-100% при FiO<sub>2</sub> 0,3.

За контрольного ЕхоКГ ущільнення та зменшення розмірів вегетації до 1 см, на КТ органів грудної клітки – регрес пневмонії, за контрольного УЗД селезінки – розрідження вогнищ, за контрольного КТ головного мозку – розсмоктування абсцесу. При МБД крові – збудник не виявлено.

У пацієнта були безперечні показання для екстреного хірургічного лікування (судинні емболії, неконтрольований перебіг інфекційного процесу, порушення функції клапанного апарату), у зв'язку з чим отримав консультацію лікаря-кардіохірурга. Гемодинамічно значущих порушень не виявлено, вегетація ущільнилася та зменшилася. Зважаючи на тяжкість стану пацієнта та відмову родичів пацієнта від хірургічного лікування, від екстреного виконання оперативного втручання утрималися на користь продовження консервативного лікування та динамічного спостереження лікарями-кардіохірургами.

На тлі комбінованої АБТ відзначалася позитивна динаміка – регрес лихоманки, зменшення вегетацій до 0,5 см, регрес лабораторно-запального синдрому, негативні результати МБД крові. Пацієнта виписано в задовільному стані без ознак активності ІЕ.

Через 6 і 12 міс. після виписки зі стаціонару стан пацієнта стабільно-задовільний, епізодів підвищення Т° не відзначалося, за даними ЕхоКГ чітка позитивна динаміка у вигляді організації вегетації, зменшення ступеня регургітації.

Отже, у молодого пацієнта клінічно був гострий достовірний ІЕ МК (два великі критерії Дюка – вегетації на МК, при МБД крові *S.aureus* та два малі (лихоманка та судинний чинник) із вегетацією 1,5 x 1,0 см, ускладненою помірною клапанною недостатністю, проте поєднання з COVID-19 і, як наслідок, множинні внутрішньовенні маніпуляції могли трактуватися як схильний стан (третій малий критерій).

Діагноз ІЕ був достовірним та не викликав сумніву. Перебіг ІЕ ускладнився двобічною пневмонією з розвитком гострої дихальної недостатності, що потребувала тривалої ШВЛ.

Особливістю цього клінічного спостереження є важкий контрольований перебіг ІЕ МК у пацієнта з поліморбідним станом, що призводив до ослаблення



Рис. 5. Рентгенографія ОГК пацієнта



Рис. 6. ЕхоКГ пацієнта

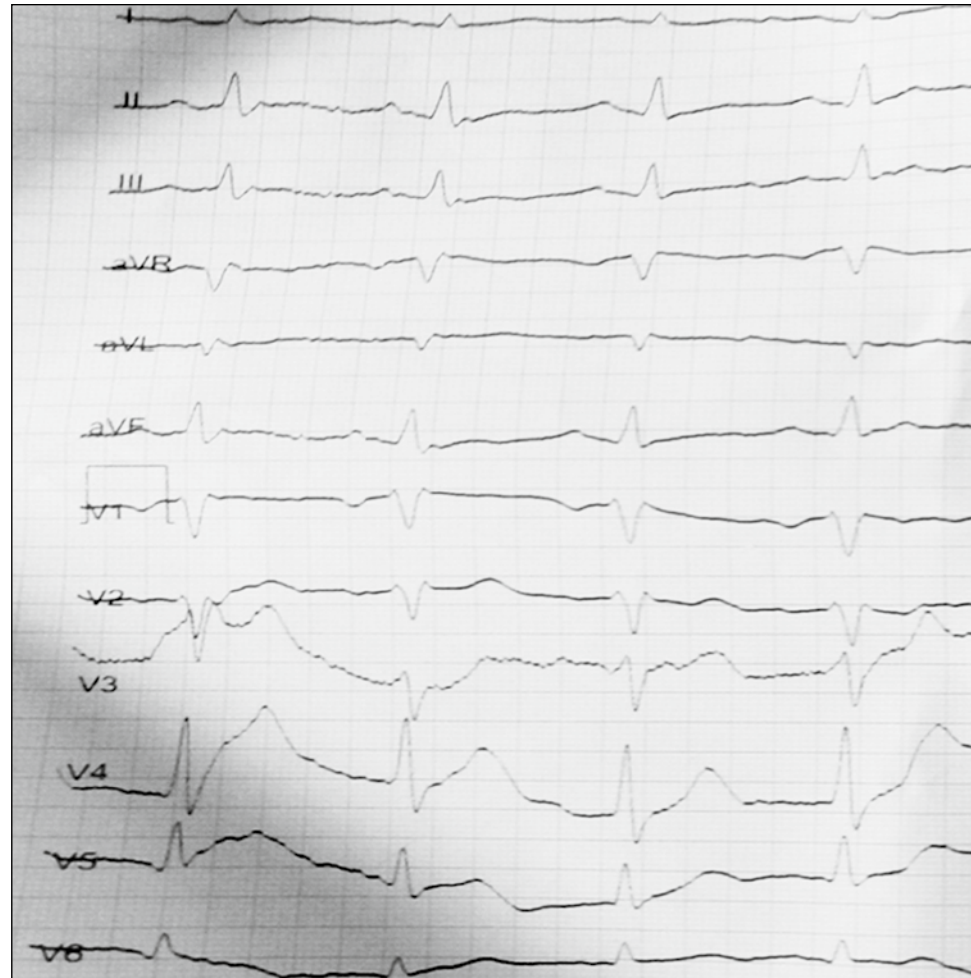


Рис. 4. ЕКГ пацієнта

імунного статусу (важке поранення, супутній COVID-19) та наявністю обтяжливих чинників для прогресування інфекційного процесу (неадекватна стартова емпірична АБТ і неодноразова зміна АБТ).

Принциповим завданням було визначення етіопатогенетичного агента ІЕ для підбору оптимальної етіотропної АБТ. Призначення специфічної АБТ за збудником сприяло позитивному результату.

## Висновки

Сучасний ІЕ вирізняється негативними тенденціями, пов'язаними зі зростанням захворюваності, а також частоти госпіталізації з обтяженням фенотипів, що визначають труднощі діагностики, лікування та несприятливого прогнозу.

Набули також певних обрисів небезпечні тренди зміни етіології ІЕ, як-от збільшення частки стафілококового та ентерококового ІЕ і зниження стрептококового ІЕ, за одночасно збереженої тенденції до зростання частки ІЕ з невстановленою етіологією при МБД, що, своєю чергою, позначається на тактиці лікування та формуванні негативного прогнозу.

Вищезазначене свідчить про необхідність модернізації етіологічного обстеження пацієнтів з ІЕ, оскільки встановлення точного патогену відбивається не лише на діагностиці і виборі АБТ, а й визначає розробку специфічних заходів профілактики та формування уточнених схем емпіричної АБТ, заснованих на епідеміологічних особливостях.

Своєчасна якісна етіологічна діагностика ІЕ відіграє важливу роль для визначення подальшої тактики ведення пацієнтів, підбору оптимальної етіотропної терапії та сприяє успішному результату лікування. Водночас несвоєчасне отримання або брак достовірних даних про етіологію призводять до зростання антибіотикостійких штамів, ускладнень АБТ, збільшення вартості лікування та тривалішого перебування пацієнта в стаціонарі зі зниженням показників виживання.

МБД є базовим методом ідентифікації збудника у пацієнтів з ІЕ, проте у науковій літературі все частіше зустрічаються дані про недостатню діагностичну ефективність цього методу. Актуальним також є впровадження нових підходів,

що не залежать від стадії культивування – молекулярно-біологічних методів (ПЛР-дослідження та секвенування).

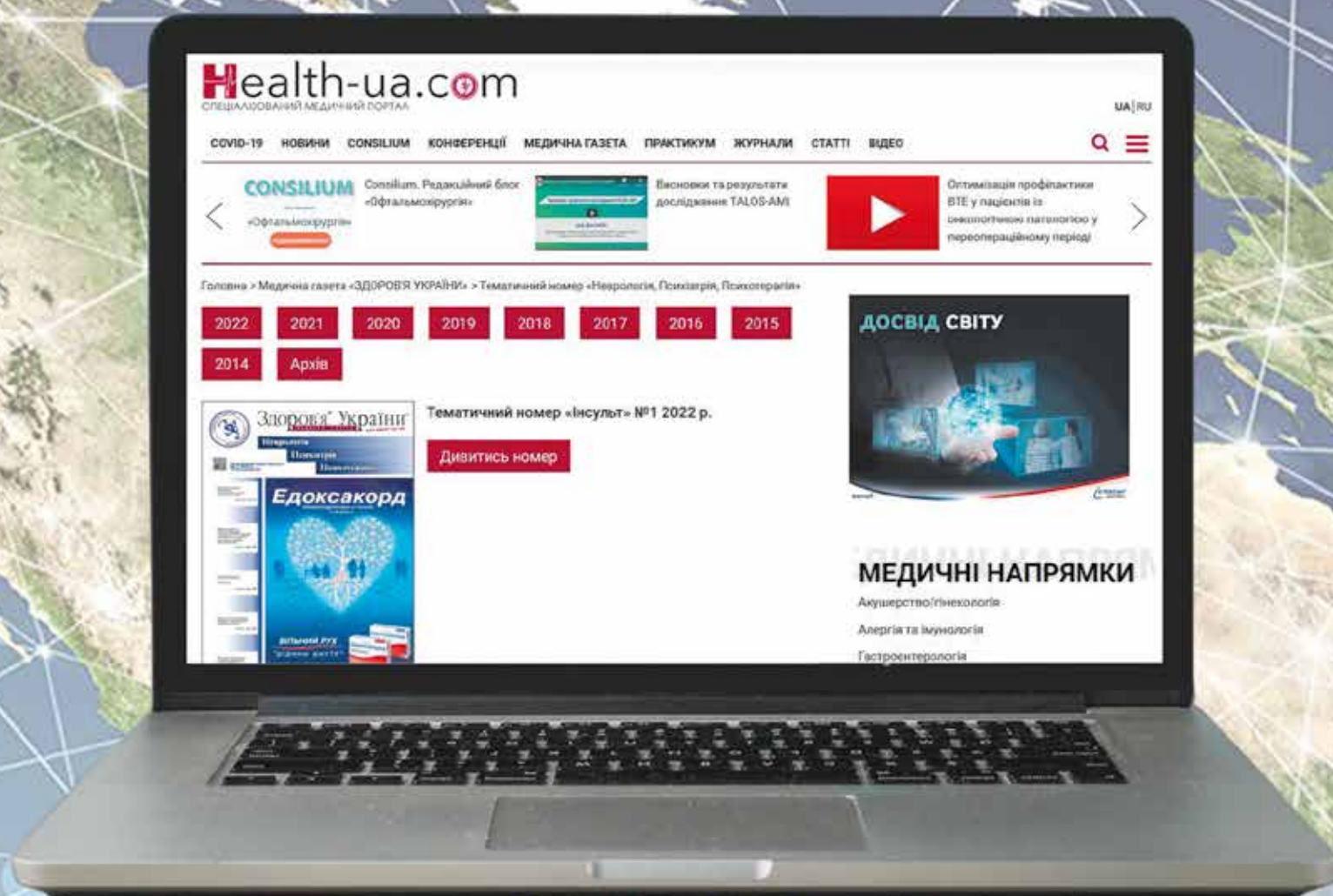
Емболічні події – один із головних предикторів внутрішньолікарняної летальності. Власне, своєчасна діагностика, прогнозування та профілактика ЕП сприяють зниженню летальності від ІЕ. Пацієнти, які мають серйозні показання до антикоагуляційного лікування антиагрегантами або антикоагулянтами, мають продовжувати це лікування, якщо немає протипоказань (наприклад, кровотечі).

Найкращими антиемболічними стратегіями нині є рання діагностика, своєчасна адекватна АБТ та ретельний відбір пацієнтів, яким показано раннє хірургічне втручання.

## Література

- Abdelgawad H., Azab S., Abdel-Hay M.A., Almaghraby A. Clinical features and outcomes of infective endocarditis: a single-centre experience. *Cardiovasc J Afr*. 2022. Vol. 33. P. 1-7.
- Ackerman I.N., Pratt C., Gorelik A., Liew D. The projected burden of osteoarthritis and rheumatoid arthritis in Australia: A population-level analysis. DOI: 10.1002/acr.23414. Text: electronic. *Arthritis Care Res*. 2017.
- Arnautovic J.Z., Yamasaki H., Rosman H.S. Multiple embolic strokes as a result of Libman-Sacks endocarditis associated with lupus and secondary antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2018. Vol. 2, № 3.
- Arshad V., Talha K.M., Baddour L.M. Epidemiology of infective endocarditis: novel aspects in the twenty-first century. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2022. Vol. 20, № 1. – P. 45-54.
- Blanchard V., Pagis B., Richaud R. Infective endocarditis in French Polynesia: Epidemiology, treatments and outcomes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020. Vol. 113, № 4. P. 252-262.
- Bast A., Dohmen P.M., Podbielski A. et al. Rapid Microbiological Diagnostics from Explanted Heart Valves by a Multiplex PCR Assay. *J Clin Microbiol*. 2019. Vol. 57, № 2: e01575-18.
- Beaton A., Nascimento B.R., Diamantino A.C. Efficacy of a standardized computer-based training curriculum to teach echocardiographic identification of rheumatic heart disease to nonexpert users. *Am J Cardiol*. 2016. Vol. 117, № 11. P. 1783-1789.
- Benoit M., Desnues B., Mege J.L. Macrophage polarization in bacterial infections. *The Journal of Immunology*. 2008. Vol. 181, № 6. P. 3733-3739.
- Bussani R., DE-Giorgio F., Pesel G. Overview and Comparison of Infectious Endocarditis and Non-infectious Endocarditis: A Review of 814 Autopsied Cases. *In Vivo*. 2019. Vol. 33, № 5. P. 1565-1572.
- Cahill T.J., Baddour L.M., Habib G. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 69, № 3. P. 325-344.
- Chen L., Zhao Y., Lai D. Neutrophil extracellular traps promote macrophage pyroptosis in sepsis. *Cell Death & Disease*. 2018. Vol. 9, № 6. P. 597.

- Choi J.H., Park J.E., Kim J.Y. et al. Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Korean Circ J*. 2016. Vol. 46, № 3. P. 425-428.
- Diab M., Tasar R., Sponholz C. Changes in inflammatory and vasoactive mediator profiles during valvular surgery with or without infective endocarditis: A case control pilot study. *PLoS One*. 2020. Vol. 151, № 2: e0228286.
- Duval X., Millot S., Tubiana S. et al. Prevention of Infective endocarditis. *Presse Med*. 2019. Vol. 48, № 5. P. 556-562.
- Fournier P.E., Gouret F., Casalta J.P. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, № 47: e8392.
- Godfrey R., Curtis S., Schilling W. et al. Blood culture negative endocarditis in the modern era of 16S rRNA sequencing. *Clinical Medicine*. 2020. Vol. 20, № 40. P. 412-416.
- Gupta S., Bravo M.C., Heiman M. Mathematical model of thrombin generation and bleeding phenotype in Amish carriers of Factor IX: C deficiency vs. controls. *Thromb Res*. 2019. Vol. 182. P. 43-50.
- Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2016. Vol. 36, № 44. P. 3075-3128.
- Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006. V. 92, № 1. P. 124-30.
- Hu W., Wang X., Su G. Infective endocarditis complicated by embolic events: Pathogenesis and predictors. *Clin Cardiol*. 2021. Vol. 44. P. 307-315.
- Hu X., Wang J., Li Y. The  $\beta$ -fibrinogen gene 455G / A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VaSc score. *Sci Rep*. 2017. Vol. 7.
- Huang D., Chen H., Hu X. Identification of a novel splicing mutation in the fibrinogen gamma chain gene leading to dysfibrinogenemia in a Chinese pedigree. *Pathology*. 2015. Vol. 47, № 2. P. 145-150.
- Jeffs L.S., Peh C.A., Nelson A. IgM ANCA in healthy individuals and in patients with ANCA-associated vasculitis. *Immunol Res*. 2019.
- Kim J.H., Lee H.J., Ku N.S. Infective endocarditis at a tertiary care hospital in South Korea. *Heart*. 2021. Vol. 107, № 2. P. 135-141.
- Lamas C.C., Fournier P.E., Zappa M. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection*. 2016. Vol. 44. P. 459-466.
- Mesa Del Castillo-Payá C., Rodríguez-Esteban M., Quijada-Fumero A. Infective endocarditis in patients with oncological diseases. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016.
- Özsoy M., Cesur S. Infective endocarditis. *J Transl Pract Med*. 2022. Vol. 1, № 1. P. 23-29.
- Pérez S., Rius-Pérez S. Macrophage Polarization and Reprogramming in Acute Inflammation: A Redox Perspective. *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11, № 7. P. 1394.
- Prendki V. Management of elderly patients with infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2019. Vol. 25, № 10. P. 1169-1170.
- Russell E.A., Walsh W.F., Costello B. Medical management of rheumatic heart disease: a systematic review of the evidence. *Cardiol Rev*. 2018. Vol. 26, № 4. P. 187-195.
- Selton-Suty C., Maigrat C.H., Devignes J. Possible relationship between antiphospholipid antibodies and embolic events in infective endocarditis. *Heart*. 2018. Vol. 104, № 6. P. 509-516.
- Shoji M.K., Kim J.H., Bakshi S. Nonbacterial thrombotic endocarditis due to primary gallbladder malignancy with recurrent stroke despite anticoagulation: case report and literature review. *J Gen Intern Med*. 2019.
- Sugiura A., Funabashi N., Ozawa K. et al. Immunological and inflammatory processes in systemic autoimmune disease may not only cause pericardial inflammation, but may also cause mitral valve deterioration and left ventricular wall thickening. *Int J Cardiol*. 2016. Vol. 215. P. 466-471.
- Veloso T.R., Oechslin F., Que Y.-A. et al. Prophylaxis of Experimental Endocarditis With Antiplatelet and Antithrombin Agents: A Role for Long-term Prevention of Infective Endocarditis in Humans. *Journal of Infectious Diseases*. 2015. V. 211, № 1. P. 72-9.
- Vincent L.L., Otto C.M. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Eur Curr Cardiol Rep*. 2018. Vol. 20, № 10. P. 86.
- Wang A., Gaca J.G., Chu V.H. Management considerations in infective endocarditis: a review. *JAMA*. 2018. Vol. 320, № 1. P. 72-83.
- Wei X.B., Su Z., Liu Y.H. Age, creatinine, and ejection fraction (ACEF) score: a simple risk-stratified method for infective endocarditis. *QJM*. 2019. Vol. 112, № 12. P. 885.
- Williams M.L., Doyle M.P., McNamara N. Epidemiology of infective endocarditis before versus after change of international guidelines: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021. Vol. 15. P. 17-53.
- Yang X., Chen H., Zhang D. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021. P. 1-10.
- Younis S., Stein M., Reisfeld S. Screening for Q fever during other bacterial endocarditis in endemic areas: our experience with three patients. *Case Rep Infect Dis*. 2019.
- Yucel E., Bearnot B., Paras M.L. Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs: JACC State-of-the-Art Review. *JACC*. 2022. Vol. 79, № 20. P. 2027-2057.



**Усі випуски Тематичного номера  
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»  
Медичної газети «Здоров'я України»  
на порталі**



німесулід  
**Німесил**<sup>®</sup>

**БАГАТОФАКТОРНИЙ  
МЕХАНІЗМ ДІЇ  
ДЛЯ ПОДОЛАННЯ  
РІЗНИХ ТИПІВ  
БОЛЮ<sup>2\*</sup>**



**НІМЕСУЛІД №1  
В УКРАЇНІ  
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЄЮ ЛІКАРІВ<sup>1</sup>**



**Апельсиновий  
смак**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer" / "Фармстандарт" компанії "Proxima Research".  
2. Kress HG, et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23-36.  
\* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група:** неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Laboratorios Menarini S.A./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил<sup>®</sup>. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил<sup>®</sup>, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, Р.П. №UA/9855/01/01.

**За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:** Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.  
Код UA-NIM-03-2023-V1-print. Дата затвердження 29.05.2023.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**