



*Виробляється
в Німеччині*

КАРДІО АГНІЛ

*Маленькі сердечка
для великих сердець*

- ♥ Профілактика тромбоутворення¹
- ♥ Зниження ризику розвитку інфаркту міокарда²



Діяча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегатним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи; артеріальна гіпертензія, гіперліпостеринемія, цукровий діабет,

окиснення (індекс маси тіла > 30), стабільний ангінальний інфаркт міокарда у пацієнтів віком до 55 років (примійний у одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі печінкові виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексоматом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Вислідом антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи

астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 06.03.2020 №630. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та

лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. 2. Seshasai S.R. et al. Arch Intern Med. 2012 Feb 13;172(3):209–16. 3. Ресстраційне посвідчення на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 06.03.2020 №630.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

ЗБІРНИК КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ: КАРДІОЛОГІЯ ТА РЕВМАТОЛОГІЯ

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

ЗМІСТ

- 5** Діагностика та лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів в амбулаторній практиці
- 13** Практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією
- 26** Як діагностувати серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду: алгоритм HFA–PEFF
- 35** Оновлення в лікуванні серцевої недостатності
- 41** Діуретична терапія при застійній серцевій недостатності
- 51** Лікування серцевої недостатності у дорослих пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка
- 61** Ведення пацієнтів із цукровим діабетом та серцевою недостатністю
- 65** Лікування й профілактика цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань
- 72** Застосування цукрознижувальних засобів для контролю серцево-судинного ризику в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу
- 81** Терапія серцево-судинних патологій та пов'язаних із ними ризиків у хворих на цукровий діабет
- 89** Лікування дорослих пацієнтів із вродженими вадами серця
- 95** Діагностика та лікування фібриляції передсердь
- 103** Лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом без стійкого підйому сегмента ST
- 111** Антитромботична терапія у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, ускладненим кардіогенним шоком або позалікарняною зупинкою серця
- 117** Венозний тромбоемболізм: діагностика та лікування
- 120** Діагностика та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії
- 130** Лікування пацієнтів із відкритим овальним вікном та профілактика вторинних інсультів
- 135** Застосування уратознижувальної терапії у пацієнтів із подагрою
- 141** Лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних, кульшових та кистьових суглобів
- 150** Ревматологічна допомога в умовах пандемії COVID-19
- 154** Діагностика та лікування гігантоклітинного артеріїту

Діагностика та лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів в амбулаторній практиці

Діагностика й терапія пацієнтів з есенціальною гіпертензією є важливими питаннями сучасної кардіології. Представляємо огляд оновлених рекомендацій з есенціальної гіпертензії 2019 року від колективу медичної школи Мічиганського державного університету (м. Енн-Арбор, штат Мічиган, США).

ДІАГНОСТИКА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Вимірювання артеріального тиску

Офісні обчислення артеріального тиску (АТ) слід проводити у спокійному оточенні, після 5-хвилинного відпочинку пацієнта, у положенні сидячи, з опорою ніг на підлогу, а рук – на стіл на рівні серця. Перше вимірювання потрібно виконувати на обох руках, і якщо АТ однаковий, вибір руки надалі не має значення. Проте бажано все ж фіксувати показники на одній руці, що забезпечить вищу достовірність результатів. Упродовж 30 хвилин до вимірювання пацієнти не повинні курити, вживати кофеїн та робити фізичні вправи. Хворих слід інформувати про результати обчислення, їхнє значення та план наступного спостереження. Автоматизоване офісне вимірювання АТ має переваги над неавтоматизованим. Підвищення АТ при офісному обчисленні має бути підтверджене домашнім. Оцінку серцево-судинного (СС) ризику краще проводити за середнім показником АТ, визначеним відповідно до результатів, отриманих під час кількох візитів.

Частота повторних вимірювань АТ залежить від початкового рівня АТ та ступеня артеріальної гіпертензії (АГ). Якщо при першому вимірюванні АТ нормальний ($<120/80$ мм рт. ст.), надалі потрібно вимірювати АТ принаймні один раз на рік (думка експертів). Краще фіксувати АТ на кожному візиті. Якщо початковий рівень АТ відповідає прегіпертензії ($120-139/80-89$ мм рт. ст.), слід вимірювати АТ кожні шість місяців. Якщо АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., варто обстежити пацієнта для виявлення зворотних причин АГ, які можна усунути (табл. 1). Аортальна регургітація може зумовити розвиток ізольованої систолічної АГ.

КЛАСИФІКАЦІЯ АГ ТА ПЛАН ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА

Національні та міжнародні рекомендації по-різному визначають АГ. Актуальною залишається класифікація, надана у 7-й доповіді Об'єднаного національного комітету з попередження, розпізнання, оцінки й лікування підвищеного АТ США (JNC-7) (табл. 2), поки не буде досягнуто нового експертного консенсусу. Згідно з настановою Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2017), АГ визначено як АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. Проте, відповідно до канадських рекомендацій 2018 р., а також документа Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства гіпертензії (ESH), АГ встановлюють, якщо АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. за даними офісного вимірювання. В усіх настановах наголошено на значущості зростання АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. в осіб із підвищеним СС-ризиком.

Табл. 1. Можливі зворотні причини підвищення АТ

Медикаменти	Заборонені засоби	Фактори способу життя	Харчування	Пов'язані стани
НПЗП* Оральні контрацептиви Глюкокортикостероїди або мінералокортикостероїди Препарати для пригнічення апетиту Антидепресанти Інгібітори моноаміноксидази Циклоспорин Еритропоетин	Коккаїн Амфетаміни Анаболічні стероїди	Алкоголь Низька фізична активність	Підвищене споживання солі (особливо в похилому віці та серед чорношкірих осіб)	Апноє уві сні

Примітка: * Нестероїдні протизапальні препарати, можлива взаємодія з антигіпертензивними засобами.

Табл. 2. Класифікація офісних показників АТ відповідно до JNC-7

Категорія	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
Нормальний	<120	та <80
Прегіпертензія	120-139	або 80-89
АГ		
1-го ступеня	140-159	або 90-99
2-го ступеня	≥160	або ≥100

Моніторування АТ у домашніх умовах можна проводити двома способами:

1. Домашній моніторинг АТ (ДМАТ) – пацієнт або особа, що доглядає за ним, записують параметри АТ, зафіксовані домашнім тонометром. Цей спосіб потребує певної обізнаності та навчання правильній техніці вимірювання. Перевагу слід надавати тонометрам із плечовою манжетою, оскільки реєстрування показників на зап'ясті та пальцях дають недостовірні результати. В умовах клініки варто переконатися у правильності техніки вимірювання та перевірити калібрування домашнього тонометра, якщо результати моніторування АТ вдома планується брати за основу при прийнятті терапевтичних рішень.

2. Амбулаторне моніторування АТ (АМАТ) – автоматизовані вимірювання АТ поза клінікою за допомогою спеціального приладу для носіння протягом певного періоду часу (зазвичай 24 год). Це вартісний, але надійний спосіб отримання інформації про АТ пацієнта. Результати АМАТ на додачу до офісних вимірювань допомагають точніше визначати СС-ризик.

ДМАТ і АМАТ допомагають виявляти пацієнтів, у яких АТ, виміряний на візитах до клініки, відрізняється від такого за її межами. Також ці методи здатні виявляти випадки резистентної АГ.

АГ білого халату (синдром «білого халату») визначається як підвищений АТ під час візитів до лікарні при нормальних значеннях поза її межами. Цей стан досить поширений (понад 20% пацієнтів із підвищеним АТ) і може призводити до призначення хибного лікування, якщо не буде розпізнаний. Показники ДМАТ і АМАТ можуть допомагати у виявленні такої АГ.

Маскована АГ визначається як підвищений АТ у домашніх умовах при нормальних значеннях на візитах до клініки. Цей стан майже так само поширений, як АГ білого халату. Пацієнти можуть мати гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ) або ж ураження інших органів-мішеней незважаючи на наявні нормальні показники офісного АТ. Як ДМАТ, так і АМАТ нерідко допомагають у виявленні маскованої АГ, після чого може бути проведено інтенсифікацію терапії для покращення СС-прогнозу.

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ ТА ДІАГНОСТИЧНІ ПРОЦЕДУРИ ПРИ ПЕРВИННОМУ ЗВЕРНЕННІ

Пацієнтам з імовірно есенціальною гіпертензією до початку терапії слід призначити діагностичні тести/аналізи та виміряти показники, як-то:

- електрокардіографія (ЕКГ);
- рівень глюкози у крові;
- вміст креатиніну;
- рівень кальцію;
- рівень калію;
- аналіз на гематокрит;
- ліпідна панель;
- загальний аналіз сечі.

Скринінг на цукровий діабет (ЦД) має особливе значення.

Вторинну або ускладнену АГ слід запідозрити за відсутності відповіді на звичайні заходи зниження АТ, якщо раніше контролювана АГ стала неконтрольованою, а також коли спостерігаються раптове підвищення АТ, злаякісна АГ. У разі підозри на вторинну та/або ускладнену АГ варто розглянути інші діагностичні тести та/або направлення для отримання спеціалізованої допомоги.

Можливі причини вторинної та/або ускладненої АГ:

- хронічне чи гостре захворювання нирок;
- реноваскулярна гіпертензія;
- апное уві сні;
- первинний альдостеронізм;
- коарктація аорти;
- постійна терапія кортикостероїдами, синдром Кушинга;
- феохромоцитома.
- захворювання щитоподібної або паращитоподібних залоз.

Ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з АГ визначається не лише рівнем АТ, але й наявністю уражень органів-мішеней (табл. 3).

ЛІКУВАННЯ АГ

Цільові значення АТ визначають залежно від виявленої сукупності факторів ризику. Для пацієнтів без атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АССЗ), тих, що мають розрахунковий 10-річний ризик АССЗ <10%, а також осіб без хронічної хвороби нирок (ХХН) метою лікування є рівень систолічного АТ (САТ) <140 мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) <90 мм рт. ст.

Ризик АССЗ обчислюють за допомогою калькулятора АСС/АНА. Для пацієнтів з АССЗ, тих, що мають розрахунковий 10-річний ризик АССЗ ≥10% або ХХН, цільовий АТ становить <130/80 мм рт. ст., якщо відсутня імовірність розвитку гіпотензії (немає ортостатичної гіпотензії, серцевої недостатності, вік не старечий). Варто розглядати цільовий АТ <140/90 мм рт. ст., коли наявні фактори ризику гіпотензії. Хворих на ХХН стадій 3В-5 слід обстежувати частіше через підвищену ймовірність появи гіперкаліємії.

Дані клінічних досліджень, розглянуті у JNC-7, підтримують зниження САТ до <140 мм рт. ст. та ДАТ до <90 мм рт. ст. Цю рекомендацію було підтверджено групою експертів 8-го Об'єднаного національного комітету для вікових груп до 60 років. Згідно з JNC-8, у пацієнтів ≥60 років рекомендовано знижувати САТ до <150 мм рт. ст., ДАТ до <90 мм рт. ст. У настанові АСС/АНА (2017) йдеться про доцільність зниження САТ і ДАТ до <130 та <80 мм рт. ст. відповідно на підставі нових результатів, отриманих у дослідженні SPRINT. Було показано, що пацієнти з підвищеним АТ і ризиком АССЗ отримують додаткове покращення клінічного прогнозу при агресивнішому лікуванні АГ, зокрема, більшому зниженні САТ.

Табл. 3. Визначення ризику розвитку ССЗ за наявністю уражень органів-мішеней

Встановлені діагнози	Інші фактори ризику
Гіпертрофія ЛШ Хронічна серцева недостатність Стенокардія Інсульт або транзиторна ішемічна атака Хронічна хвороба нирок (включає мікроальбумінурію або протеїнурію) Захворювання периферичних артерій Ретинопатія	Куріння Ожиріння ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) Малорухливий спосіб життя Дисліпідемія ЦД Розрахункова ШКФ $< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ Вік (чоловіки > 55 років, жінки > 65 років) Передчасна смерть родичів від СС-причин (чоловіків до 55 років, жінок до 65 років)
В анамнезі	
Інфаркт міокарда Аортокоронарне шунтування Коронаровентрикулографія Транзиторна ішемічна атака	
Примітки: IMT – індекс маси тіла, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.	

У настановах поза межами США, як-то канадські та європейські (ESC/ESH, 2018), вказано цільовий САТ < 140 мм рт. ст. і ДАТ < 90 мм рт. ст. для дорослих без ризику, а також САТ і ДАТ < 130 та < 80 мм рт. ст. відповідно – за наявності ризику. В усіх рекомендаціях наголошено на необхідності точних автоматизованих вимірювань офісного офісного або домашнього АТ. Стійке зниження САТ на 10 мм рт. ст. або ДАТ на 5-6 мм рт. ст. у пацієнтів з АГ скорочує імовірність розвитку інсульту на 35-40%, а ішемічної хвороби серця (ІХС) – на 20-25%.

В осіб із ЦД цілі зниження АТ вивчали у кількох рандомізованих дослідженнях, зокрема ACCORD. У випробування SPRINT не включали хворих на ЦД. У цієї категорії пацієнтів доцільним визнане зниження ДАТ до 90, а також 80 мм рт. ст. Необхідно слідкувати, щоб ДАТ був не нижчим за 70 мм рт. ст., оскільки такі показники асоціюються з підвищеним ризиком смерті.

Вибір терапії

Зміни способу життя рекомендовані всім пацієнтам із підвищеним АТ. До них належать: нормалізація маси тіла, обмеження вживання алкоголю та солі до 2,4 г/день, підтримання адекватного рівня фізичних навантажень, відмова від куріння. Інші дієтичні чинники також мають значення. Споживання продуктів, багатих на кальцій, може зумовлювати дуже незначне зниження АТ (САТ -1,27; ДАТ -0,24 мм рт. ст.). Немає даних стосовно ефекту магнію на рівень АТ. Харчові жири не впливають на АТ. Ситуативне вживання кофеїну може підвищувати АТ, проте якщо робити це часто, ефект зазвичай нівелюється звиканням. Дотримання раціону харчування з низьким вмістом натрію та насичених жирів, що збагачений овочами, фруктами та молочними продуктами низької жирності, сприяє зниженню АТ (дієта DASH).

Потреба в медикаментозній терапії визначається ступенем тяжкості АГ та іншими факторами ризику. Пацієнтам із прегіпертензією, але без чинників ризику чи уражень органів-мішеней слід надавати рекомендації щодо корекції способу життя. Особам з АГ 1-го ступеня та без факторів ризику можна рекомендувати пробну модифікацію способу життя протягом 12 місяців. Проте у світлі доказів користі від раннього зниження АТ до цільових рівнів більшість експертів наголошують вже при АГ 1-го ступеня призначати медикаментозну терапію разом із корекцією способу життя. Згодом, після досягнення цільового рівня АТ, можна спробувати знизити дозу або відмінити препарати, якщо модифікація способу життя виявилася успішною.

Пацієнти з АГ 2-го ступеня, що мають ЦД або ураження органів-мішеней, повинні отримувати медикаментозну терапію разом із корекцією способу життя. Початкова комбінація тіазидного діуретика з іншим антигіпертензивним засобом є раціональною. Хворі, які недостатньо відповідали на попередню терапію або демонструють знижений комплаєнс, можуть отримати переваги від початкової сумісної терапії.

Вибір препаратів. За даними численних рандомізованих контрольованих досліджень, тіазидні діуретики у середніх/високих дозах (наприклад, хлорталідон по 25 мг/добу) так само ефективні, як і препарати інших класів, щодо зниження ризику СС-подій і мають переваги у профілактиці інсульту та хронічної серцевої недостатності (ХСН). Більшість пацієнтів потребуватимуть призначення ≥ 2 ліків для досягнення контролю, і з них лише у невеликої частки спостерігатиметься непереносимість тіазидних діуретиків.

Вибір додаткового або альтернативного препарату має бути індивідуалізованим для досягнення цільового АТ з огляду на наступні вимоги:

- приймання препаратів один раз на день;
- зниження ризику СС-ускладнень, продемонстроване у клінічних дослідженнях;
- вибір з огляду на лікування супутніх станів;
- потенційно менший тягар побічних ефектів з урахуванням коморбідних станів та способу життя;
- прийнятна вартість лікування;
- фіксовані комбінації можуть бути фармакоекономічно вигідними і покращувати комплаєнс.

Всі лікарські засоби, що належать до одного класу, мають схожі фізіологічні ефекти. Виключенням є блокатори кальцієвих каналів (БКК) та β -блокатори, серед яких виділяють підкласи з відмінними фізіологічними ефектами. Якщо монотерапія неефективна у досягненні цільового АТ, слід додати другий препарат або замінити на такий іншого класу з фізіологічними ефектами, що різняться. Поєднання ліків, які належать до одного класу, не є раціональним.

Згідно з результатами рандомізованих контрольованих досліджень, діуретики, β -блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та дигідропіридинові БКК тривалої дії виявили здатність зменшувати захворюваність та смертність, пов'язані з СС-подіями. У великому багатоцентровому рандомізованому випробуванні ALLHAT проводили пряме зіставлення старих і нових антигіпертензивних засобів у профілактиці захворюваності та смертності через ССЗ. Дослідники порівнювали початкові режими терапії з використанням тіазидних діуретиків, іАПФ, БКК тривалої дії та α -блокатора. Бета-блокатори і препарати центральної дії застосовували як другу лінію лікування; майже три чверті пацієнтів потребували призначення двох або більше ліків.

Бета-блокатори використовували для підсилення терапії найчастіше. Гілку дослідження із призначенням α -блокатора зупинили достроково через значні побічні ефекти. Всі інші ліки показали зіставну ефективність за первинною кінцевою точкою (здатністю попереджати коронарні події). Тіазидний діуретик (хлорталідон) у середніх та високих дозах виявив перевагу за вторинними критеріями ефективності (інсульт і ХСН). Ці результати відтворювалися в усіх вікових групах і клінічних підгрупах, зокрема у пацієнтів із ЦД, ІХС та гіперліпідемією.

Наявність інших факторів ризику, супутніх захворювань та профілі побічних ефектів можуть впливати на вибір засобів для первинної терапії. Для початку лікування однаковою мірою підходять іАПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та БКК. Не слід надавати перевагу β -блокаторам у межах початкової терапії в пацієнтів похилого віку, якщо немає інших підстав для їхнього призначення, таких як ішемічна хвороба серця або ХСН (табл. 4).

У нещодавніх метааналізах виявлено, що β -блокатори можуть бути менш ефективними у профілактиці інсульту порівняно з іншими класами антигіпертензивних засобів.

Табл. 4. Вибір антигіпертензивних засобів з огляду на супутні стани

Супутні стани	Препарати, що мають переваги	Препарати з відносними протипоказаннями	Коментарі
ССЗ			
Стенокардія	β-блокатор, іАПФ при дисфункції ЛШ		БКК короточасної дії мають відносні протипоказання при всіх формах ІХС
ІМ в анамнезі	β-блокатор, іАПФ		
ХСН із систолічною дисфункцією	β-блокатор, іАПФ, БРА за непереносимості іАПФ, антагоністи альдостерону	Недигідропіридинові БКК, α-блокатори	Гідралазин та нітрати за непереносимості іАПФ і БРА; β-блокатори слід починати з мінімальних доз, повільно титруючи вгору
Гіпертрофічна кардіоміопатія	β-блокатори, недигідропіридинові БКК	Діуретики, іАПФ, БРА, α-блокатори, дигідропіридинові БКК	
Тахікардія надшлуночкова	β-блокатори, недигідропіридинові БКК		
Брадикардія / серцеві блокади		β-блокатори, недигідропіридинові БКК, α ₂ -агоністи	
Аортальна / мітральна регургітація	іАПФ, дигідропіридинові БКК, БРА за непереносимості іАПФ		
Метаболічні стани			
ЦД	іАПФ, БРА		Сумніви стосовно того, що тіазидні діуретики і β-блокатори можуть погіршувати контроль глікемії, а β-блокатори – маскувати гіпоглікемію не мають клінічного значення
Подагра	Лозартан має урикозуричні властивості		Гіперурикемія, викликана діуретиками, не потребує лікування, якщо немає ознак подагри та каменів у нирках. Навіть за наявності таких ознак застосування діуретиків можна починати за умови контрольованої урикемії <6 мг/дл на тлі терапії алопуринолом
Ниркові захворювання			
ХХН	іАПФ, БРА за непереносимості іАПФ	Дигідропіридинові БКК	Слід уникати калійзберігальних препаратів через ризик гіперкаліємії. Петльові діуретики мають перевагу, якщо креатинін >2,5 (ШКФ <30 мл/хв)
Проблеми з сечостатевою системою			
Імпотенція	іАПФ (БРА за непереносимості іАПФ), дигідропіридинові БКК		
Двобічний стеноз ниркової артерії	β-блокатори, дигідропіридинові БКК	іАПФ та БРА	
Легеневі хвороби			
Гіперреактивність дихальних шляхів			Лікування β-блокаторами слід починати з мінімальних доз, повільно титруючи вгору
Мозкові хвороби			
Головний біль (судинний)	β-блокатори, недигідропіридинові БКК		Верапаміл (але не дилтіазем) може бути корисним при кластерному головному болю і меншою мірою – при мігрені
Вагітність			
	Метилдопа, β-блокатори (крім атенололу і пропранололу), БКК, лабеталол, гідралазин	Атенолол, пропранолол, іАПФ та БРА	іАПФ та БРА абсолютно протипоказані

Немає чітких рекомендацій стосовно вибору певних лікарських комбінацій на підставі даних про користь щодо поліпшення клінічного прогнозу (наприклад, іАПФ/БКК чи іАПФ/діуретик). Масштабні, добре сплановані дослідження, як-то ACCOMPLISH, де порівнювали сумісне застосування беназеприлу/амлодипіну та беназеприлу/гідрохлоротіазиду, а також ACCELERATE – аліскірен та амлодипін проти монотерапії кожним із компонентів, дозволяють припустити, що комбінація блокатора ренін-ангіотензинової системи та БКК може мати переваги над іншими комбінаціями і режимами монотерапії. Спільне використання іАПФ/БРА, іАПФ / прямого інгібітора реніну та БРА / прямого інгібітора реніну не рекомендоване при веденні пацієнтів з АГ.

МОНІТОРУВАННЯ АГ

У дослідженнях не визначено оптимального методу контролю за досягненням цілей антигіпертензивної терапії. Тому наступні рекомендації відображають консенсусну думку робочої групи.

Вимірювання АТ. Усіх пацієнтів, в яких встановлено діагноз АГ, слід навчати домашньому моніторингу АТ. Хворим варто рекомендувати придбати електронний тонометр для самостійних вимірювань із манжетою належного розміру. Автоматичні (самонадувні) та напівавтоматичні електронні пристрої однаково ефективні. Напівавтоматичні коштують дешевше, але складніші у використанні. Пацієнтів слід проінструктувати фіксувати АТ щоденно, щонайменше двічі – одразу після пробудження та перед вечерею (можна додатково вимірювати і в інший час) до досягнення цільового рівня АТ на тлі терапії. Після стабілізації контролю АТ достатньо вимірювати АТ щомісяця. Показники слід записувати в щоденник і надавати лікареві. Пристрої, що вимірюють АТ на зап'ясті та пальцях, не варто використовувати для моніторингу.

Прегіпертензія. Повторні вимірювання АТ слід виконувати принаймні щорічно.

АГ 1-го ступеня. Після призначення антигіпертензивної терапії більшість пацієнтів потребують її корекції під час щомісячних візитів або частіше, доки не буде досягнуто цільового рівня АТ. Антигіпертензивний ефект препаратів зазвичай стабілізується протягом перших двох тижнів. На кожному візиті слід вимірювати АТ, проводити оцінку побічних ефектів, прихильності хворого до терапії, нових уражень органів-мішеней, якщо вони з'являються.

Якщо протягом 1-3 місяців АТ не знижується до цільового рівня:

1. Слід переконатися, що пацієнт виконує призначення.
2. Потрібно перевірити, чи є доза препарату достатньою.
3. Варто переконатися у відсутності зворотних причин АГ (табл. 1).

Необхідно додати другий препарат з іншого класу.

Після досягнення стійкого цільового рівня АТ наступні візити для спостереження можна планувати з інтервалом 3-6 місяців. Принаймні щорічно слід визначати сироваткові рівні калію та креатиніну. Також може бути корисним аналіз на мікроальбумінурію.

АГ 2-го ступеня. Рекомендації зі спостереження загалом ті самі, що для осіб з АГ 1-го ступеня. Проте може виникати потреба у частіших візитах для корекції медикаментозної терапії, поки не буде досягнуто контролю над АТ.

Додаткові коментарі. Більшість пацієнтів потребуватимуть призначення двох або більше препаратів для досягнення мети. Комбінації ліків із фіксованими дозами можуть спростувати режим терапії та сприяти прихильності, але генеричні засоби поодиночі зазвичай дешевші. Якщо АТ не піддається контролю після кількох спроб оптимізації лікування або призначення комбінацій трьох та більше препаратів, слід направити пацієнта для отримання спеціалізованої медичної допомоги (до фахівця з АГ). Непереносимість лікарських засобів може бути ознакою неналежної терапії через виразний ефект «білого халату». В таких випадках цінну інформацію можна отримати при проведенні амбулаторного або домашнього моніторингу АТ.

Резистентна АГ визначається як недосягнення цільового АТ у пацієнтів, що прихильні до лікування і приймають належно підібрані комбінації з трьох препаратів у повних дозах, одним з яких є діуретик.

Після виключення альтернативних причин АГ слід переглянути терапію і спробувати визначити причину недосягнення цільового АТ. Особливої уваги потребує вибір типу та режиму приймання діуретиків з огляду на функцію нирок. Так, тіазидні діуретики втрачають свій ефект при зниженні ШКФ до рівня <30 мл/хв. У складних випадках слід направити пацієнта на консультацію до спеціаліста з АГ.

ОСОБЛИВІ КАТЕГОРІЇ ПАЦІЄНТІВ

АГ у вагітних. Вагітні з неускладненою АГ 1-го ступеня зазвичай не потребують лікування, якщо в них низький розрахунковий СС-ризик, нормальна функція нирок і немає уражень інших органів-мішеней. За цими жінками слід уважно спостерігати протягом вагітності. Прееклампсію або інші види АГ, пов'язані з вагітністю, слід лікувати у фахівця, обізнаного з такими станами. Якщо жінка з АГ, що потребує лікування, планує вагітність, вона має приймати антигіпертензивні препарати протягом 3-6 місяців до зачаття.

Для терапії АГ під час вагітності рекомендовані наступні препарати (в порядку переваги):

1. Метилдопа – препарат із найбільшим досвідом застосування. Слабкими сторонами є часті побічні ефекти та необхідність приймання кілька разів на день.

2. Бета-блокатор із/без діуретика (варто уникати застосування атенололу, який може викликати затримку внутрішньоутробного росту плода) – відносно популярні й часто використовуються як препарати першої лінії.

3. Лабеталол.

4. БКК.

Діуретики також є прийнятними лікарськими засобами. При вагітності протипоказані іАПФ, БРА та інгібітори реніну.

Продовження скринінгу на ЦД. Такі терапевтичні заходи рекомендовані при вперше виявленому підвищенні АТ $>135/80$ мм рт. ст. Для пацієнтів з АГ оптимальний інтервал скринінгу не встановлений. Американська діабетична асоціація (ADA), спираючись на думку експертів, рекомендує проводити скринінг на ЦД з інтервалами три роки.

Пацієнти похилого віку. Користь від лікування АГ у старшій віковій категорії добре обґрунтована. В дослідженні HYVET підтверджене суттєве зниження СС-ризiku та смертності внаслідок терапії АГ у пацієнтів після 80 років при досягненні цільового рівня $150/80$ мм рт. ст. Від наступного зниження АТ <150 мм рт. ст. чітких переваг не встановлено. Зменшення ДАТ <65 мм рт. ст. теоретично підвищує ризик. Не визначено відносного ризiku зниження САТ <150 мм рт. ст., якщо така терапія також впливає на зменшення ДАТ до значень <65 мм рт. ст. Ортостатичне падіння АТ є поширеною проблемою в похилому віці. Для виявлення ортостатичної АГ у літніх осіб, які отримують антигіпертензивну терапію, слід вимірювати АТ у положенні лежачи і стоячи. Вибір препаратів для лікування АГ у даної когорти хворих проводять за тими самими принципами, що і в решті вікових груп. Застосування β -блокаторів слід уникати, якщо немає переконливих показань окрім АГ, таких як ІХС або ХСН. У похилому віці рекомендовано починати терапію з нижчих доз і повільніше їх титрувати.

Підготував Сергій Романюк

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті www.med.umich.edu

Практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Артеріальна гіпертензія (АГ) лишається провідною причиною смерті в усьому світі. Поширеність АГ та її вплив на серцево-судинну (СС) захворюваність і смертність продовжують зростати. Для зменшення глобального тягаря підвищення артеріального тиску (АТ) Міжнародне товариство з артеріальної гіпертензії (ISH) 2020 року розробило практичну настанову щодо лікування АГ у дорослих хворих віком від 18 років. Автори представили рекомендації відповідно до основних (мінімальних) та оптимальних (науково обґрунтованих та підкріплених доказами, відображеними у сучасних настановах) стандартів надання медичної допомоги особам з АГ. Сформульовані положення слугують інструментом для поліпшення ведення пацієнтів з метою зменшення СС-захворюваності та смертності, пов'язаних з АГ. Пропонуємо до вашої уваги короткий огляд документа з акцентом на аспектах модифікації способу життя, фармакотерапії, лікуванні АГ та коморбідних станів тощо.

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АГ

Модифікація способу життя

Модифікація способу життя може запобігти підвищенню АТ або відстрочити його початок, а також знизити СС-ризик у хворих (Piepoli et al., 2016). Зміни способу життя, що включені до антигіпертензивного лікування першої лінії, можуть посилити ефект терапії.

Корекція способу життя у пацієнтів з АГ передбачають зменшення вживання солі, перегляд режиму харчування, помірне споживання алкоголю, зниження ваги, відмову від куріння, регулярну фізичну активність, уникання стресових ситуацій, застосування додаткових, альтернативних чи традиційних ліків. Також важливим є зменшення впливу негативних чинників довкілля та низьких температур (Cicero et al., 2019; Costa et al., 2018; Solano Lopez, 2018; Roerecke et al., 2017).

Фармакотерапія

За актуальними даними, у світі в середньому менш ніж 50% дорослих пацієнтів з АГ отримують ліки для зниження АТ (Geldsetzer et al., 2019). Рекомендації щодо медикаментозного лікування, які відповідають сучасним міжнародним настановам, відображені на рисунках 1 та 2 (Williams et al., 2018; Whelton et al., 2018; NICE, 2019).

Оптимальні характеристики лікування препаратами наступні:

1. Лікування має бути науково обґрунтованим щодо попередження захворюваності та смертності.
2. Слід використовувати схему приймання препарату один раз на день, яка забезпечуватиме цілодобовий контроль АТ.
3. Лікування має бути доступним та/або економічно ефективним.
4. Терапія повинна добре переноситися.
5. Застосування лікарських засобів у популяціях пацієнтів, в яких їх призначатимуть, має бути підкріплене доказами клінічної користі.

Основні стандарти лікування АГ передбачають досягнення цільового зниження АТ принаймні на 20/10 мм рт. ст. Оптимальні стандарти терапії у пацієнтів віком <65 років включають досягнення цільового значення АТ <130/80 мм рт. ст. (але >120/70 мм рт. ст.)

у разі переносимості препаратів, ≥ 65 років – менш ніж 140/90 мм рт. ст., проте показники можуть варіювати залежно від індивідуальних характеристик та комплаєнсу хворого. Ключова мета передбачає досягнення контролю АТ упродовж трьох місяців.

Прихильність до антигіпертензивного лікування

Неналежне дотримання режиму антигіпертензивного лікування впливає на 10-80% пацієнтів з АГ та є одним із основних факторів неоптимального контролю АТ (Tomaszewski et al., 2014; Mazzaglia et al., 2009; Cogroa et al., 2011). Незадовільний комплаєнс корелює зі зростанням рівня АТ і є показником поганого прогнозу в осіб з АГ (Gupta et al., 2016, 2017; Wei et al., 2018; Abegaz et al., 2017).

Рекомендації щодо поліпшення прихильності до антигіпертензивної терапії відповідно до основних та оптимальних стандартів

1. Необхідно оцінювати дотримання режиму антигіпертензивного лікування при кожному візиті пацієнта до ескалації доз препаратів.

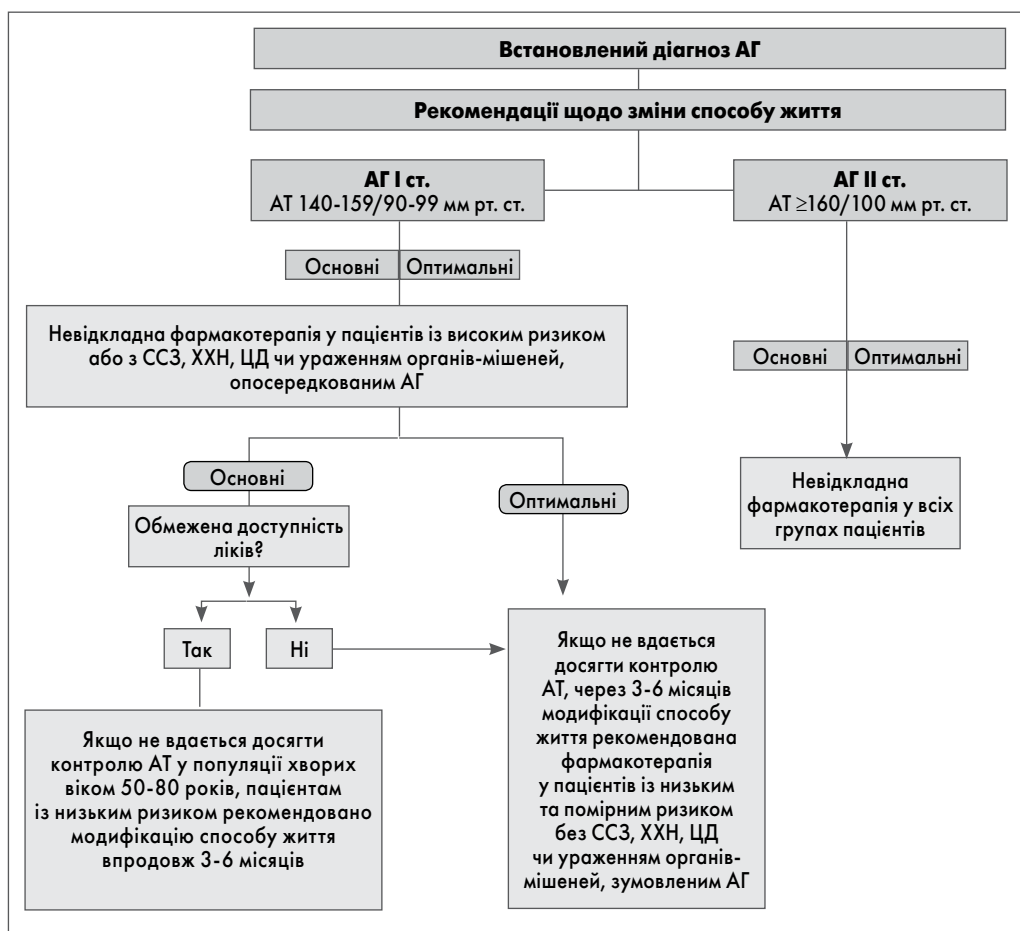
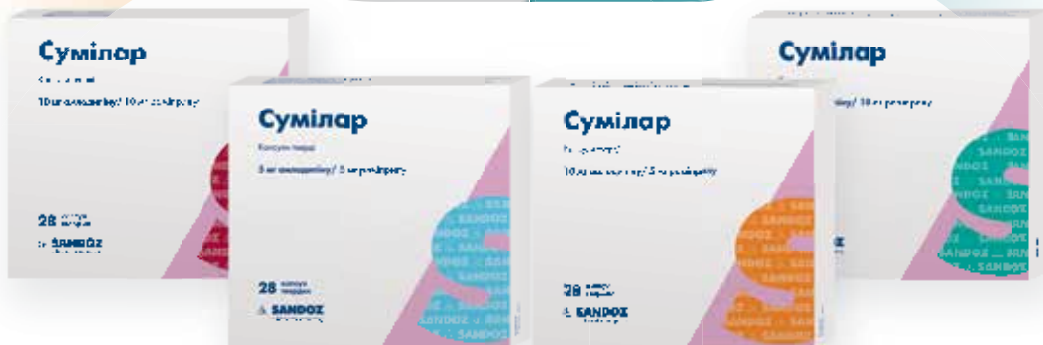


Рис. 1. Рекомендації з фармакологічного лікування пацієнтів з АГ відповідно до основних та оптимальних стандартів

СУМІЛАР

АМЛОДИПІН/РАМІПРИЛ

ПОЄДНАННЯ
СИЛИ **ДВОХ**
МОЛЕКУЛ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
АГ ТА ІХС^{1,2}



Діюча речовина: амлодипіну бесилат, раміприл (5мг/5мг, 10мг/10мг, 10мг/5мг, 5мг/10мг); допоміжні речовини. **Лікарська форма:** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ в комбінації з антагоністами кальцію. Раміприл та амлодипін. Код АТХ C09B B07. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Побічні реакції.** Щодо раміприлу: Найбільш частими побічними ефектами під час лікування раміприлом є гіперкаліємія, головний біль, запаморочення, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, непритомність, кашель (непродуктивний кашель), бронхіт, синусит, задишка, запалення шлунково-кишкового тракту, нетравлення шлунку, біль у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання, шкірний висип, зокрема, макулопапульозний, м'язові судороги, міалгія, біль у грудях, стомленість. Серйозні побічні ефекти включають агранулоцитоз, панцитопенію, гемолітичну анемію, інфаркт міокарда, ангіоневротичний набряк, васкуліт, бронхоспазм, гострий панкреатит, печінкову недостатність, гостру ниркову недостатність, гепатит, екسفоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона і мультиформну еритему. Щодо амлодипіну: найбільш частими побічними ефектами під час лікування амлодипіном є сонливість, запаморочення, головний біль, прискорене серцебиття, припливи, біль у животі, нудота, набряки у ділянці шиколоток, набряки і стомленість. Серйозні побічні ефекти включають лейкопенію, тромбоцитопенію, інфаркт міокарда, фібриляцію передсердь, шлунково-тахікардію, васкуліт, гострий панкреатит, гепатит, ангіоневротичний набряк, мультиформну еритему, екسفоліативний дерматит і синдром Стівенса-Джонсона. РП: UA/15318/01/01 Сумілар капсули тверді 10мг/5мг, UA/153319/01/01, Сумілар капсули тверді 5мг/5мг, UA/15320/01/01, Сумілар капсули тверді 5мг/10мг, UA/15320/01/02, Сумілар капсули тверді 10мг/10мг. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

Зображення капсули є символічним. Дивись опис капсул в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

1. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів Сумілар.

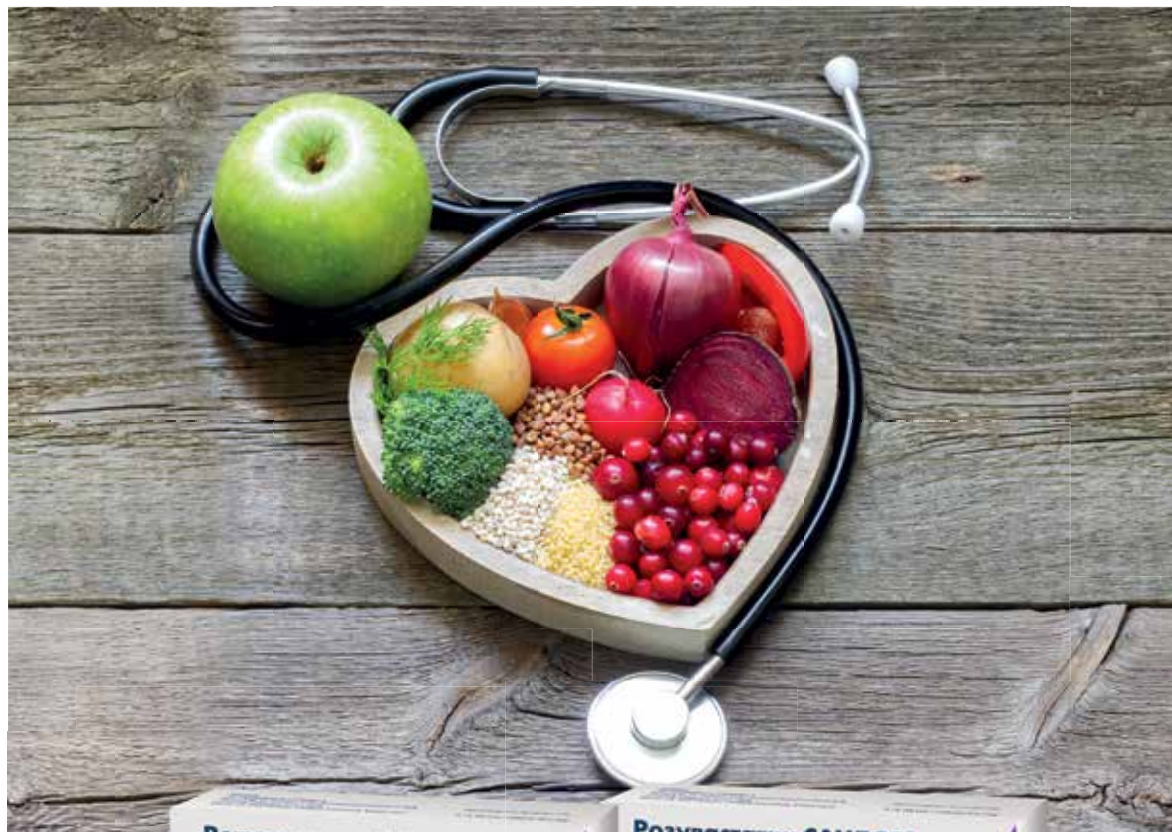
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018) 00, 1–98 ESC/ESH GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehy339

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я.

SANDOZ A Novartis
Division

1-01-CYM-PEЦ-1120

Досконале лікування з РОЗУВАСТАТИНОМ САНДОЗ®^{1*}



РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ® генерик коду А, який може бути автоматичною заміною оригінального розувастатину^{2**}

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг або 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу ІІа), (за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішаною дисліпідемією (типу ІІб) як доповнення до дієтотерапії, коли дієта або інші немедикаментозні методи лікування (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) виявляються недостатніми. При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії, як доповнення до дієти та інших заходів для зниження вмісту ліпідів (наприклад, аферезу ліпопротеїнів низької щільності) або у випадках, коли проведення такої терапії недоцільне. Профілактика серцево-судинних порушень. Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення **Категорія відпуску.** За рецептом. UA/12605/01/01, UA/12605/01/02, UA/12605/01/03. **Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції.** Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультиуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety. ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

*Мається на увазі застосування молекули розувастатину для первинної та вторинної профілактики розвитку серцево-судинних подій

**Мається на увазі, що розувастатин кальцій виробництва Sandoz, таб. 10 та 20 мг, входять до Orange Book FDA та є терапевтично еквівалентним референтному ЛЗ (код АВ).

1. Brixius K et al. Br J Pharmacol. 2001 Aug;133(8):1330-8

2. U.S. Food and Drug Administration. Orange book: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.

SANDOZ A Novartis
Division

1-02-PO3-PEL-0420

2. Слід розглянути наступні лікувальні стратегії для покращання комплаєнсу (Conn et al., 2015, 2017; Verma et al., 2018; Gupta et al., 2017; Ruppar et al., 2017; Costa et al., 2015):

- зменшення поліпрагмації – використання фіксованих комбінацій препаратів в одній таблетці;
- застосування лікарського засобу один раз на добу;
- прихильність до терапії має корелювати з щоденними звичками хворого;
- забезпечення зворотного зв'язку з пацієнтами;
- домашній моніторинг АТ;
- консультування хворих для забезпечення можливості самостійного контролю стану;

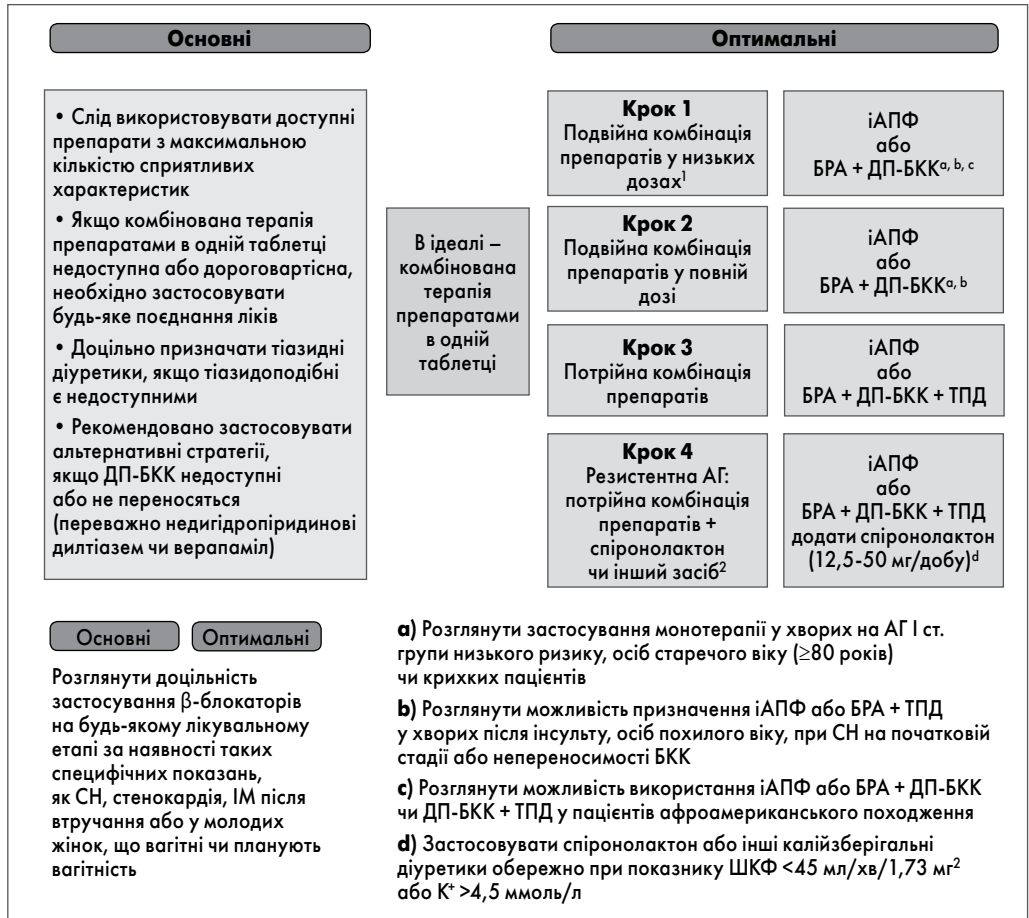


Рис. 2. Фармакологічна стратегія лікування пацієнтів з АГ відповідно до основних та оптимальних стандартів

Примітки: ДП-БМК – дигідропіридинові похідні блокатори кальцієвих каналів, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину, ТПД – тіазидоподібні діуретики, СН – серцева недостатність, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

¹ Низька доза зазвичай передбачає половину від максимально рекомендованої.

² Альтернативні засоби: амілорид, доксазозин, еплеренон, клонідин або β-блокатор.

Переваги іАПФ та БРА на підставі даних рандомізованих контрольованих досліджень не завжди були заставними у різних популяціях пацієнтів. Вибір між двома класами блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи залежить від індивідуальних характеристик хворого, доступності, вартості та переносимості препаратів.

Адаптовано за Williams et al., 2015; Ojji et al., 2019.

- електронні засоби для підвищення комплаєнсу (органайзери, таймери, застосунки у мобільних телефонах, короткі повідомлення-нагадування тощо);
- мультидисциплінарний підхід для поліпшення контролю дотримання режиму терапії.

Рекомендації щодо поліпшення прихильності до антигіпертензивної терапії відповідно до оптимальних стандартів

1. Об'єктивні посередні (перевірка аптечного формуляру хворого, підрахунок таблеток, електронні пристрої для моніторингу) та безпосередні (приймання препаратів за присутності іншої людини, біохімічне виявлення ліків у сечі чи крові) методи контролю недотримання антигіпертензивного лікування зазвичай є кращими за суб'єктивні (Gupta et al., 2016, 2017).

2. Найефективніші методи контролю комплаєнсу потребують комплексного підходу, що включає консультування, самоконтроль, нагляд тощо.

КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА УСКЛАДНЕННЯ АГ

У пацієнтів з АГ можуть спостерігатися супутні патології, які чинять вплив на СС-ризик та стратегії лікування. З віком кількість коморбідностей, зокрема АГ та інших захворювань, зростає.

Поширені супутні стани включають ішемічну хворобу серця (ІХС), інсульт, хронічну хворобу нирок (ХХН), серцеву недостатність (СН), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Рідше зустрічаються ревматичні та психічні патології, які значною мірою недооцінюються у рекомендаціях та часто лікуються пацієнтами самостійно, що може перешкоджати контролю АТ. Часті й нечасті коморбідні стани слід виявляти та лікувати відповідно до наявних доказових даних.

АГ та ІХС

За епідеміологічними даними, існує потужний зв'язок між ІХС та АГ, що включає 25-30% випадків гострого інфаркту міокарда (ІМ) (Yusuf et al., 2004). Для контролю цієї коморбідності рекомендовано модифікацію способу життя, як-то відмова від куріння, належні режим харчування та фізична активність. АТ слід знижувати, якщо показник $\geq 140/90$ мм рт. ст., до цільового $<130/80$ мм рт. ст. ($<140/80$ у літніх пацієнтів).

Незалежно від рівня АТ блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), β -блокатори з/без блокаторів кальцієвих каналів (БКК) є препаратами першого вибору в осіб з АГ. Гіполіпідемічну терапію застосовують для досягнення рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) <55 мг/дл (1,4 ммоль/л) (Mach et al., 2020). Також зазвичай рекомендоване регулярне антитромбоцитарне лікування ацетилсаліциловою кислотою (Williams et al., 2018).

АГ та інсульт

АГ є найважливішим фактором ризику ішемічного або геморагічного інсульту (O'Donnell et al., 2010). Завдяки контролю АТ можна запобігти розвитку інсульту. АТ слід знижувати, якщо $\geq 140/90$ мм рт. ст., і прагнути досягти цільового значення $<130/80$ мм рт. ст. ($<140/80$ мм рт. ст. у пацієнтів похилого віку) (Williams et al., 2018).

Блокатори РААС, БКК та діуретики є лікуванням першої лінії. При перенесеному ішемічному інсульті застосування ліпідознижувальних препаратів обов'язкове для досягнення цільового показника ХС ЛПНЩ <70 мг/дл (1,8 ммоль/л). На додаток, при ішемічному, але не геморагічному інсульті рекомендовано призначати антитромбоцитарну терапію.

В осіб після геморагічного інсульту можна розглянути використання антиагрегантів лише за наявності переконливих показань (Williams et al., 2018).

АГ та СН

АГ являє собою фактор ризику розвитку СН зі зниженою (СНзНФВ) та збереженою фракцією викиду (СНзбФВ). У хворих на АГ та СН клінічні наслідки є гіршими, а смертність збільшується (Whelton et al., 2017). Тому в таких пацієнтів рекомендовані зміни способу життя, як-от корекція режиму харчування та збільшення фізичної активності. Лікування АГ зумовлює зниження ризику розвитку СН та пов'язаних із нею госпіталізацій. АТ слід знижувати за наявності показника $\geq 140/90$ мм рт. ст. і прагнути досягти цільового рівня $< 130/80$ мм рт. ст., але $> 120/70$ мм рт. ст.

Блокатори РААС, β -блокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів ефективні у пацієнтів зі встановленою СНзНФВ, тоді як для діуретиків докази обмежуються симптоматичним поліпшенням (Williams et al., 2018). БКК призначають у разі поганого контролю АТ. Інгібітор рецептора ангіотензину/неприлізину показаний для лікування СНзНФВ як альтернатива іАПФ чи БРА у пацієнтів з АГ. Таку ж стратегію терапії можна застосовувати в осіб із СНзбФВ, навіть якщо оптимальну тактику не визначено (Bohm et al., 2017).

АГ та ХХН

АГ є основним фактором ризику розвитку/прогресування альбумінурії та будь-якої форми ХХН. Зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) асоційоване з резистентною, маскованою АГ та підвищенням рівня АТ у нічний час (Drawz et al., 2016). АТ слід знижувати, якщо показник становить $\geq 140/90$ мм рт. ст., до досягнення цільового $< 130/80$ мм рт. ст. ($< 140/80$ у літніх пацієнтів) (Williams et al., 2018).

Інгібітори РААС є препаратами першого вибору, оскільки вони зменшують альбумінурію на додачу до контролю АТ. Також можуть бути додані БКК та діуретики (петльові, якщо рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²). Під час лікування важливо контролювати рШКФ, мікроальбумінурію та електроліти у крові (Williams et al., 2018).

АГ та ХОЗЛ

АГ являє собою найчастішу коморбідність у пацієнтів із ХОЗЛ. АТ слід знижувати, якщо його рівень $\geq 140/90$ мм рт. ст. і прагнути досягти цільового $< 130/80$ мм рт. ст. ($< 140/80$ мм рт. ст. у пацієнтів похилого віку). Модифікація способу життя (припинення куріння) є обов'язковою. Слід за можливості уникати впливу негативних чинників навколишнього середовища, як-то забруднене повітря (Drawz et al., 2016).

Стратегія лікування має включати блокатор АТ₁-рецепторів ангіотензину (БРА) і БКК та/або діуретик. В окремій групі хворих (з ІХС, СН) можна застосовувати β -блокатори (β_1 -селективні). Необхідно контролювати додаткові фактори ймовірності розвитку СС-подій відповідно до профілю СС-ризиків.

АГ та ЦД

У пацієнтів із коморбідними АГ і ЦД слід знижувати АТ, якщо він $\geq 140/90$ мм рт. ст., до цільового рівня $< 130/80$ мм рт. ст. ($< 140/80$ мм рт. ст. у літніх хворих) (ADA, 2017). Лікування передбачає призначення інгібітора РААС і БКК та/або тіазидоподібного діуретика. Статини потрібно застосовувати в межах первинної профілактики, якщо ХС ЛПНЩ > 70 мг/дл, або 1,8 ммоль/л (ЦД з ураженням органів-мішеней) чи > 100 мг/дл, або 2,6 ммоль/л (неускладнений ЦД).

Окрім того, терапія має включати зниження рівня глюкози та ліпідів у крові згідно з чинними рекомендаціями.

АГ, порушення ліпідного обміну й метаболічний синдром

Терапевтичні заходи стосовно зниження АТ мають бути такими, як у загальній популяції хворих, переважно з використанням інгібіторів РААС (БРА, іАПФ) та БКК (Sever et al., 2003). Статини є ліпідознижувальними препаратами вибору з/без застосування езетимибу та/або інгібітора PCSK9 (за оптимальних умов) (Nordestgaard, 2016). Слід зазначити, що потрібне зниження вмісту тригліцеридів у сироватці крові, якщо показник становить >200 мг/дл (2,3 ммоль/л), особливо в осіб з АГ та ЦД. Можливі додаткові переваги у разі призначення фенофібрату в пацієнтів із низьким рівнем ЛПВЩ / високим рівнем тригліцеридів.

Хворі, які мають супутні АГ та метаболічний синдром, входять до групи високого ризику. Лікування базується на модифікації способу життя, як-то правильне харчування, належна фізична активність, та повинно включати контроль АТ як у загальній популяції пацієнтів, а також додаткових факторів ризику на основі рівня СС-ризiku (відповідно до шкали SCORE та/або ASCVD).

АГ та інші супутні стани

Запальні ревматичні захворювання (ревматоїдний, псоріатичний артрит тощо) пов'язані з підвищенням поширеності діагностованої АГ, що погано контролюється. Такі патології призводять до зростання імовірності розвитку СС-ускладнень, що лише частково корелює з факторами СС-ризiku.

Лікувальні заходи щодо зниження АТ мають бути такими, як у загальній популяції хворих, переважно із застосуванням інгібіторів РААС та БКК. Під час терапії слід прагнути зменшити запалення, викликане коморбідними ревматичними хворобами, уникаючи високих доз нестероїдних протизапальних препаратів. Гіполіпідемічну терапію варто призначати відповідно до профілю СС-ризiku (за шкалою SCORE/ASCVD), враховуючи ефекти біологічних засобів (Agca et al., 2017; Ikdahl et al., 2019).

На додаток, варто зауважити, що поширеність АГ зростає серед пацієнтів із психічними розладами та, зокрема, депресією (Musselman et al., 1998; Patten et al., 2009). Відповідно до рекомендацій, психосоціальний стрес та основні психічні захворювання підвищують СС-ризик.

Лікування осіб з АГ і коморбідними станами відповідно до основних та оптимальних стандартів

1. Окрім контролю АТ, терапевтична стратегія має включати зміни способу життя, контроль маси тіла та ефективне лікування інших факторів ризику для зниження резидуального СС-ризiku (Williams et al., 2018)

2. Рівень ХС ЛПНЩ слід знижувати відповідно до профілю ризику (Williams et al., 2018; Mach et al., 2020):

- $>50\%$, та <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) при АГ і ССЗ, ХХН, ЦД або без ССЗ та високого ризику
 - $>50\%$, та <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) у пацієнтів із високим ризиком
 - <115 мг/дл (3 ммоль/л) у хворих із помірним ризиком
3. Слід знизити вміст глюкози в сироватці натще <126 мг/дл (7 ммоль/л) або глікованого гемоглобіну $<7\%$ (53 ммоль/моль) (Williams et al., 2018)

4. Слід підтримувати рівень сечової кислоти $<6,5$ мг/дл (0,387 ммоль/л), у пацієнтів із подагрою – нижчий за 6 мг/дл (0,357 ммоль/л) (Borghini et al., 2015)

5. У хворих на ССЗ доцільно розглянути антитромбоцитарну терапію (лише як вторинну профілактику) (Arnett et al., 2019)

Депресія пов'язана зі збільшенням СС-захворюваності та смертності, що свідчить про важливість контролю АТ.

Стратегія зниження АТ повинна бути такою, як у загальній популяції хворих, переважно з використанням інгібіторів РААС та діуретиків із меншою частотою фармакологічної взаємодії з антидепресантами. БКК та α -блокатори слід застосовувати обережно у пацієнтів з ортостатичною гіпотензією. Загалом важливо враховувати ризик взаємодій лікарських засобів, порушення на електрокардіограмі та зміни постурального АТ. Бета-блокатори (не метопролол) варто призначати за наявності тахікардії, пов'язаної з лікуванням (антидепресантами, антипсихотиками) (Siwek et al., 2020). На додачу, необхідно контролювати додаткові фактори ризику відповідно до профілю СС-ризiku (за шкалою SCORE/ASCVD).

Ведення пацієнтів із резистентною АГ

Резистентна АГ визначається як офісний АТ $>140/90$ мм рт. ст. у положенні сидячи в пацієнта, який отримував три або більше антигіпертензивні препарати в оптимальних (або максимально переносимих) дозах, включно з діуретиком. При цьому потрібно виключити псевдорезистентність, що може асоціюватися з поганою методикою вимірювання АТ, ефектом білого халату, низьким комплаєнсом. Також вона нерідко корелює з некоректним вибором антигіпертензивної терапії. Крім того, слід виключити АГ, викликану ліками / психоактивними речовинами (ПАР), і вторинну АГ (Wei et al., 2018).

Резистентна форма становить близько 10% захворюваності на АГ, підвищуючи ризик розвитку ІХС, хронічної СН, інсульту, ниркової недостатності на термінальній стадії та смертності за будь-яких причин (Vongpatanasin, 2014; Ayala et al., 2013). Приблизно 50% пацієнтів із діагнозом резистентної АГ насправді мають псевдорезистентність (Bhatt et al., 2016; de Jager et al., 2018; Nazarzadeh et al., 2019).

Рекомендації відповідно до основних стандартів лікування

1. Якщо пацієнти, які отримували три або більше антигіпертензивні препарати в оптимальних (або максимально переносимих) дозах, включно з діуретиком, мають офісний АТ $>140/90$ мм рт. ст. у положенні сидячи, спочатку слід виключити причини псевдорезистентності та підвищення АТ, зумовленого ліками/ПАР.

2. За потреби доцільно обстежити хворих на наявність вторинних причин розвитку резистентної АГ.

3. Варто оптимізувати поточну схему лікування, включно з модифікацією способу життя та діуретичної терапії: розглянути можливість застосування максимально переносимих доз препаратів, тіазидоподібних, а не тіазидних діуретиків, та початок приймання петльових діуретиків при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² або перевантаженні об'ємом (Rossignol et al., 2015).

4. Необхідно додати спіронолактон у низькій дозі як лікування четвертої лінії пацієнтам із рівнем сироваткового калію $<4,5$ ммоль/л та рШКФ >45 мл/хв/1,73 м² для досягнення цільових показників АТ (Williams et al., 2015, 2018; NICE, 2019). Якщо спіронолактон протипоказаний або не переноситься, альтернативним варіантом можуть бути амilorид, доксазозин, еплеренон, клонідин, β -блокатори або будь-який інший доступний клас антигіпертензивних засобів, який ще не використовувався (Sinnott et al., 2017; Krieger et al., 2018; Brown et al., 2016; Manolis et al., 2019).

Рекомендації відповідно до оптимальних стандартів лікування

Лікування резистентної АГ повинні проводити клініцисти із достатнім досвідом у спеціалізованих медичних центрах. При цьому мають бути доступні відповідні ресурси, необхідні для діагностики та терапії цього стану (Denker et al., 2013).

ТЕРАПІЯ ОСІБ ІЗ ВТОРИННОЮ АГ

Специфічне захворювання чи стан можуть стати причиною розвитку вторинної (симптоматичної) АГ у 5-10% хворих на АГ. Рання діагностика вторинної АГ та ініціювання відповідної терапії дозволяють вилікувати АГ, покращити контроль АГ чи зменшити кількість призначених антигіпертензивних препаратів. Найпоширенішими типами вторинної АГ у дорослих є ниркова паренхіматозна, реноваскулярна АГ, первинний альдостеронізм, хронічне апное уві сні, а також АГ, індукована ліками/ПАР, тощо (Funder et al., 2016; Gornik et al., 2019; Rimoldi et al., 2014; Borgel et al., 2010).

Рекомендації відповідно до основних стандартів лікування

- Необхідно провести обстеження пацієнтів щодо наявності вторинної АГ у таких групах:
 - у пацієнтів із ранньою АГ (віком <30 років), зокрема, за відсутності факторів ризику АГ, як-от ожиріння, метаболічний синдром, сімейний анамнез тощо;
 - у хворих на резистентну АГ;
 - в осіб із раптовим погіршенням контролю АГ;
 - за екстрених/невідкладних станів (гіпертонічний криз);
 - у пацієнтів із високою імовірністю розвитку вторинної АГ на основі переконливих клінічних доказів.
- У пацієнтів із резистентною формою перед обстеженням із приводу вторинної АГ зазвичай слід виключити наявність псевдорезистентної та індукованої ліками/ПАР АГ.
- Базовий скринінг на вторинну АГ повинен включати ретельну оцінку анамнезу, фізикальне обстеження, основний біохімічний аналіз крові (зокрема рівня натрію, калію, рШКФ, тиреотропного гормону) та аналіз сечі за допомогою тесту-смужки.

Рекомендації відповідно до оптимальних стандартів лікування

- Подальші методи оцінки пацієнтів із приводу вторинної АГ (додаткові біохімічні аналізи / візуалізація тощо) слід ретельно вибирати на основі анамнезу хворих, даних фізикального обстеження та основних клінічних досліджень.
- У разі підозри на наявність вторинної АГ, необхідно розглянути направлення пацієнта на подальше обстеження та лікування до спеціалізованого центру з відповідними фахівцями та медичними ресурсами.

АГ У ВАГІТНИХ

Ризики для матері під час вагітності включають відшарування плаценти, інсульт, поліорганну недостатність (печінки, нирок), дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. До ризиків для плода відносять затримку внутрішньоутробного розвитку, передчасні пологи, внутрішньоутробну смерть. АГ при вагітності включає такі стани, як раніше наявна АГ, гестаційна АГ, раніше наявна + гестаційна АГ із протеїнурією, прееклампсія, еклампсія, HELLP-синдром (гемоліз, підвищення печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів) (Regitz-Zagrosek et al., 2018; Lowe et al., 2015; Rolnik et al., 2017; Abalos et al., 2014).

Обстеження у вагітних із приводу АГ відповідно до основних стандартів надання медичної допомоги передбачає проведення аналізу сечі, загального аналізу крові, визначення гематокриту, рівня сироваткового креатиніну, сечової кислоти та тесту на ферменти печінки. Також необхідний аналіз на протеїнурію на ранніх строках та у другій половині вагітності. Терапевтична оцінка щодо наявності АГ у вагітних відповідно до оптимальних стандартів надання медичної допомоги включає ультразвукове дослідження нирок і наднирників, аналіз на вільну форму метанефринів плазми (якщо є клінічні ознаки феохромоцитом), доплерографію маткових артерій.

Фармакотерапія

Медикаментозне лікування за легкої форми АГ у вагітних призначають при стійкому АТ $>150/95$ мм рт. ст., у разі гестаційної АГ, раніше наявної та супутньої гестаційної АГ – при стійкому АТ $>140/90$ мм рт. ст., а також за ураження органів-мішеней, опосередкованого АГ (НМОД), на будь-якому етапі вагітності. Терапія першої лінії включає метилдопу, β -блокатори (лабеталол) та дигідропіридинові похідні блокатори кальцієвих каналів (ДП-БМК) (некапсульний ніфедипін, нікардипін).

Протипоказані блокатори РААС (іАПФ, БРА, прямі інгібітори реніну) через несприятливі наслідки для плода та новонародженого. У вагітних із тяжкою формою АГ, у разі систолічного та/або діастолічного АТ >170 і >110 мм рт. ст. показано негайну госпіталізацію, лабеталол внутрішньовенно (альтернатива – нікардипін, есмолол, гідралазин, урапідил), метилдопу перорально або некапсульний ніфедипін, нікардипін. При гіпертонічному кризі для запобігання еклампсії слід додати магній, за набряку легенів потрібна внутрішньовенна інфузія нітрогліцерину. Варто уникати застосування нітропрусиду натрію через небезпеку отруєння плода ціанідом при тривалому лікуванні.

Якщо після пологів АГ зберігається, доцільно призначити будь-який із зазначених препаратів, крім метилдопи (для уникнення післяпологової депресії). Рекомендації відповідно до основних та оптимальних стандартів надання допомоги включають модифікацію способу життя та щорічне контрольне обстеження (АТ, метаболічні фактори).

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНИМ КРИЗОМ

Гіпертонічний криз – це суттєве підвищення рівня АТ, що супроводжується гострим НМОД. До можливих органів-мішеней належать сітківка, мозок, серце, великі артерії та нирки (van den Born et al., 2019). Клінічні прояви гіпертонічного кризу включають злов'язну АГ, гіпертензивну енцефалопатію, тромботичну мікроангіопатію. Крім того, можуть спостерігатися виразне підвищення АТ, пов'язане з крововиливом у мозок, гострий інсульт, гострий коронарний синдром, кардіогенний набряк легенів, аневризма / розшарування аорти та тяжка прееклампсія, еклампсія. Слід зазначити, що пацієнти зі значно підвищеним АТ без гострого НМОД не вважаються такими, що мають гіпертонічний криз, і зазвичай їм можливо призначати пероральну антигіпертензивну терапію (van den Born et al., 2006).

Гіпертонічний криз потребує швидкого діагностичного обстеження та негайного зниження АТ, щоб уникнути прогресивної органної недостатності. Зазвичай необхідна внутрішньовенна терапія. Вибір антигіпертензивного лікування переважно визначається типом ураження органів.

Невідкладна терапія та особливі клінічні ситуації

Основна мета у пацієнтів із гіпертонічним кризом полягає у контрольованому зниженні АТ до безпечніших рівнів для запобігання або обмеження подальшого гіпертонічного ураження, уникаючи гіпотензії та супутніх ускладнень. На жаль, бракує даних рандомізованих контрольованих випробувань для надання чітких рекомендацій щодо цільових показників АТ та періоду, протягом якого вони мають бути досягнуті. Часові межі та величина зниження АТ значною мірою залежать від клінічного контексту. Наприклад, гострий набряк легенів та розшарування аорти потребують швидкого зниження АТ, тоді як значення, що не перевищують $220/120$ мм рт. ст., зазвичай коригуються при гострому ішемічному інсульті протягом певного часу.

Доступність лікарських засобів та досвід застосування окремих препаратів, імовірно, впливатимуть на вибір лікування. Лабеталол і нікардипін переважно безпечні при усіх типах гіпертонічного кризу. Нітрогліцерин та нітропрусид особливо ефективні при гіпертонічному кризі із ураженням серця та аорти.

Якщо є підозра, що інтоксикація симпатоміметиками або ПАР являє собою причину появи гіпертонічного кризу (симпатична гіперреактивність), слід розглянути застосування бензодіазепінів до початку специфічного антигіпертензивного лікування. Фентоламін і клоїдин можуть виявитися корисними, якщо потрібна додаткова терапія для зниження АТ. Нікардипін і нітропрусид є альтернативними засобами. У разі розвитку феохромоцитоми варто призначити фентоламін. Бета-блокатори застосовують лише після α -блокаторів, щоб уникнути посилення АГ. Урапідил і нітропрусид – додаткові прийнятні варіанти.

Подальше спостереження

Пацієнти, які перенесли гіпертонічний криз, мають підвищений ризик розвитку кардіоваскулярної та ниркової патології (Amraoui et al., 2014; Gonzalez et al., 2010). Обов'язковими є ретельне обстеження щодо можливих причин та оцінка HMOD для запобігання повторним проявам гіпертонічного кризу. Крім того, коригування та спрощення антигіпертензивної терапії в поєднанні з порадами щодо зміни способу життя допоможе покращити комплаєнс та довготривалий контроль АТ. Також рекомендоване регулярне й часте спостереження (щомісяця) до досягнення цільового АТ та, в ідеалі, регресу HMOD.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ahajournals.org



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

[illegible]

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

Як діагностувати серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду: алгоритм HFA-PEFF

У загальній популяції осіб віком від 60 років 4,9% мають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), що в масштабах Європи становить кілька мільйонів хворих. Поширеність очікувано зростатиме у зв'язку зі збільшенням тривалості життя, пандемією ожиріння та цукрового діабету. СНзбФВ вже сьогодні становить більш ніж половину всіх випадків госпіталізацій внаслідок СН. Асоціація серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) розробила оновлений комплексний діагностичний алгоритм HFA-PEFF для пацієнтів із підозрою на СНзбФВ. Представляємо до вашої уваги ключові положення цього покровоного протоколу.

HFA ESC 2007 р. опублікувала консенсус із діагностики діастолічної СН. З того часу термінологія змінилася спочатку на «СН із нормальною фракцією викиду», а згодом було введено нове поняття «СН зі збереженою фракцією викиду». Для СНзбФВ експертна група запропонувала одну систему бального оцінювання, а також додаткові діагностичні критерії, проте вони відрізнялися за ехокардіографічними (ЕхоКГ) пороговими показниками, визнанням ролі коморбідних станів, біомаркерів, даними інвазивного дослідження гемодинаміки та стресових тестів. Окрім того, останніми роками значно розширилися знання патофізіології СНзбФВ та були запроваджені нові діагностичні методи. Цю інформацію було враховано при розробці нового комплексного діагностичного алгоритму HFA-PEFF для пацієнтів із підозрою на СНзбФВ (рис. 1, 2).

До пацієнтів, які, ймовірно, мають СНзбФВ, слід віднести осіб похилого віку, частіше жінок, із множинними супутніми захворюваннями та станами, зі збереженою ФВ лівого шлуночка (ЛШ) за даними стандартної ЕхоКГ та інших простих методів обстеження, що вказують на наявність СН. Так, про це можуть свідчити підвищений рівень натрійуретичних пептидів (НУП) або розвиток фібриляції передсердь (ФП).

Крок 1 (Р) алгоритму спрямований на виявлення вищезазначених типових ознак СНзбФВ, виключення або підтвердження інших специфічних причин симптомів, що нагадують СН. Альтернативними причинами симптомів можуть бути ішемічна хвороба серця, патологія клапанів, легеневі захворювання, анемія. Якщо результати даного етапу позитивні, слід перейти до наступного – Е, що включає деталізовану ЕхоКГ, визначення рівня НУП (якщо не було виконано на першому кроці), а також підсумкове оцінювання імовірності СНзбФВ у балах.

До кроку 2 (F1) слід перейти, якщо результати попереднього (Е) сумнівні. Залежно від можливостей закладу і стану пацієнта, можуть бути застосовані інвазивні чи неінвазивні стресові тести. Завершальний крок F2 – це спроба визначити етіологію ураження міокарда, якщо клінічний діагноз СНзбФВ вже встановлено на попередніх кроках.

КРОК 1: ПРЕТЕСТОВЕ ОЦІНЮВАННЯ

Крок 1 (Р) є обов'язковим для кожного пацієнта з симптомами та/або ознаками, що нагадують СН. Він включає деталізоване збирання анамнезу, виконання електрокардіограми (ЕКГ), аналізів крові, стандартної ЕхоКГ із метою виключення інших причин симптомів.

Це, наприклад, СН зі зниженою ФВ або патології клапанів серця, а також виявлення ішемії міокарда, аритмій, анемії або захворювань легень (рис. 2).

Симптоми та ознаки

Необхідно зазначити, що задишка під час навантажень – клас II або III за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) – являє собою високочутливий маркер діагнозу СН. Однак даний показник має помірну специфічність (близько 50%) стосовно кардіальних причин симптомів. Ортопное – це досить специфічна ознака, хоча відрізняється незначною чутливістю. Особи із СНзбФВ часто скаржаться на знижені працездатність та виснаженість, які не відповідають серцевим порушенням, що визначаються у стані спокою. У пацієнтів похилого віку, з надмірною вагою та детренованістю зменшена здатність до навантажень, задишка при напруженні та периферичні набряки також можуть мати несерцеві причини.

Електрокардіографія

Пацієнти можуть мати ЕКГ-ознаки гіпертрофії ЛШ, такі як індекс Соколова – Лайона $\geq 3,5$ мВ; порушення реполяризації та/або збільшення лівого передсердя (ЛП). Проте патогномонічних ознак СНзбФВ не існує, тож ЕКГ має низьку діагностичну цінність щодо цього діагнозу. Важливою знахідкою на ЕКГ може стати ФП, причиною якої часто буває СНзбФВ.

Лабораторні аналізи

Рекомендовано призначати наступні тестування: загальний аналіз крові; рівень натрію, калію, сечовини та креатиніну (з обчисленням швидкості клубочкової фільтрації); печінкові проби, HbA_{1c} (метаболічний синдром та цукровий діабет 2-го типу є поширеними коморбідностями); тиреотропний гормон; феритин та насичення трансферину для виключення анемії. Анемія, пов'язана із СНзбФВ, посилює симптоми та знижує толерантність до навантажень.

Алгоритм HFA-PEFF для діагностики СНзбФВ		
P	Початкове обмеження Крок 1 (P): претестове оцінювання	• симптоми та/або ознаки СН • супутні стани / фактори ризику • ЕКГ • стандартна ЕхоКГ • НУП • ергометрія / тест 6-хвилинної ходьби або серцево-легеневі проби з навантаженням
E	Діагностичне обмеження Крок 2 (E): бальна оцінка наявності СНзбФВ на підставі ЕхоКГ та НУП	• розширена ЕхоКГ • НУП (якщо не визначалися на кроці 1)
F1	Розширене обмеження Крок 3 (F1): функціональні проби у разі невизначеності в діагнозі	• проба на діастолічний стрес: ЕхоКГ із навантаженням • інвазивні вимірювання показників гемодинаміки
F2	Етіологічне обмеження Крок 4 (F2): пошук етіології	• магнітно-резонансне дослідження серця • серцева та позасерцева біопсія • скінтіграфія / КТ / ПЕТ • генетичне тестування • інші специфічні лабораторні тести

Рис. 1. Загальна концепція алгоритму HFA-PEFF

Примітки: ЕКГ – електрокардіографія, КТ – комп'ютерна томографія, ПЕТ – позитронно-емісійна томографія.

**Фактори ризику та інші клінічні ознаки,
які вказують на наявність СНзбФВ у симптомних пацієнтів**

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Вік ≥ 70 років • Надмірна вага / ожиріння • Метаболічний синдром / цукровий діабет • Фізична детренованість | <ul style="list-style-type: none"> • Артеріальна гіпертензія • Патологічні ознаки на ЕКГ (ФП тощо) • Підвищені рівні НУП:
NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, BNP ≥ 35 пг/мл |
|--|--|

Натрійуретичні пептиди

У численних дослідженнях в первинній практиці встановлено, що сироваткові рівні мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) <125 пг/мл (чи нг/л) або пептиду BNP <35 пг/мл з імовірністю 95-99% виключають наявність СН будь-якого типу. Головним тригером вивільнення НУП є високий кінцево-діастолічний тиск на стінки ЛШ, який обернено пропорційний до товщини стінки. Звідси зрозуміло, що предиктивна цінність НУП справджується здебільшого для СНзбФВ, за якої ЛШ дилатований. Проте низькі рівні НУП не обов'язково виключають наявність СНзбФВ, за якої гіпертрофія ЛШ компенсує стрес стінки.

Встановлено, що до 20% хворих з інвазивно підтвердженою СНзбФВ мають рівні НУП, нижчі за порогові значення. Це становить обмеження для діагностичного застосування НУП. Тому важливо підкреслити, що за новим алгоритмом розрахунку ймовірності СНзбФВ може бути діагностовано навіть у тих випадках, коли рівні НУП нижчі за межові показники.

Ехокардіографія

Стандартну ЕхоКГ слід виконувати у кожного пацієнта із задишкою при клінічній підозрі на СН, за виключенням випадків, коли всі ознаки, перераховані далі, відсутні або негативні. ЕхоКГ може виключити альтернативні причини задишки, такі як СНзбФВ, патологія клапанів, первинна легенева гіпертензія або перикардіальний випіт.

ФВ ЛШ слід виміряти (а не розрахувати), найкраще на дво-/тривимірних зображеннях. Значення $\geq 50\%$ відповідають збереженій ФВ незалежно від віку, статі та етнічної належності. Також слід визначити діаметри та об'єми ЛШ. Діагноз СНзбФВ імовірний, якщо ЛШ не дилатований, ФВ збережена, наявні концентричне ремоделювання або гіпертрофія ЛШ, а також збільшене ЛП. ЕхоКГ-ознаки у стані спокою, типові для фенотипу СНзбФВ, часто виявляються у асимптомних пацієнтів, які мають ризик прогресування до клінічно явної СНзбФВ. Варто зауважити, що наявність структурних уражень на ЕхоКГ підтримує діагноз СНзбФВ, але їхня відсутність не виключає такого діагнозу.

Проби з навантаженням

Співіснуючий стеноз епікардіальних коронарних артерій у пацієнтів із СНзбФВ може бути причиною смерті, тому його слід виявляти та лікувати. Коронарна мікроvasкулярна дисфункція є частиною патофізіології СНзбФВ, а отже, неінвазивні проби з навантаженням іноді дають хибно-позитивні результати.

Незважаючи на це, при підозрі на ІХС потрібно розглядати можливість застосування велоергометрії /тредміль-тесту, або методів із вищою чутливістю до ішемії, таких як добутамінова стресова проба з ЕхоКГ, серцевою магнітно-резонансною томографією (МРТ) чи скінтіграфією, або процедур з анатомічним доступом до коронарних артерій – комп'ютерно-томографічної (КТ) чи інвазивної ангіографії. Проби з навантаженням надають інформацію про здатність до виконання навантажень, відповідь артеріального тиску (що може бути гіпертензивною) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) на навантаження. Хронотропна неспроможність наявна у 33-77% пацієнтів із СНзбФВ і визначається як нездатність досягати 70-80% від очікуваної максимальної ЧСС.

Знижена здатність відновлювати ЧСС після навантажень має прогностичну цінність. Зменшена здатність до їхнього виконання – це пікове робоче навантаження $\leq 75\%$ від розрахункового значення для відповідного віку. У пацієнтів похилого віку з підозрою на СНЗбФВ відстань 6-хвилинної ходьби ≤ 300 м можна розглядати як недостатню, хоча слід брати до уваги, що на результати цього тесту можуть впливати несерцеві, а також серцево-легеневі стани. Якщо на першому кроці є підстави підозрювати наявність СНЗбФВ, підтвердити чи спростувати діагноз допомагають специфічніші обстеження наступного етапу.

КРОК 2: БАЛЬНА ОЦІНКА ЙМОВІРНОСТІ СНЗбФВ НА ПІДСТАВІ РОЗШИРЕНОЇ ЕХОКГ ТА ВИЗНАЧЕННЯ НУП

Не існує єдиного неінвазивного діагностичного критерію СНЗбФВ, тому рекомендовано оцінювати вірогідність діагнозу на підставі комбінованих показників ЕхоКГ та НУП. Деякі з них визначають під час попереднього кроку.

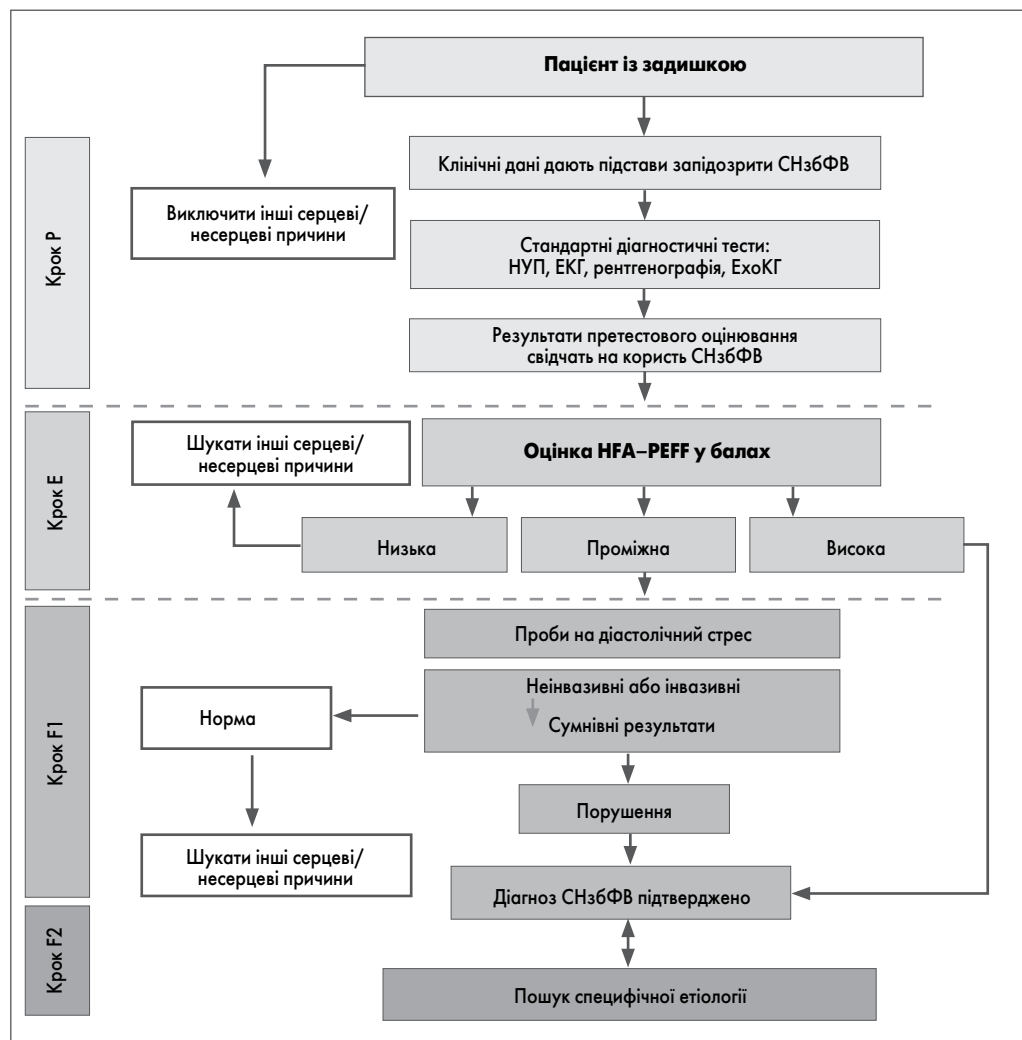


Рис. 2. Алгоритм HFA-PEFF для підтвердження або спростування діагнозу СНЗбФВ

ЕхоКГ-показники функції та морфології

На кроці 1 автори документа рекомендують проведення стандартної ЕхоКГ із вимірюванням принаймні ФВ та діаметра ЛШ. На кроці 2 ЕхоКГ має бути більш деталізованою. Проте всі зазначені далі показники можуть бути визначені у межах однієї процедури.

Максимальна швидкість ранньодіастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана в септальній та латеральній частинах (e'):

- великий критерій для осіб <75 років – септальна e' <7 см/с або латеральна e' <10 см/с;
- великий критерій для осіб ≥75 років – септальна e' <5 см/с або латеральна e' <7 см/с.

Коментар. Показник e' визначається, головним чином, релаксацією ЛШ. Він відображає збільшення позовжнього розміру ЛШ і залежить від переднавантаження. Швидкість позовжнього руху e' зменшується з віком; нормативні значення для осіб похилого віку нижчі за ті, які 2007 р. містив консенсус HFA. До розрахунку HFA-PEFF включений критерій e' з огляду на вік. Його слід вимірювати відповідно до рекомендацій Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI), що були опубліковані 2016 р.

Середнє відношення E/e' в септальній та латеральній частинах:

- великий критерій – середнє відношення E/e' ≥15;
- малий критерій – середнє відношення E/e' 9-14.

Коментар. Відношення максимальної швидкості ранньодіастолічного потоку на мітральному клапані (E), виміряної методом пульсового Доплера між верхівками мітральних ступок, до максимальної швидкості ранньодіастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана в септальній та латеральній частинах (e'), виміряної методом пульсового тканинного Доплера, відображає середнє значення тиску заклинювання у легеневих капілярах – mPCWP. Мітральний індекс E/e' корелює з жорсткістю ЛШ та фіброзом і меншою мірою залежить від віку, ніж e'. Також він має діагностичну цінність під час навантажень. На індекс E/e' меншою мірою впливають зміни об'єму, але він залежить від виразності гіпертрофії ЛШ.

Максимальна швидкість потоку регургітації на трикутковому клапані (TR) або систолічний тиск у легеневій артерії (PASP):

- великий критерій – TR >2,8 м/с;
- великий критерій – PASP >35 мм рт. ст.

Коментар. PASP обчислюється за модифікованим рівнянням Бернуллі як максимальна швидкість TR, помножена на 4, плюс розрахункове значення тиску в правому передсерді. Підвищений PASP та знижена функція правого шлуночка – важливі предиктори смертності при СНЗбФВ. Навіть помірне підвищення PASP може призводити до поглиблення дисфункції шлуночків, оскільки зміщення міжшлуночкової перетинки ліворуч перешкоджає наповненню ЛШ. PASP >35 мм рт. ст. відрізняє хворих на СНЗбФВ від таких з артеріальною гіпертензією. Максимальна швидкість TR >2,8 м/с свідчить про підвищений PASP і слугує непрямим маркером діастолічної дисфункції ЛШ.

Глобальний позовжній стрейн (GLS) ЛШ у систолу: малий критерій – GLS <16%.

Коментар. Міокардіальний стрейн (від англ. strain – напруження, розтягнення, деформація) – це зміни довжини волокон міокарда при переході зі стану релаксації до скорочення, що виражаються у відсотках. Систолічний GLS ЛШ не залежить від кута вимірювання, як при застосуванні методики тканинної доплерометрії. Глобальний стрейн визначається за допомогою методу спекл-трекінг ЕхоКГ як середнє значення систолічних стрейнів усіх сегментів ЛШ в апікальних чотири-/двокамерній та позовжньо-осьовій позиціях. Знижений позовжній систолічний та ранньодіастолічний стрейни ЛШ виявляти за наявності СНЗбФВ. Знижений GLS є предиктором госпіталізацій із приводу СН, серцево-судинної смерті або зупинки серця. Він корелює з інвазивними вимірюваннями жорсткості ЛШ та рівнями НУП.

Індекс об'єму лівого передсердя (LAVI):

- великий критерій для пацієнтів із синусовим ритмом – LAVI >34 мл/м²;
- великий критерій для осіб із ФП – LAVI >40 мл/м²;
- малий критерій для пацієнтів із синусовим ритмом – LAVI 29-34 мл/м²;
- малий критерій для хворих на ФП – LAVI 34-40 мл/м².

Коментар. Максимальний об'єм ЛП, виміряний у кінці систоли на дво-/тривимірних зображеннях та віднесений до площі поверхні тіла (LAVI), є непрямим показником тиску наповнення ЛШ. Він точніше відображає хронічне ремоделювання ЛП, ніж площа ЛП чи його діаметр та корелює з іншими ЕхоКГ-показниками діастолічної функції ЛШ. Значення LAVI від 29 до 34 мл/м² запропоноване як малий критерій, оскільки це відповідає верхній межі норми для здорових осіб. У пацієнтів без ФП та патології клапанів серця LAVI >34 мл/м² є незалежним предиктором смерті, розвитку СН, ФП та ішемічного інсульту. У пацієнтів із СНзбФВ та постійною формою ФП LAVI на 35% збільшений порівняно з такими із СНзбФВ та синусовим ритмом. В осіб із постійною формою ФП може бути наявний високий LAVI, навіть якщо вони не мають діастолічної дисфункції ЛШ. Тому для пацієнтів із синусовим ритмом та ФП рекомендовані окремі порогові значення LAVI.

Індекс маси лівого шлуночка (LVMI) та відносна товщина його стінки (RWT):

- великий критерій: LVMI ≥149 г/м² у чоловіків, LVMI ≥122 г/м² у жінок, або RWT >0,42;
- малий критерій: LVMI ≥115 г/м² у чоловіків, LVMI ≥95 г/м² у жінок, або RWT >0,42, або кінцево-діастолічна товщина стінки ЛШ ≥12 мм.

Коментар. Потовщення стінки ЛШ у діастолу при недилатованому серці вказує на його гіпертрофію. Спочатку вона розвивається у базальних сегментах міжшлуночкової перетинки, потовщення якої в цьому місці ≥12 мм часто зустрічається серед осіб похилого віку. Наявність ізольованої гіпертрофії перетинки недостатня для заключення про глобальне ремоделювання ЛШ або його гіпертрофію. Для оцінки геометрії ЛШ зазвичай використовують показник RWT, що обчислюється як товщина задньої стінки ЛШ, помножена на 2 і поділена на кінцево-діастолічний внутрішній діаметр ЛШ (LVPW 2 / LVIDD). Також застосовують LVMI, нормалізований за площею поверхні тіла або зростом.

Описано чотири можливі патерни:

1. Норма (LVMI в межах норми, RWT ≤0,42).
2. Концентричне ремоделювання (LVMI в межах норми, RWT >0,42).
3. Концентрична гіпертрофія (підвищений LVMI, RWT >0,42).
4. Ексцентрична гіпертрофія (підвищений LVMI, RWT ≤0,42).

У пацієнтів із СНзбФВ можна виявити як концентричну гіпертрофію ЛШ, так і концентричне ремоделювання. Відсутність гіпертрофії ЛШ за даними ЕхоКГ не виключає наявності СНзбФВ.

Натрійуретичні пептиди:

- великий критерій для пацієнтів із синусовим ритмом – NT-proBNP >220 пг/мл або BNP >80 пг/мл;
- великий критерій для хворих на ФП – NT-proBNP >660 пг/мл або BNP >240 пг/мл;
- малий критерій для осіб із синусовим ритмом – NT-proBNP 125-220 пг/мл або BNP 35-80 пг/мл;
- малий критерій для пацієнтів із ФП – NT-proBNP 375-660 пг/мл або BNP 105-240 пг/мл.

Коментар. На кроці 1 рекомендований єдиний пороговий критерій НУП для забезпечення максимальної чутливості щодо виявлення серцевої патології. На кроці 2 з метою збільшення специфічності великим критерієм СН слугують вищі граничні значення НУП. Окрім того, межові показники НУП вказано для двох груп – пацієнтів із синусовим ритмом або ФП. Рівні НУП завжди слід оцінювати у клінічному контексті. Точні порогові значення для діагностики СНзбФВ в осіб із синусовим ритмом та ФП не встановлені.

Проте відомо, що середні рівні НУП у хворих на ФП втричі вищі, ніж у таких із синусовим ритмом. У симптомних пацієнтів із СНзбФВ та ФП показники НУП ще вищі.

Обчислення та інтерпретація балів HFA–PEFF

Бальна система оцінювання має функціональний, морфологічний та біомаркерний домени. У кожному з доменів великому критерію присвоюється 2 бали, малому – 1 бал (рис. 3). Окремі домени можуть надати максимально 2 бали, якщо кожен із великих критеріїв є позитивним, або 1 бал, якщо негативними є великі, але виконуються всі малі критерії. Якщо в одному домені позитивні кілька великих критеріїв, йому також присвоюється 2 бали. Якщо позитивними є декілька малих критеріїв, домен набирає 1 бал. Великі й малі критерії не додаються в межах одного домену. Бали плюуються, лише якщо належать до різних доменів. Наприклад, два великі ($E/e' > 15$ та $TR > 2,8$ м/с) та один малий критерій ($GLS < 16$) у функціональному домені дають загальну оцінку домену 2 бали.

Сукупний показник HFA–PEFF становитиме 5 балів, якщо принаймні ще один малий (приріом, $LAVI < 34$ мл/м²; потовщення стінки ЛШ > 12 мм) та один великий критерій (наприклад, BNP у пацієнта з синусовим ритмом > 80 пг/мл) будуть наявні в морфологічному та біомаркерному доменах відповідно.

Важливо зазначити, що для діагностики СНзбФВ не обов'язково мати всі параметри з кожного домену (що є типовою ситуацією на практиці). Систему HFA–PEFF можна застосовувати навіть за відсутності результатів деяких досліджень, що збільшує її практичну цінність.

Загальна оцінка ≥ 5 балів свідчить на користь діагнозу СНзбФВ, тоді як показник ≤ 1 означає дуже низьку ймовірність СНзбФВ і вказує на необхідність продовження діагностичного пошуку для встановлення альтернативних причин симптомів. Пацієнти із проміжними оцінками (2-4 бали) потребують поглибленого обстеження (крок 3, рис. 4).

КРОК 3: ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПРОБИ

На кроці 3 (F1) підтвердженням того, що симптоми СН зумовлені патологією серця, можуть бути порушення гемодинаміки, зокрема зменшені ударний об'єм та серцевий викид, підвищений тиск наповнення ЛШ, які виявляються як у стані спокою, так і під час навантажень. У типового пацієнта похилого віку із множинними супутніми станами наявність ізольованих структурних та/або функціональних аномалій серця у спокої не завжди дозволяє підтвердити або виключити діагноз СНзбФВ. Якщо при інвазивному дослідженні у стані спокою виявлено високий тиск наповнення ЛШ (кінцево-діастолічний тиск – $LVEDP \geq 16$ мм рт. ст., $PCWP \geq 16$ мм рт. ст.), діагноз можна вважати підтвердженим. В інших випадках рекомендовано оцінити ці параметри під час навантаження – неінвазивно, методом стрес-ЕхоКГ або інвазивного вимірювання гемодинаміки з використанням критеріїв, вказаних на рисунках 2, 4.

ЕхоКГ під навантаженням: тест на діастолічний стрес

У багатьох пацієнтів із СНзбФВ симптоми з'являються під час навантаження і переважно зумовлені зростанням тиску наповнення ЛШ, що необхідно для підтримки адекватного наповнення шлуночка і ударного об'єму. Тому вимірювання ЕхоКГ-показників під навантаженням може виявити масковану діастолічну і систолічну дисфункцію ЛШ. Зазвичай визначають відношення E/e' та максимальну швидкість TR , які вказують на підвищення $mPCWP$ та $PASP$ відповідно.

В ідеалі слід проводити велосипедний тест у положенні напівлежачи з візуалізацією безпосередньо під час навантаження або ж тест на тредмілі / велоергометрі у вертикальній позиції з візуалізацією під час або одразу після максимального навантаження, але універсальних адаптованих протоколів не існує. EACVI та Американське товариство ехокардіографії (ASE) рекомендують покроковий протокол: початок із 25 Вт при 60 уд./хв, потім підвищення

навантаження на 25 Вт з інтервалом 3 хв до досягнення максимального розрахункового робочого навантаження та/або максимальної ЧСС (220 – вік у роках) або ж появи обмежувальних симптомів. Для пацієнтів, які не можуть його виконати, запропонований протокол на велоергометрі у положенні напівлежачи із поступовим збільшенням навантаження: починаючи з 15 Вт при 60 уд./хв, із кроком збільшення на 5 Вт щохвилини, до субмаксимальної цільової ЧСС 100-110 уд./хв або появи обмежувальних симптомів.

	Функціональні	Морфологічні	Біомаркери (синусовий ритм)	Біомаркери (ФП)
Великі	септальна e' <7 см/с або латеральна e' <10 см/с або середнє E/e' ≥ 15 або швидкість TR >2,8 м/с (PASP >35 мм рт. ст.)	LAVI >34 мл/м ² або LVMI $\geq 149/122$ г/м ² (чол./жін.) та RWT >0,42	NT-proBNP >220 пг/мл або BNP >80 пг/мл	NT-proBNP >660 пг/мл або BNP >240 пг/мл
Малі	середнє E/e' 9-14 або GLS <16%	LAVI 29-34 мл/м ² або LVMI >115/95 г/м ² (чол./жін.) або RWT >0,42 або товщина стінки ЛШ ≥ 12 мм	NT-proBNP 125-220 пг/мл або BNP 35-80 пг/мл	NT-proBNP 365-660 пг/мл або BNP 105-240 пг/мл
Великі критерії: 2 бали		≥ 5 балів: діагноз СНзбФВ підтверджено		
Малі критерії: 1 бал		2-4 бали: показано проби на діастолічний стрес або інвазивні проби гемодинаміки		

Рис. 3. Крок 2 (Е): оцінка вірогідності діагнозу СНзбФВ у балах за результатами розширеної ЕхоКГ та визначення НУП

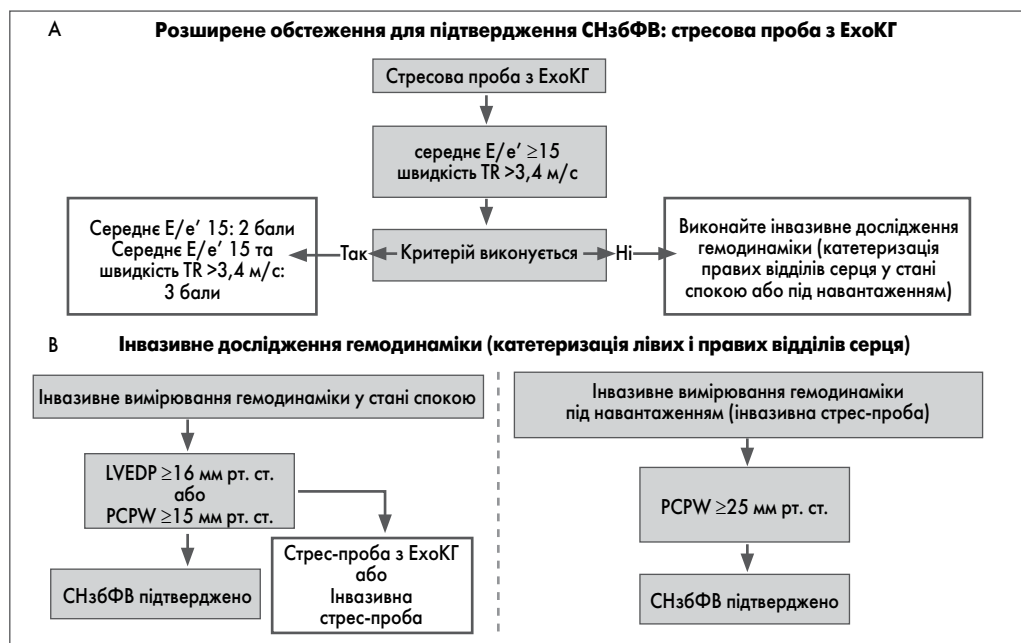


Рис. 4. Крок 3 (Ф): підтвердження СНзбФВ за допомогою функціональних проб у випадках діагностичної невизначеності

Збільшення лише швидкості потоку регургітації на тристулковому клапані (TR) не підтверджує діагнозу СНзбФВ, оскільки може бути зумовлене нормальною гіпердинамічною відповіддю на навантаження (через підвищення легеневого кровотоку) за відсутності діастолічної дисфункції ЛШ. Середнє співвідношення E/e' під навантаженням ≥ 15 додає 2 бали до загальної оцінки HFA-PEFF. Співвідношення $E/e' \geq 15$ при максимальній швидкості TR $> 3,4$ м/с додає 3 бали до попереднього аналізу на кроці 2. Якщо підсумкова оцінка за результатами кроків 2 та 3 становить ≥ 5 балів, діагноз СНзбФВ слід вважати підтвердженим.

На кроці 4 (F2) більшість випадків СНзбФВ пов'язані з поширеними факторами ризику і коморбідними станами, але специфічну етіологію завжди слід мати на увазі. Автори даного документа постулюють, що виявлення специфічних причин СНзбФВ може допомогти у виборі засобів цілеспрямованої терапії. Специфічні хвороби серцевого м'яза, що можуть проявитися фенотипом СНзбФВ, включають гіпертрофічні кардіоміопатії, міокардити та хронічну запальну кардіоміопатію, автоімунні захворювання, неінфільтративні та інфільтративні кардіоміопатії, ідіопатичний або набутий ендоміокардіальний фіброз, хвороби накопичення та інші генетичні розлади, зокрема ранні стадії кардіоміопатій, асоційованих із м'язовою дистрофією. Також слід підозрювати токсичний вплив ліків або важких металів, вплив радіації та метаболічні причини, пов'язані з гормональними чи нутритивними розладами. Тригерний чинник може подіяти задовго до появи симптомів. Наприклад, радіаційно-індукована СНзбФВ розвивається через 10-15 років, навіть якщо пацієнт отримав низьку дозу опромінення на серце 3,3 Гр.

Етіологічний пошук може включати стандартні стрес-тести з навантаженням, які здатні виявити ішемію міокарда, аномальну відповідь АТ на навантаження, хронотропну неспроможність, надшлуночкові та шлуночкові аритмії. Ці знахідки можуть бути негайно трансльовані у стратегії ведення пацієнта: підбір антиішемічної терапії, покращення контролю артеріального тиску, відміну препаратів із брадикардитичним ефектом (наприклад, β -блокатора, що був призначений раніше для лікування артеріальної гіпертензії), терапію порушень ритму, асоційованих із навантаженням.

Складнішими методами етіологічної діагностики є магнітно-резонансна томографія серця, що найточніше визначає об'єми й маси ЛШ і ЛП, рубці та ішемію міокарда, зумовлену патологією епікардіальних коронарних судин або мікрovasкулярною дисфункцією, а також стрессова перфузійна візуалізація для виявлення дифузних субендокардіальних дефектів. Регіональний та дифузний міокардіальний набряк (на T2-зображеннях) та інфільтрацію або фіброз кількісно оцінюють із використанням ефекту пізнього посилення сигналу при контрастуванні гадолінієм (LGE) або T1-картування. В окремих випадках для уточнення специфічної етіології можуть бути застосовані міокардіальна біопсія, сцинтиграфія з $(99m)Tc$ для виявлення амілоїдозу, позитронно-емісійна томографія, а також спеціалізовані генетичні та лабораторні тести. Слід зауважити, що автори алгоритму не мали наміру об'єднати під терміном «СНзбФВ» усі можливі причини клінічного синдрому СН із нормальною ФВ. Натомість вони наголошують, що важливо завжди розглядати ймовірність встановлення специфічної етіології, якщо підтверджено клінічний діагноз СНзбФВ. Неміокардіальні причини, які можуть імітувати симптоми СН (констриктивний перикардит, первинна патологія клапанів серця), не слід вважати складовими синдрому СНзбФВ.

Підготував **Сергій Романюк**

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті
www.escardio.org

Оновлення в лікуванні серцевої недостатності

Чинну настанову Європейського товариства кардіологів (ESC) із діагностики та лікування серцевої недостатності (СН) було опубліковано 2016 р., а перегляд планується не раніше 2021 р. Зважаючи на значні обсяги нової інформації, що з'явилася за цей проміжок часу, торік Асоціація ESC із серцевої недостатності (HFA) визнала необхідність узагальнити її в консенсусному документі. Експерти оцінили поповнення доказової бази для різних засобів лікування СН, надали рекомендації та практичні коментарі щодо їхнього впровадження.

ІНГІБІТОРИ НАТРІЙЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗИ 2-ГО ТИПУ

Консенсусні рекомендації

Згідно з рекомендаціями ESC (2016), призначення емпагліфозину слід розглядати в осіб із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу для попередження чи відтермінування виникнення СН або подовження життя хворих. У 2019 р. експерти визнали, що призначення канагліфозину та дапагліфозину також є доцільним у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають встановлене серцево-судинне захворювання (ССЗ) або високий СС-ризик, для профілактики або відстрочення розвитку СН та госпіталізації з приводу СН. На цьому етапі експерти не надали рекомендації щодо використання інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) у хворих на діагностовану СН.

Доказова база

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME емпагліфозин порівнювали із плацебо у хворих на ЦД 2-го типу та встановлене ССЗ. У пацієнтів, які отримували емпагліфозин, спостерігалось зменшення загальної смертності на 30%, кількості летальних випадків через СС-події – на 38% та госпіталізацій із приводу СН – на 35%. Подібні результати щодо скорочення частки госпіталізацій, асоційованих із СН, були отримані для двох інших представників класу ІНЗКТГ-2 – дапагліфозину в дослідженні DECLARE-TIMI 58 та канагліфозину в програмі CANVAS. За даними випробування DECLARE, терапія дапагліфозином на 17% знижувала ризик первинної комбінованої кінцевої точки, яка включала СС-смерть або госпіталізації з приводу СН: 4,9 проти 5,8%; відносний ризик (ВР) 0,83. Здатність дапагліфозину зменшувати ймовірність госпіталізацій через СН (на 27%; ВР 0,73; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,61-0,88) було продемонстровано в широкій популяції пацієнтів із ЦД 2-го типу – як при первинній профілактиці за наявності множинних факторів ризику, так і серед хворих, які вже мали підтверджені атеросклеротичні ССЗ. Експерти дійшли висновку, що попередження госпіталізацій, пов'язаних із СН, в осіб із ЦД 2-го типу можливе завдяки клас-специфічній дії ІНЗКТГ-2.

Згодом були опубліковані результати субаналізу дослідження DECLARE-TIMI 58, які уточнили ефекти дапагліфозину в підгрупах пацієнтів із ЦД 2-го типу та діагнозом СН залежно від величини фракції викиду (ФВ). Терапія дапагліфозином зменшувала ризик СС-смерті та госпіталізацій через СН більшою мірою серед осіб зі зниженою ФВ (СНзНФВ), аніж зі збереженою ФВ. Серед хворих на СНзНФВ достовірно зменшувалася смертність від усіх причин.

Нещодавно у випробуванні CREDENCE, до якого були залучені пацієнти з високим СС-ризиком та хронічною хворобою нирок (ХХН) на стадії від легкої до помірної, канагліфозин знижував ризик госпіталізацій із приводу СН на 39% ($p < 0,001$) та СС-смертності – на 22% ($p = 0,05$). Усі хворі у згаданих дослідженнях мали ЦД 2-го типу, але СН на момент початку спостереження мали менш ніж 15%. Критерії включення і кінцеві точки відрізнялися. Нефропротекторну дію ІНЗКТГ-2 підтвердили дані випробувань EMPA-REG OUTCOME з емпагліфозином, DECLARE-TIMI 58 з дапагліфозином і CANVAS з канагліфозином.

Тривають клінічні дослідження ІНЗКТГ-2 у хворих на СН із/без ЦД 2-го типу, а також зі зниженою або збереженою ФВ ЛШ.

Практичні коментарі

Інгібітори НЗКТГ-2 вже використовують у лікуванні ЦД 2-го типу. Після початку терапії іНЗКТГ-2 розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у середньому погіршується на 3-5 мл/хв, але в довгостроковій перспективі темп її зниження уповільнюється. Необхідно підтвердити це спостереження на тлі СН.

Інгібітори НЗКТГ-2 можуть взаємодіяти з петльовими діуретиками. Тому іноді потрібна корекція дози діуретика та/або іНЗКТГ-2. У пацієнтів із гіповолемією або кетоацидозом ймовірно виникнення необхідності тимчасової відміни іНЗКТГ-2 та діуретика, а також введення рідин і натрію. Інфекції статевих органів на тлі лікування іНЗКТГ-2 можна попередити шляхом ретельнішої гігієни.

САКУБІТРИЛ/ВАЛСАРТАН**Консенсусні рекомендації**

Нещодавно у практику введений новий клас блокаторів ангіотензинових рецепторів та неприлізину (БАРН), що поки що представлений одним препаратом, як-то сакубітрил/валсартан. Із 2016 р. БАРН рекомендовані ESC як заміна інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторам рецепторів ангіотензину (БРА) для зниження ризику госпіталізації з приводу СН та смерті в амбулаторних пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ, у яких зберігаються симптоми попри оптимальну терапію іАПФ, β -блокаторами й антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).

Відтепер експерти рекомендують розглядати початок терапії сакубітрилом/валсартаном замість іАПФ у хворих, госпіталізованих із вперше виявленою СН або некомпенсованою хронічною СН, для зниження короткострокового ризику виникнення побічних ефектів. Також вони мають на меті спростити ведення пацієнта шляхом уникнення необхідності титрувати дози іАПФ із наступним переведенням на сакубітрил/валсартан. Оскільки ці хворі вже мають значну ймовірність розвитку СС-подій, перед початком лікування сакубітрилом/валсартаном немає необхідності перевіряти концентрацію натрійуретичних пептидів у плазмі крові. Згідно з рекомендаціями ESC (2016), підвищена концентрація сироваткових натрійуретичних пептидів у амбулаторних пацієнтів із СНзНФВ свідчить про суттєвий ризик СС-подій та необхідність ефективнішої терапії.

Доказова база

При проведенні вторинного аналізу даних дослідження PARADIGM-HF було встановлено, що сакубітрил/валсартан поліпшує виживаність у широкого кола пацієнтів, зокрема після 75 років, а також із коморбідними захворюваннями, як-то ЦД 2-го типу. Порівняно з еналаприлом, використання сакубітрилу/валсартану знижує частоту ЦД, що потребує інсулінотерапії, та гіперкаліємії в осіб, які приймають АМР. Темпи зниження ШКФ також виявилися меншими при застосуванні сакубітрилу/валсартану. Артеріальна гіпотензія частіше виникає при лікуванні сакубітрилом/валсартаном, ніж еналаприлом. Проте пацієнти, у яких розвивається гіпотензія, все одно отримують користь від використання сакубітрилу/валсартану.

У дослідженні PIONEER-HF пацієнти, госпіталізовані з вперше виявленою СНзНФВ (близько третини хворих) або із погіршенням хронічної СН (орієнтовно дві третини хворих), були стабілізовані, а потім рандомізовані у групи сакубітрилу/валсартану чи еналаприлу. Зменшення концентрації у плазмі N-кінцевого фрагменту натрійуретичного пептиду мозкового типу (NT-proBNP) було виразнішим серед тих, хто отримував сакубітрил/валсартан на 4-му та 8-му тижнях. Частота погіршення функції нирок, гіперкаліємії, симптоматичної гіпотензії та ангіоневротичного набряку виявилася зіставною в обох групах, але у пацієнтів, які приймали сакубітрил/валсартан, спостерігалось менше побічних ефектів, пов'язаних із СН.

У відкритому дослідженні TRANSITION понад 1 тис. пацієнтів із СНзНФВ, госпіталізованих із приводу погіршення СН, були випадковим чином розподілені на дві групи: хворі однієї почали отримувати сакубітрил/валсартан ще в лікарні (через ≥ 24 год після стабілізації гемодинаміки), а іншої – протягом 14 діб після виписки з лікарні. Результати щодо міжгрупової безпеки були подібними, що свідчить про відсутність переваг раннього старту терапії та, відповідно, може полегшити процес лікування як для клініциста, так і для пацієнта.

Суттєва частка пацієнтів – 53% у дослідженні PIONEER-HF і 24% в TRANSITION – не отримували іАПФ/БРА до початку приймання сакубітрілу/валсартану, що може вказувати на порівнянню ефективність і безпеку лікарського засобу серед цих хворих.

Практичні коментарі

Терапія сакубітрілом/валсартаном безпечна та ефективна у широкого кола пацієнтів із СНзНФВ. Вона так само безпечна для осіб, які не отримували іАПФ/БРА, а отже, може бути ініційована у даній когорті хворих. У дослідженні PIONEER-HF частота розвитку гіперкаліємії ($\geq 5,5$ ммоль/л) була подібною у тих, хто отримував еналаприл (9,3%) або сакубітріл/валсартан (11,6%). З-поміж пацієнтів, які застосовували АМР у випробуванні PARADIGM-HF, сакубітріл/валсартан ефективніше знижував ризик тяжкої гіперкаліємії ($> 6,0$ ммоль/л) порівняно з еналаприлом (3,1 проти 2,2 на 100 пацієнто-років; BP 1,37; $p=0,02$). Сакубітріл/валсартан може уповільнювати темп погіршення функції нирок та поліпшувати контроль глікемії в осіб із ЦД 2-го типу.

У дослідження PIONEER-HF залучали пацієнтів із рівнем NT-proBNP > 1600 пг/мл (BNP > 400 пг/мл). Проте, якщо діагноз СН не викликає сумніву, та у хворого спостерігається достатньо тяжка декомпенсація, що потребує госпіталізації, концентрація натрійуретичних пептидів у плазмі крові зазвичай зростає, тому її визначення не є необхідним. Ця ситуація дуже відрізняється від такої для амбулаторних хворих на СН, які мають легкі симптоми. У них користь від призначення сакубітрілу/валсартану сумнівна, якщо вміст натрійуретичних пептидів у плазмі крові не підвищений.

КАЛІЙ-БІНДЕРИ

Консенсусні рекомендації

Застосування патиromeра і ZS-9 доцільно розглядати у пацієнтів із СН, які мають або не мають ХХН, для контролю гіперкаліємії. За рахунок зв'язування надлишку калію ці препарати роблять можливим використання АМР та інших інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у ширшого кола хворих та у вищих дозах, хоча поки що невідомо, чи покращить це результати лікування. Патиromeр і ZS-9 є варіантами вибору в окремих пацієнтів із СН, які мають або не мають ХХН, для забезпечення можливості збільшення дози АМР, уникаючи гіперкаліємії.

Доказова база

Гіперкаліємія – важлива причина обмеженого використання терапії інгібіторами РААС при СН. Найчастіше вона має місце у пацієнтів на пізніх стадіях ХХН і ЦД 2-го типу. Окрім результатів випробування PEARL-HF, опублікованих 2011 р., з'явилися нові дані досліджень осіб із ХХН та артеріальною гіпертензією, серед яких були підгрупи хворих на СН. У випробуванні AMETHYST-DN оцінювали 105 пацієнтів із СН, що отримували інгібітори РААС. Дозу інгібітора РААС не можна було знижувати, але патиromeра – дозволялося підвищувати згідно із протоколом дозування. Патиromeр виявився ефективним у підтриманні нормокаліємії та добре переносився протягом 52 тижнів лікування.

Подібна картина спостерігалася з-поміж пацієнтів зі слабкою ($K=5,0-5,5$ ммоль/л; крім інгібітора РААС, всі отримували < 50 мг спіронолактону) та помірною ($K=5,5-6,0$ ммоль/л) гіперкаліємією на початку випробування. Здатність патиromeра уможлиблювати початок терапії та підвищення дози спіронолактону вивчали у відкритому дослідженні в 63 осіб із СН, ХХН та нормокаліємією ($K=4,3-5,1$ ммоль/л). Пацієнтам збільшували дозу спіронолактону до 50 мг/добу, а дозу патиromeру корегували для забезпечення концентрації калію в межах $3,5-5,5$ ммоль/л, чого на восьмому тижні вдалося досягти у 90% випадків. В обох дослідженнях регулярно контролювали рівень натрію та функцію нирок. За отриманими результатами, було показано сприятливий профіль безпеки патиromeра. Нових даних щодо застосування ZS-9 при СН не з'явилося.

Практичні коментарі

Патиromeр і ZS-9 схвалені для клінічного використання у деяких країнах Європи і США, але ще не доступні в багатьох інших частинах світу.

БЕТА-БЛОКАТОРИ ПРИ СН ІЗ ПРОМІЖНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ**Консенсусні рекомендації**

Бета-блокатори можна розглядати для амбулаторних хворих на симптоматичну СН із проміжною ФВ та синусовим ритмом для зниження ризику СС-смерті та через будь-які інші причини.

Доказова база

Рекомендації сформовано за даними метааналізу персональних даних пацієнтів з 11 масштабних клінічних досліджень використання β -блокаторів при СН. Серед 575 учасників із ФВ ЛШ 40-49% при синусовому ритмі (ішемічна етіологія СН – у 91%, клас III-IV за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця [NYHA] – 24%, іАПФ/БРА отримували 91%, АМР – 6%, діуретики – 65%) β -блокатори знижували ризик летальних наслідків через будь-які причини та СС-смерті. Абсолютне зменшення СС-смертності у цій підгрупі становило 4,7%. Було підраховано, що необхідно пролікувати 21 пацієнта для попередження одного летального випадку при медіані періоду спостереження 1,3 року. Бета-блокатори не змінюють ризику ані першої госпіталізації з приводу ССЗ, ані комбінації СС-смерті та госпіталізації через ССЗ (час до першої події) у хворих на СН із проміжною ФВ ЛШ при синусовому ритмі. Препарати не впливають на первинні чи вторинні клінічні результати в осіб із коморбідною фібриляцією передсердь (ФП).

РИВАРОКСАБАН**Консенсусні рекомендації**

Для амбулаторних пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та ХСН класу I-II за NYHA із ФВ ЛШ $>30\%$ додавання ривароксабану по 2,5 мг двічі на день до фонові терапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК) може бути розглянуте з метою зниження ризику інсульту та СС-смерті. Особам із хронічною СН з нещодавною госпіталізацією з приводу СН або стабільно тяжкою СН класу III-IV за NYHA ініціація терапії ривароксабаном не рекомендована через відсутність очевидної користі.

Доказова база

У дослідження COMPASS були залучені 27 395 пацієнтів, з яких 5902 мали СН (переважно із ФВ ЛШ $\geq 40\%$; $n=4250$), що були рандомізовані на три групи:

- для застосування лише АСК 100 мг/добу;
- для використання комбінації ривароксабану по 2,5 мг двічі на день + АСК у дозі 100 мг/добу;
- для приймання лише ривароксабану в дозі 2,5 мг двічі на день.

Середній період спостереження становив 23 місяці. Загалом, порівняно із використанням лише АСК, при поєднанні препаратів знижувалися ризик інсультів з 1,6 до 0,9% (ВР 0,58; 95% ДІ 0,44-0,76) та загальна смертність із 4,1 до 3,4% (ВР 0,82; 95% ДІ 0,71-0,96), але не було впливу на ймовірність розвитку інфаркту міокарда та госпіталізації з приводу СН. Ризик великих кровотеч був вищим у тих, хто отримував комбінацію ліків (1,9% проти 3,1%; ВР 1,70; 95% ДІ 1,40-2,05), хоча вони рідше були фатальними (10 vs 15 подій). Ривароксабан не перевершував АСК та не поступався комбінації. Остання чинила подібний вплив на пацієнтів із/без СН, але абсолютний ефект був більшим в осіб із СН. Серед хворих на СН сумісне застосування препаратів зменшувало загальну смертність із 6,5 до 4,4% (ВР 0,66; 95% ДІ 0,50-0,86). Користь була найбільшою з-поміж пацієнтів із СН зі збереженою або проміжною ФВ, хоча статистичні тести не змогли підтвердити гетерогенності даних щодо фенотипу ЛШ. Вплив ривароксабану в дозі 5 мг двічі на день порівняно з АСК по 100 мг/добу на загальну летальність був статистично значущим (ВР 0,80; 95% ДІ 0,61-1,03).

Практичні коментарі

Значна частка пацієнтів із СН на пізніх стадіях має неклапанну ФП. У рекомендаціях ESC (2016) зазначено, що такі хворі повинні отримувати прямі пероральні антикоагулянти. Доза ривароксабану 2,5 мг двічі на день не розглядається як ефективна для попередження тромбоемболічних подій в осіб із ФП. Загалом виявляється, що для пацієнтів з ІХС ривароксабан по 2,5 мг два рази на день як доповнення до АСК знижує ризик судинних подій без СН та зі слабо вираженою СН. Однак у хворих на тяжчу форму СН клінічний результат більшою мірою визначають дисфункція міокарда та застійні явища, ніж судинні події.

АБЛЯЦІЯ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Консенсусні рекомендації

Згідно з чинними рекомендаціями ESC, виконання абляції легеневих вен у пацієнтів із СН та симптоматичною пароксизмальною ФП можна розглядати, якщо пароксизми спричиняють тяжкі симптоми попри фармакологічне лікування та апаратну терапію. Абляція атріовентрикулярного вузла, зазвичай із бівентрикулярною стимуляцією, є варіантом вибору, якщо пароксизми викликають розвиток тяжких симптомів, а абляція легеневих вен не дала результату або неможлива.

Абляція легеневих вен при ФП, що персистує, доцільно розглядати у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ, що мають імплантований пристрій (для попередження брадикардії; імплантований кардіовертер-дефібрилятор, апарат серцевої ресинхронізаційної терапії [СРТ] або перманентний електрокардіостимулятор). Також це можливо, коли досягнення та підтримка синусового ритму вважаються доступними, особливо якщо маніфестація ФП була пов'язана з погіршенням симптомів СН, або ж пацієнт є кандидатом на проведення СРТ. Абляція легеневих вен із меншою ймовірністю буде успішною в осіб із тривалою ФП і тяжкою дилатацією правого та/або лівого передсердя.

Абляція атріовентрикулярного вузла не рекомендована хворим, які отримують СРТ та мають ФП із контрольованою частотою серцевих скорочень (ЧСС), через недостатність доказів переваги абляції порівняно з фармакологічним контролем ЧСС.

Доказова база

Тривають дискусії стосовно того, яка стратегія – контроль ЧСС чи ритму – є найліпшою для пацієнтів із ФП, що ускладнює СН. Застосування антикоагулянтів слід продовжувати навіть при відновленні синусового ритму, адже ризик рецидиву ФП є високим. Оптимальна стратегія контролю передбачає уникання надмірного зниження ЧСС, а також застосування токсичних антиаритмічних засобів. Бета-блокатори у низьких дозах можуть бути найбезпечнішим варіантом для контролю ЧСС в осіб із ФП, навіть коли препарати не сприяють поліпшенню клінічних результатів при титруванні до традиційних цільових доз. Стратегія контролю ЧСС при персистувальній ФП полягає у виключенні процедур, потенційно токсичних препаратів та проблем, які можуть спричинити рецидив ФП.

Варто зауважити, що масштабні дослідження абляції легеневих вен або АВ-вузла при пароксизмальній ФП у пацієнтів із СН відсутні. Проте у тих випадках, коли є чіткий зв'язок між пароксизмальною ФП та значним погіршенням симптомів, які зберігаються незважаючи на рекомендовану настановами терапію, повинна бути розглянута абляція легеневих вен або АВ-вузла у разі неефективності.

Серед 3013 хворих на СН та персистувальну ФП відбирали учасників для випробування CASTLE-AF, в якому порівнювали фармакологічний контроль ЧСС та ритму з абляцією легеневих вен у пацієнтів із СН і зниженою ФВ (ФВ ЛШ <35%) й імплантованим кардіовертером-дефібрилятором або пристроєм СРТ (для попередження постійної брадикардії). Як наслідок, серед рандомізованих 363 учасників терапію отримали 317 осіб. Абляція легеневих вен часто була незадовільною, приблизно у 25% збереглася ФП. Ані хворі, ані дослідники не були засліплені щодо призначеної стратегії лікування, і 33 пацієнти не брали участі у наступному спостереженні. Ризик смерті через будь-які причини або госпіталізації з приводу погіршення стану при СН (комбінована первинна кінцева точка) був нижчим у суб'єктів після абляції, ніж у тих, хто застосував фармакотерапію (28 vs 45%; ВР 0,62; 95% ДІ 0,43-0,87). Після трьох років спостереження, коли у кожній групі лишилося менш ніж 100 осіб, були відзначені різні показники смертності (24 vs 46 випадків у групах абляції та контролю відповідно). Пацієнти з менш тяжкою СН (ФВ ЛШ >25%, клас II за NYHA, вік <65 років) потенційно отримали більшу користь від лікування.

У дослідженні CABANA також порівнювали абляцію легеневих вен із фармакотерапією. Лише 337 пацієнтів із 2204 рандомізованих мали СН на початку періоду спостереження. Загалом результати були нейтральними щодо комбінованої первинної точки (ВР 0,86; 95% ДІ 0,65-1,15). Точкова оцінка виявилася дещо кращою для пацієнтів із СН (ВР 0,61; 95% ДІ 0,35-1,08) і була пов'язана з поліпшенням якості життя протягом 12 місяців.

Метааналіз раніше проведених випробувань зафіксував 18 летальних наслідків серед пацієнтів у контрольній групі (фармакотерапія) порівняно з дев'ятьма після абляції. Дані, які припускають, що стратегія контролю ритму краща за такий ЧСС, є непереконливими для пацієнтів із персистувальною ФП. Також дослідження не були засліпленими. Таким чином, потрібні подальші випробування для отримання достовірніших доказів.

Результати декількох досліджень показали, що бівентрикулярна стимуляція має переваги перед стимуляцією правого шлуночка після АВ-абляції. Отримані дані, скоріше, можуть віддзеркалювати руйнівні ефекти стимуляції правого шлуночка, ніж користь бівентрикулярної стимуляції. Всі ключові дослідження включали пацієнтів із синусовим ритмом. Для ефективності СРТ може потребувати як атріовентрикулярної, так і бівентрикулярної ресинхронізації. Докази після проведення невеликого відкритого дослідження (n=102), в якому порівнювали АВ-абляцію з фармакологічним лікуванням, дозволяють припустити користь абляційної стратегії, але кількість подій надто мала, щоб бути переконливою. Відповідно, було погоджено позицію уникати застосування цієї стратегії, поки не з'явиться більше даних щодо її ефективності.

Хоча АВ-абляція підвищує бівентрикулярне захоплення, відсутні дані адекватно спланованих рандомізованих контрольованих досліджень стосовно поліпшення стану пацієнтів та клінічних наслідків.

Практичні коментарі

Важливо переконатися, що пацієнт отримує ефективну антикоагулянтну терапію. Оптимальний шлуночковий ритм у спокої для осіб із СН та ФП може бути 70-90 уд./хв. Антиаритмічних засобів загалом слід уникати, крім випадків, коли необхідний контроль симптоматичної пароксизмальної ФП; абляція легеневої вени може бути кращою стратегією, ніж аміодарон чи дронедарон (останній при СН протипоказаний). Абляція найліпше підходить особам із пароксизмальною ФП, епізоди якої спричиняють значне погіршення симптомів незважаючи на рекомендовану терапію в оптимальних дозах. Наявно мало доказів користі СРТ за відсутності синусового ритму або того, що АВ-абляція, підвищуючи бівентрикулярне захоплення, поліпшує клінічні результати. АВ-абляція має бути втручанням останнього резерву. Абляція легених вен для відновлення синусового ритму доцільна у хворих при СРТ. Ані безпека, ані ефективність абляції легених вен при персистувальній ФП та СН не були показані за відсутності кардіостимуляції у резервному режимі.

ЛІКУВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО АПНОЕ СНУ

Консенсусні рекомендації

Пацієнтам із СН та підозрою на апное сну, для яких розглядається лікування постійним позитивним тиском у дихальних шляхах, рекомендовано пройти спеціалізоване дослідження сну з метою визначення, чи є апное сну здебільшого обструктивним або центральним (ЦАС) за походженням. Для осіб із переважно ЦАС та супутньою СНзНФВ немає достатніх доказів, щоб радити терапію ЦАС для отримання можливого позитивного впливу на перебіг СН. Отже, необхідно переглянути та виключити лікування ЦАС, якщо особливі показання для цього відсутні. У цьому випадку терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах слід уникати, альтернативою ж може бути стимуляція діафрагмального нерва (СДН).

Доказова база

У дослідженні SERVE-HF серед пацієнтів із СНзНФВ та ЦАС було виявлено підвищену смертність. Саме тому важливо дізнатися, чи мали такі хворі ЦАС до початку терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах.

В одному невеликому рандомізованому випробуванні було показано перспективність СДН для лікування тяжкого ЦАС. Однак у ньому взяла участь 151 особа (процедуру отримували 73), лише 96 з яких мали СН, а спостереження тривало шість місяців. СДН поліпшувала індекс апное/гіпноное та симптоми, хоча засліплення в дослідженні могло бути недосконалим; у кожній групі трапилося по дві смерті.

Коментуючи перспективи СДН, експерти зазначили, що необхідні нові дослідження впливу цієї процедури на захворюваність і смертність, щоб рекомендувати її ширше застосування пацієнтам із СН.

Підготував Сергій Романюк

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

Діуретична терапія при застійній серцевій недостатності

Переважна більшість випадків гострої серцевої недостатності (СН) супроводжується об'ємним перевантаженням рідиною, наростанням симптомів та ознак застою. Першочергова мета лікування таких пацієнтів – полегшити застійні явища та повернути стан еуволемії, переважно шляхом діуретичної терапії. Належне використання діуретиків часто утруднюється порушенням функції нирок, резистентністю до петльових діуретиків (ПД) та електролітними розладами. Асоціація серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) розробила документ, який відображає сучасну позицію фахівців щодо практичних аспектів застосування діуретиків при застійній СН. Це експертне судження включає клінічне визначення станів застою та еуволемії, оцінювання відповіді на лікування діуретиками, покрокову стратегію посилення такої терапії, способи подолання резистентності, корекцію електролітних розладів тощо. Рекомендації надані відповідно до чинних настанов ESC з огляду на доказову базу та думку спеціалістів.

ВИЗНАЧЕННЯ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ЗАСТОЮ ПРИ СН

Застій при СН визначається як наявність ознак та симптомів позаклітинного накопичення рідини, що призводить до зростання тиску наповнення камер серця. СН супроводжується збільшенням нейрогормональної активації, затриманням натрію та води у нирках, що спричиняє збільшення об'єму плазми крові. Підвищений симпатичний тонус зумовлює звуження артерій та вен внутрішніх органів, внаслідок чого кров перерозподіляється з депонувальних судин у циркуляцію. Внаслідок цього зростають венозне повернення до серця та тиск наповнення.

Терміни «перевантаження об'ємом» та «застій» часто вживаються як синоніми. Проте в дослідженнях показано, що близько половини пацієнтів, які були госпіталізовані з гострою СН, набрали менш ніж 1 кг ваги за попередній місяць. Цей результат свідчить, що перевантаження об'ємом неповною мірою характеризує патофізіологію гострої СН, а перерозподіл крові також може значно впливати на появу симптомів застою. Крім того, у пацієнтів із тяжкою хронічною СН (ХСН) часто розвивається кахексія, яка ускладнює оцінювання змін маси тіла. Кахексія може викликати втрату білків плазми, внаслідок чого знижується онкотичний тиск плазми, утруднюється поповнення її об'єму з інтерстиціального простору. Тому втрата маси тіла під час лікування у стаціонарі не завжди асоційована з покращенням прогнозу, натомість підвищення ваги завжди означає його погіршення.

З огляду на ці співвідношення, експерти рекомендують при обстеженні пацієнтів із СН та застійними явищами розрізняти гострий перерозподіл рідини й істинне перевантаження нею як два різні механізми застою, що потребують дещо відмінних підходів до лікування. Для усунення перевантаження рідиною застосовують діуретики, тому наступні частини документа присвячені діуретичній терапії цього варіанта застою, притаманного ХСН.

ДІАГНОСТИКА ЗАСТОЮ

У таблиці представлені клінічні та інструментальні критерії, які експерти HFA вважають найінформативнішими в діагностиці застою та визначенні критеріїв повернення в еуволемічний стан після стаціонарного лікування. Жоден із них не має 100% чутливості та специфічності, тому результати слід оцінювати в сукупності. Для динамічної оцінки варто визначати показники принаймні двічі – при надходженні до стаціонара та виписці.

Підвищений пульсовий тиск у внутрішній яремній вені вважається найбільш змістовною фізикальною ознакою, що чітко асоційована з об'ємним перевантаженням. Проте на практиці обстеження яремних вен досить складне і практично неможливе у хворих із надмірною масою тіла. Рентгенографія органів грудної клітки виявляє ознаки легеневого застою, але у кожного п'ятого пацієнта із застійними явищами зміни відсутні. Ультразвукове дослідження (УЗД) грудної клітки краще, ніж рентгенографія виключає інтерстиціальний набряк легень та плевральний випіт. Методика досить проста та доступна для виконання в будь-якому кабінеті ультразвукової діагностики. Сигналом застою є В-лінії, підрахунок яких у різних точках сканування (міжреберних проміжках) надає досить точне уявлення про наявність і кількість рідини в легенях.

Низка ехокардіографічних ознак відображає тиск наповнення правих та лівих відділів серця. Діаметр і величина спадіння нижньої порожнистої вени корелюють із тиском у правому передсерді. Доплерографія та тканинний Доплер допомагають оцінити тиск наповнення лівого шлуночка (ЛШ). Так, із підвищенням даного показника зростає швидкість трансмітрального потоку при ранньому діастолічному наповненні (хвиля Е), збільшується співвідношення Е/е'.

Згідно з рекомендаціями ESC (2016), доцільно визначати рівень натрійуретичних пептидів (НУП) у всіх пацієнтів із гострою СН, особливо для диференціювання від несерцевих причин задишки (єдиний метод діагностики з найвищим класом рекомендації І та рівнем доказовості А). НУП вивільняються кардіоміоцитами у відповідь на підвищений тиск на стінки передсердь, що відображає зростання тиску наповнення. Рівень НУП у межах норми з високою достовірністю виключає наявність гострої застійної СН.

Таблиця. Критерії еуволемії/застою при виписці пацієнта із СН після стаціонарного лікування

	Еуволемія				Застій
Ортопное	Немає		Легке	Помірне	Тяжке
ПТЯВ, см	<8, ГЮР немає	<8	8-10 або є ГЮР	11-15	>16
Гепатомегалія	Немає		Пальпується край печінки	Помірне збільшення, пульсація	Значне збільшення, чутливість
Набряки		Немає	+1	+2	+3/+4
Тест 6-хвилинної ходьби	>400 м	300-400 м	200-300 м	100-200 м	<100 м
НУП, пг/мл: BNP NT-proBNP		<100 <400	100-299 400-1500	300-500 1500-3000	>500 >3000
Рентгенографія грудної клітки	Без патологічних змін		Кардіомегалія	Застій у легневих венах Плевральний випіт	Інтерстиціальний або альвеолярний набряк
УЗД порожнистої вени	Жодної з ознак: макс. діаметр >2,2 см спадіння <50%		Одна із двох: макс. діаметр >2,2 см спадіння <50%		Обидві ознаки: макс. діаметр >2,2 см спадіння <50%
УЗД грудної клітки	<15 В-ліній при скануванні у 28 точках		15-30 В-ліній при скануванні у 28 точках		>30 В-ліній при скануванні у 28 точках

Примітки: ГЮР – гепатогуглярний рефлюкс, ПТЯВ – пульсовий тиск в яремній вені.

ВІД ЗАСТОЮ ДО ЕУВОЛЕМІЇ

Визначення еуволемії та оптимальної точки припинення протизастійної терапії залишається складною клінічною задачею. Теоретично еуволемія – це стан оптимального вмісту рідини в організмі, за якого вдається задовольняти метаболічні потреби без надмірного накопичення інтерстиціальної рідини та значущого зростання тиску наповнення камер серця. Експерти НФА зауважують, що наразі немає жодного надійного клінічного маркера досягнення еуволемічного стану на тлі лікування застійної СН. Зникнення задишки та повернення маси тіла до останнього значення, яке було зафіксоване у стабільному стані, – ненадійні маркери подолання застою. Немає прямих доказів того, що терапія застою, керована значеннями НУП, покращує результати лікування пацієнтів із гострою СН, хоча зниження рівнів НУП спонтанно або внаслідок проведеної терапії асоційоване з поліпшенням прогнозу.

Важливо зазначити, що підвищення рівня креатиніну плазми крові часто тлумачиться як зменшення циркулювального об'єму, загроза гострого ураження нирок і сигнал для припинення застосування діуретиків. Насправді зростання цього показника на тлі лікування не корелює з ураженням тубулярного апарату нирок і не має бути критерієм для припинення діуретичної терапії, особливо якщо клінічні ознаки застою зберігаються. З іншого боку, перебільшення значення деяких біомаркерів може призводити до непотрібного нарощування доз ПД у пацієнтів без значущих симптомів застою, внаслідок чого підвищується ризик розвитку гіпотензії, ниркової дисфункції та інших небажаних явищ.

Експерти НФА дійшли висновку, що важливо завжди оцінювати лабораторні та інструментальні дані в сукупності з клінічною картиною (бажано не лише у стані спокою, але й під динамічним навантаженням) при прийнятті рішень про початок, зміну дозувань та відміну діуретичної терапії, а також виписку пацієнта зі стаціонара.

ДІУРЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ СН

Діуретична терапія наразі є найбільш доступним та ефективним способом подолання застійних явищ. Основним ефектом усіх діуретиків є підвищення екскреції натрію і води нирками, проте механізми й точки прикладання різняться, що зумовлює відмінності у сферах клінічного застосування (рис. 1).

Практичні рекомендації з діуретичної терапії:

етап стаціонарної допомоги

Мета терапії пацієнтів із застоєм та об'ємним перевантаженням включає:

- досягнення повного усунення застійних явищ без залишкового об'ємного перевантаження;
- забезпечення достатнього перфузійного тиску для підтримання перфузії органів;
- проведення медикаментозної терапії СН відповідно до настанов, оскільки інші лікарські засоби, як-от β-блокатори, антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), можуть підвищувати відповідь на діуретики та покращувати довгострокову виживаність.

У пацієнтів зі зниженою та збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ при декомпенсації ХСН часто спостерігається однаковий профіль застійних явищ, тому принципи діуретичної терапії для цих двох категорій є спільними. На рисунку 2 представлено покроковий алгоритм діуретичної терапії при гострій СН із застійними явищами, де кожен наступний крок базується на оцінці ефективності попереднього. Основу інтенсивної діуретичної терапії у стаціонарі становлять внутрішньовенні (в/в) ПД завдяки найпотужнішому та найшвидшому ефекту.

До того ж всмоктування пероральних форм діуретиків у шлунково-кишковий тракт може бути пригнічене в пацієнтів із ХСН через набряк стінки кишечника. Щойно хворий буде виведений зі стану декомпенсації, слід продовжити пероральне приймання ПД у найменшій дозі, яка підтримує еуволемію (див. підрозділ «Амбулаторний етап діуретичної терапії»).

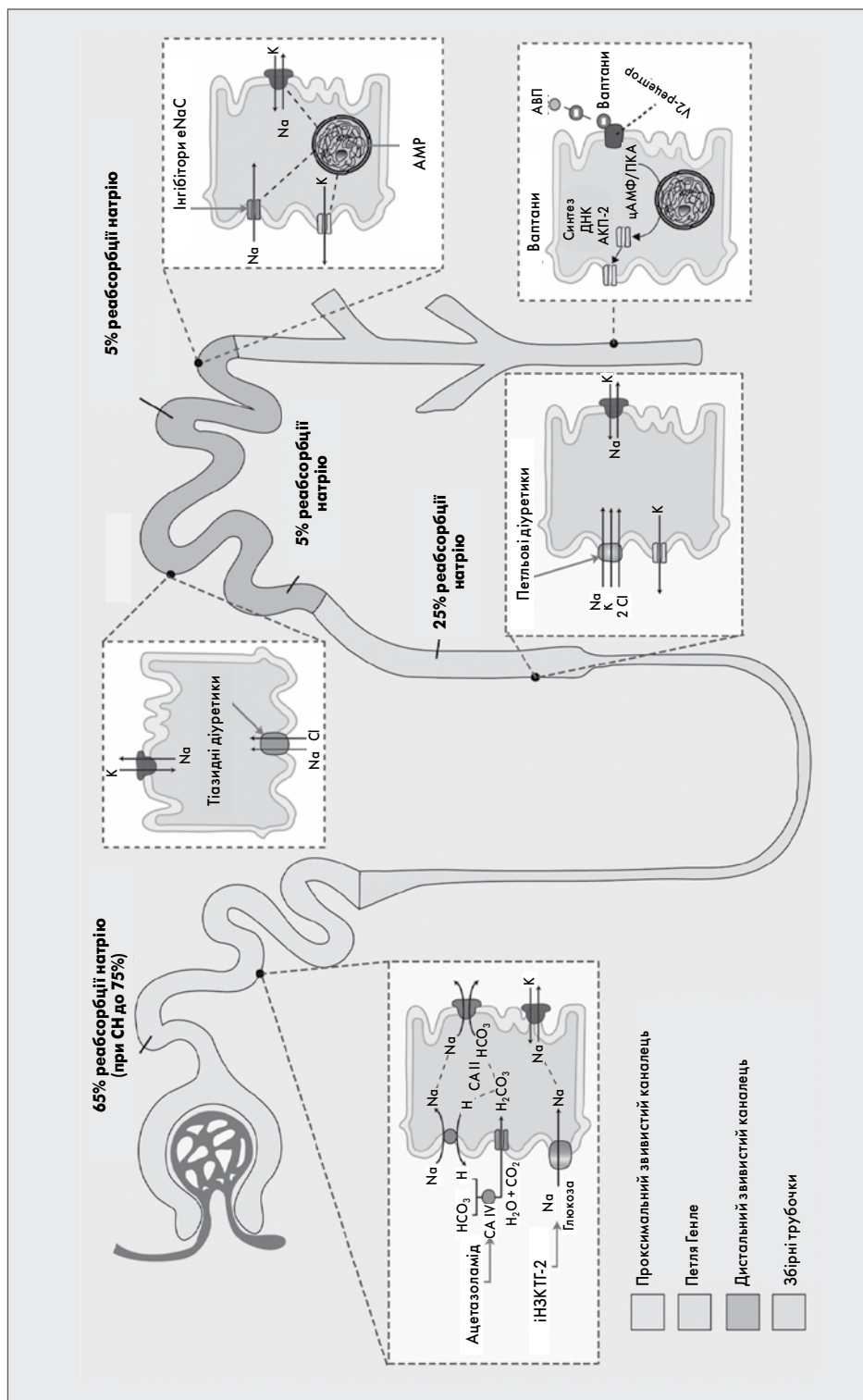


Рис. 1. Рівні та механізми дії діуретиків для лікування СН

Примітки: АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, АКП-2 – аквапорин-2, АВР – аргінін вазопресин, цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат, ПКА – протеїнкіназа A, еNaC – епітеліальні натрієві канали, іНЗКТг-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

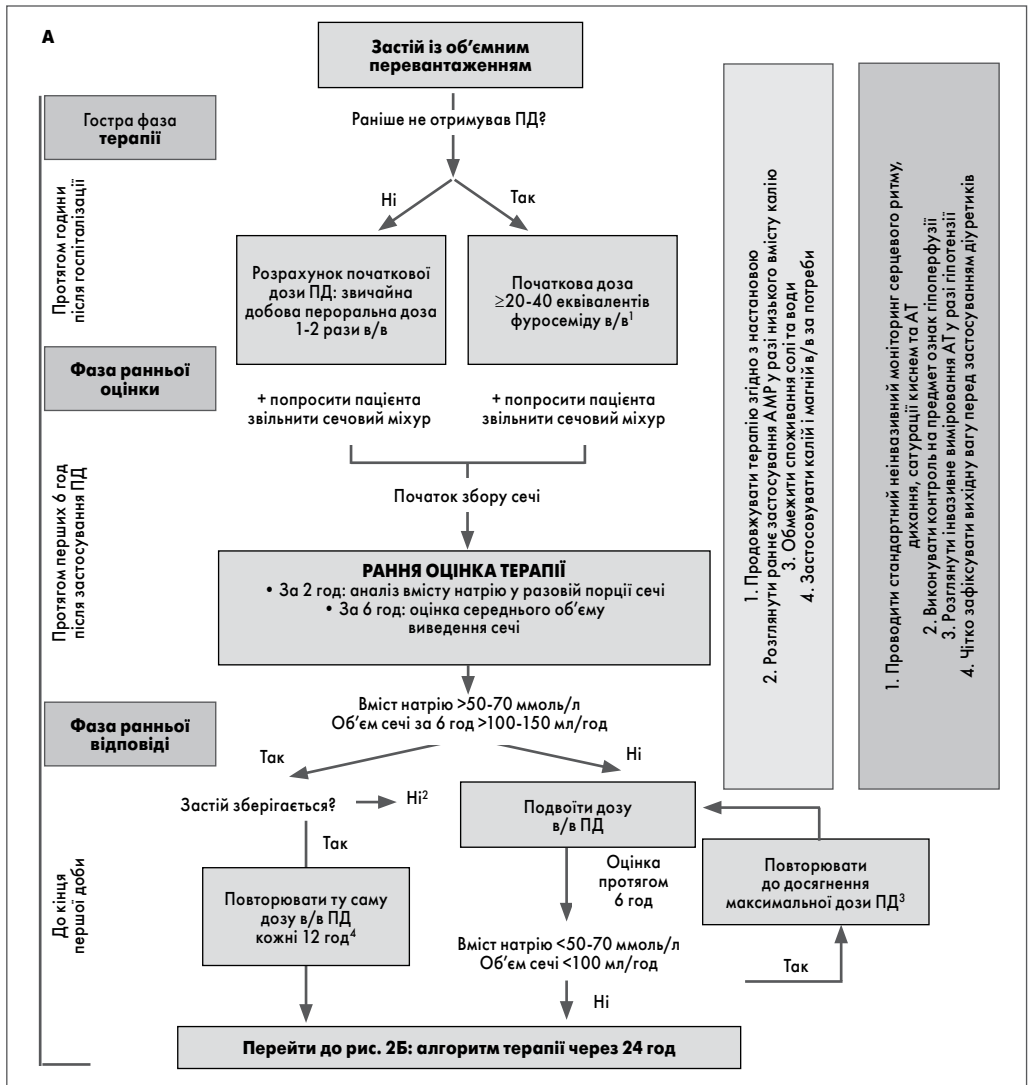


Рис. 2А. Алгоритм діуретичної терапії при гострій СН, що супроводжується застійними явищами з об'ємним перевантаженням

Примітки: АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

¹ Для пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації слід розглянути вищу дозу; ² треба шукати інші причини задишки у разі швидкого усунення застою; ³ максимальною дозою в/в ПД зазвичай вважають 400-600 мг фуросеміду;

⁴ у пацієнтів із задовільним діурезом після разового застосування ПД можна розглянути режим дозування 1 раз на добу.

Адаптовано за Mullens et al., 2019.

Застосування петльових діуретиків

Всі ПД, незалежно від шляху введення, потрапляють до місця безпосередньої дії – проксимальної частини звивистого каналця – складним шляхом за допомогою кількох аніонних транспортерів (рис. 1). У зв'язку з цим для ПД характерний нижній поріг ефективної дози (нижче за який препарат не має діуретичної дії), а також ефект «стелі» – відсутність наступного приросту пікового натрійурезу після перевищення певної дози. Ці порогові рівні завжди індивідуальні й залежать від багатьох факторів: стану ниркового кровотоку та звивистих каналців, об'єму перевантаження рідиною, попереднього досвіду діуретичної терапії.

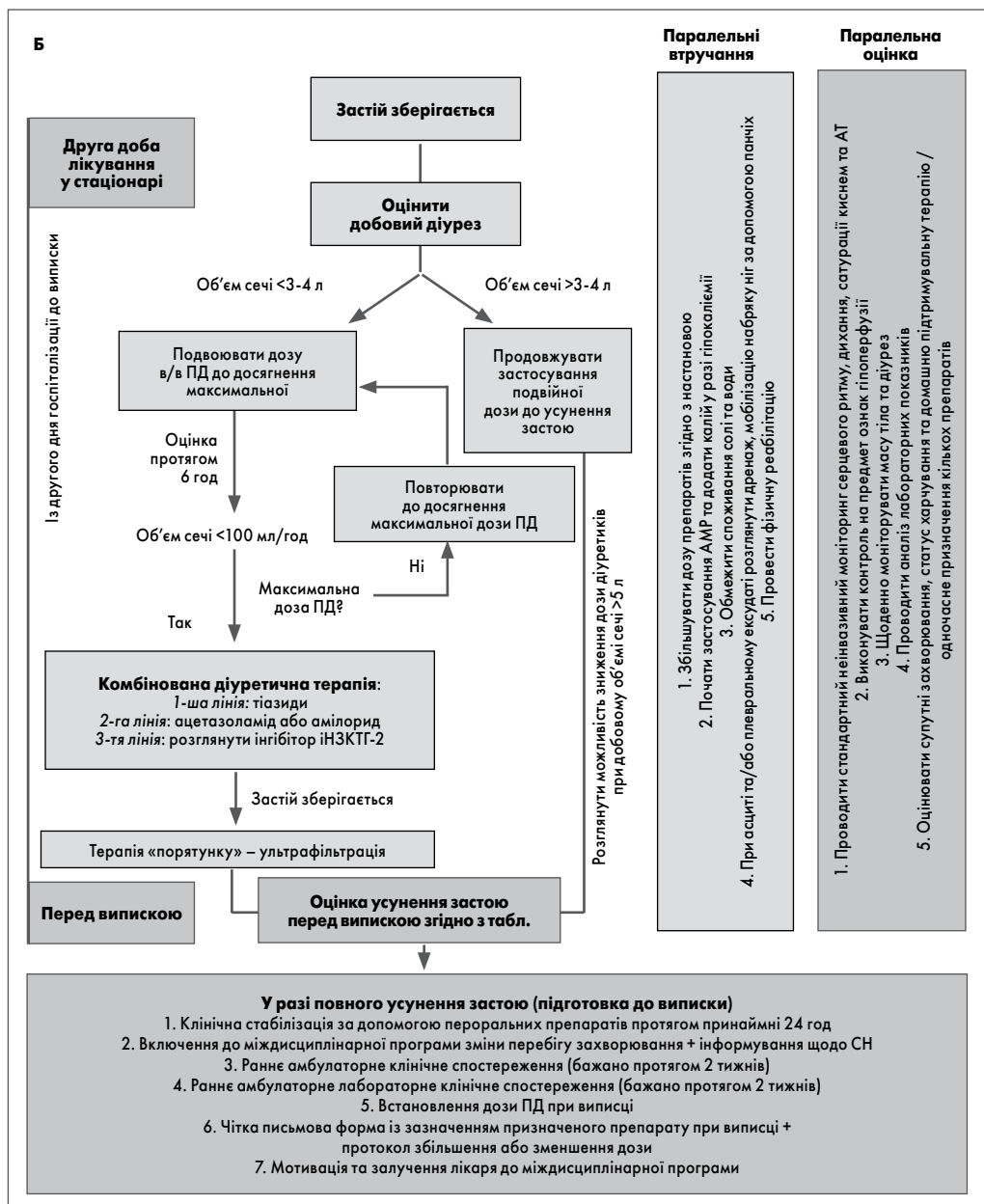


Рис. 2Б. Алгоритм терапії через 24 год:

можливе застосування загальної дози ПД у вигляді тривалої або болюсної інфузії

Примітка: іH3K7F-2 - інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

Адаптовано за Mullens et al., 2019.

Рекомендації з дозування ПД при гострій СН

1. Пацієнтам, які раніше не приймали діуретиків, при гострій СН слід призначити фуросемід в/в у дозі 20-40 мг. Вищу дозу варто розглядати для осіб із захворюванням нирок.
2. Хворим, які вже мають досвід амбулаторної діуретичної терапії, слід призначити ПД в/в у дозі, яка принаймні не менша за ту, що отримував пацієнт перорально.

Як показало дослідження DOSE-AHF, ПД у високій дозі (у 2,5 рази вищій за ту, яку пацієнт приймав вдома, мінімум 80 мг/добу в перерахунку на фуросемід) порівняно з низькою (такою самою, як домашня) забезпечував кращі результати лікування некомпенсованої СН щодо полегшення задишки, зменшення маси тіла та загальної втрати рідини.

При застосуванні фуросеміду в добовій дозі 400-600 мг досягається ефект «стелі», більше за яку в основній частині хворих не відбувається приросту діурезу, але підвищується ризик розвитку побічних явищ. Максимальну дію ПД демонструють у перші дві години, з поступовим поверненням до вихідного рівня екскреції натрію протягом 6-8 годин. Підвищити ефективність лікування ПД можна шляхом збільшення кратності дозування. При в/в застосуванні це досягається проведенням безперервної інфузії після введення першої навантажувальної дози або підвищенням частоти болюсних інфузій із проміжками не менш як шість годин між ними. На етапі пероральної терапії доцільно ділити добову дозу на 2-3 приймання. Ці прості заходи збільшують загальний час ефективного натрійурезу та діурезу протягом доби.

Оцінка відповіді на діуретичну терапію

На тлі проведення діуретичної терапії слід моніторувати стан хворого та динаміку симптомів застою. Як числові індикатори відповіді на лікування найчастіше визначаються добовий діурез та зменшення маси тіла. Для отримання об'єктивних результатів пацієнта слід просити спорожнити сечовий міхур перед початком введення діуретика. Проте, як було зазначено вище, втрата ваги може не відображати зміни у розподілі рідини в організмі.

Вміст натрію у сечі може слугувати більш чутливим та раннім індикатором діуретичної відповіді. Запропоновано виконувати аналіз через 1-2 години після введення першої дози ПД. Результат добре корелює із загальним виведенням натрію протягом наступних шістьох годин, тому є досить точним предиктором відповіді на діуретичну терапію. Вміст натрію у сечі <50-70 ммоль/л через дві години та/або об'єм сечі при погодинному вимірюванні <100-150 мл у перші шість годин свідчать про недостатню відповідь хворого на діуретики. Упродовж наступних днів застосування ПД виведення натрію зазвичай зменшується навіть на тлі задовільного діурезу (гіпотонічна сеча), тому визначення його рівня у сечі втрачає наступне прогностичне значення. Причинами зменшення натрійурезу можуть бути зниження ниркового кровотоку, нейрогормональні фактори та структурне ураження нирок.

Резистентність до діуретиків

Знижена чутливість до дії діуретиків, здебільшого петльових, утруднює досягнення бажаного натрійурезу та діурезу, а отже й еуволемії. Звичайно, про істинну резистентність можна говорити лише у тому разі, коли пацієнт дотримується водного режиму та не приймає препаратів, які пригнічують діуретичний ефект (як-то нестероїдні протизапальні препарати). Також слід зазначити, що під резистентністю, найімовірніше, варто розуміти нечутливість до конкретної дози ПД, аніж дії власне його молекули. Тому першим кроком у розв'язанні проблеми є збільшення (подвоєння) дози, після чого потрібно знову оцінити відповідь на діуретик протягом перших 2-6 годин.

Механізми втрати ефективності діуретиків численні та взаємопов'язані. Серед них можна виділити гострі (ранні), як-от компенсаторна активація симпатичної нервової системи та РААС унаслідок зменшення об'єму циркулювальної плазми, та хронічні (пізні), такі як ремоделювання нефрона – компенсаторна гіпертрофія епітеліальних клітин дистальних каналців під впливом альдостерону, спрямована на підвищення ефективності реабсорбції натрію.

Наявна патологія нирок, що супроводжується зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), також скорочує ефективність діуретичної терапії та підвищує ризик розвитку побічних ефектів. Прихованим фактором зменшення ефективності діуретиків може бути супутній гіпотиреоз, особливо у хворих похилого віку.

Використання тіазидних/тіазидоподібних діуретиків

Для подолання резистентності після досягнення ефекту «стелі» (недостатньої ефективності максимальної переносимої дози ПД) рекомендовано додатково призначити тіазидний/тіазидоподібний діуретик (ТД/ТПД) перорально. Цей підхід відомий як «послідовна блокада нефрона». Спільний механізм дії таких препаратів – блокада натрій-хлоридного котранспортера в дистальних звивистих каналцях. Тому з патофізіологічної точки зору ТД/ТПД можуть частково компенсувати ефекти ремоделювання нефрона та затримки натрію, які виникають унаслідок тривалої терапії ПД.

Інші властивості молекул даних ліків суттєво різняться, що слід враховувати на практиці при комбінуванні з ПД. Так, хлорталідон повільно всмоктується в кишечнику, тому його треба приймати за кілька годин до в/в інфузії ПД для досягнення максимальної синергії ефектів. Натомість гідрохлоротіазид абсорбується та виводиться швидко, тому його доцільно застосовувати одночасно із ПД. Подібно до ПД, ефективність ТД/ТПД значною мірою залежить від стану ниркового кровотоку. Всупереч усталеним уявленням, більш пізня доказова база вказує на те, що останні зберігають ефективність і при значеннях ШКФ <30 мл/хв.

Особливістю ТД/ТПД є виразний калійуретичний ефект – на один іон натрію виводиться 2-3 іони калію. Ефект втрати калію особливо значущий при станах із високим рівнем альдостерону, таких як СН, що загрожує розвитком гіпокаліємії та серцевих аритмій. Як показав нещодавній метааналіз даних із реальної клінічної практики М.А. Brisco-Bacik et al. (2018), додавання тіазидів до ПД асоціювалося з почастищенням випадків гіпонатріємії та гіпокаліємії. Зважаючи на відносну безпеку високих доз ПД, що було показано в дослідженні DOSE-AHF, тактика подвоєння дози ПД або його заміни (фуросеміду на торасемід) може бути пріоритетною для подолання резистентності до діуретичної терапії при СН, тоді як додавання ТД/ТПД слід розглядати як наступний крок в алгоритмі адаптації діуретичної терапії (рис. 2).

Застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), як-то спіронолактон, еплеренон, проявляють значиму корисну дію при СН. Ниркові ефекти АМР включають модуляцію натрієвих і калієвих каналів у дистальному відділі нефрона. АМР отримали від ESC рекомендацію I класу як лікарські засоби, що змінюють перебіг захворювання при симптоматичній хронічній СН зі зниженою ФВ шляхом нейтралізації ефекту «вислизання» альдостерону, зумовленого надмірною нейрогормональною активацією.

На думку експертної панелі HFA, ранній початок приймання АМР у постійній дозі (25 мг) може бути корисним для компенсації гіпокаліємічного ефекту петльових і тіазидних діуретиків. Додавання АМР до схеми лікування СН зі зниженою ФВ дає більше впевненості в тому, що пацієнт буде виписаний зі стаціонара, отримавши оптимальну терапію, яка здатна вплинути на перебіг хвороби.

Амбулаторний етап діуретичної терапії

Згідно з настановою ESC (2016), діуретики показані всім пацієнтам із ХСН, які мають симптоми та фізикальні ознаки затримання рідини. Діуретики – єдиний клас препаратів для лікування СН, що отримали рекомендацію I класу в усьому спектрі ФВ, тобто однаковою мірою ефективні для подолання застійних явищ у пацієнтів зі зниженою, збереженою та проміжною ФВ.

Зазвичай належна амбулаторна (пероральна) діуретична терапія ХСН супроводжується полегшенням симптомів та поліпшенням самопочуття. Проте вплив цих ліків на прогноз лишається дискусійним.

Кокранівський метааналіз R.F. Faris et al. (2012) продемонстрував, що у хворих на ХСН петльові й тіазидні діуретики порівняно із плацебо сприяють зниженню ризику смерті та погіршення СН, а при зіставленні з активним контролем покращують здатність виконувати фізичні навантаження. Петльові діуретики порівняно з тіазидними забезпечують інтенсивніший діурез, тому в 90% пацієнтів із ХСН амбулаторну діуретичну терапію проводять ПД.

Призначення діуретиків хворим без ознак застійних явищ не виправдане, оскільки може призвести до нейрогормональної активації, електролітних розладів, прискорити втрату функції нирок і викликати симптоматичну гіпотензію в поєднанні з іншими препаратами базисної терапії (β-блокаторами, іАПФ). З іншого боку, якщо пацієнт тривалий час перебуває у стані компенсації без ознак застою внаслідок правильно підбраного базисного та діуретичного лікування, можна спробувати поступово відмінити діуретик. Але такий підхід не вивчали у межах досліджень, і фахівці попереджають, що повна відмова від приймання препарату може стати причиною декомпенсації ХСН.

Експерти НФА не зазначили конкретних доз діуретиків для продовження терапії ХСН після виписки зі стаціонара, проте надали рекомендації щодо підбору оптимального лікування. У пацієнтів, які раніше приймали ПД і перебували у стаціонарі з епізодом загострення СН, надалі слід використовувати вищу дозу ПД, аніж до госпіталізації. Якщо в минулому хворий постійно приймав фуросемід, доцільно замінити його на торасемід, який має більш передбачувані абсорбцію та біодоступність, що особливо важливо в умовах субклінічного застою.

Слід уникати постійного приймання тіазидного діуретика разом із петльовим (послідовна блокада нефрона) для підтримання еуволемії. Така комбінація часто викликає тяжкі електролітні розлади, які можуть становити небезпеку, але своєчасно не розпізнаються в амбулаторних умовах. Також для підтримки стану еуволемії доцільно застосовувати найменшу ефективну дозу ПД, підбрану індивідуально.

Оскільки за період стаціонарного лікування або на першому амбулаторному візиті не завжди вдається встановити оптимальну дозу для постійного приймання, необхідно запланувати наступний візит через тиждень для оцінки ефективності та відповідної корекції дози. Обмеження споживання солі та води часто недооцінюють у програмах ведення пацієнтів із ХСН. З огляду на середнє споживання солі в західних країнах, що становить 6-8 г, у настанові ESC рекомендовано уникати надмірного споживання солі (>6 г NaCl, що відповідає 2,4 г/добу натрію) та не пити надто багато води.

Використання діуретиків та електролітні порушення

Порушення балансу електролітів як результат нейрогормональної активації, дисфункції нирок або ятрогенні наслідки після застосування діуретиків часто виникають під час епізодів гострої СН. Переважно трапляються порушення обміну натрію та калію.

Гіпонатріємія, що визначається як концентрація натрію <135 ммоль/л, є найчастішим електролітним розладом в осіб із гострою СН. За даними дослідження OPTIMIZE-HF, її діагностовано у кожного п'ятого хворого вже на момент надходження до стаціонара. Ще у 15-25% пацієнтів виявляли набуту гіпонатріємію як наслідок інтенсивної діуретичної терапії. Причинами гіпонатріємії можуть бути ефект дилуції, що типово для гострої СН із застоєм, або справжній дефіцит натрію в організмі, переважно зумовлений інтенсивним натрійурезом. Диференційним показником є осмолярність сечі: при гіпонатріємії внаслідок дилуції вона висока (≥100 мосм/л), при виснаженні натрію – низька (<100 мосм/л).

Також відрізняються корегувальні заходи: у разі ділюції слід тимчасово припинити приймання діуретиків дистальної дії, обмежити вживання рідини, проводити належну терапію ПД. При справжньому дефіциті натрію його поповнюють в/в введенням електролітних розчинів, за паралельної корекції порушень обміну калію та магнію.

Гіпокаліємія визначається як концентрація калію <3 ммоль/л. На практиці застосування ПД є найпоширенішою причиною гіпокаліємії, проте ТД проявляють навіть більший калійуретичний ефект. Терапія включає додаткове використання АМР під час усунення застійних явищ, підвищення доз інгібіторів РААС та додавання калію до раціону харчування. Крім виведення калію, діуретики часто призводять до втрати магнію, внаслідок чого розвивається гіпокаліємія, стійка до лікування. Хоча переконливі докази відсутні, можна розглянути додавання магнію до діуретичної терапії.

Гіперкаліємія ($K > 5,0$ ммоль/л) може виникнути у хворих, які отримують інгібітори РААС, особливо на тлі порушення функції нирок, хоча і є менш поширеним явищем, ніж гіпокаліємія. У пацієнтів із гіперкаліємією, що розвинулася гостро, з наявними порушеннями на електрокардіографії є нагода попередити виникнення небезпечних аритмій серця шляхом в/в введення кальцію. Тривала стратегія контролю гіперкаліємії полягає в оптимізації доз інгібіторів РААС. Перспективними є калій-біндери – новий клас препаратів, що здатні нейтралізувати надлишок калію.

*Підготував **Сергій Романюк***

*Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті
www.escardio.org*

Лікування серцевої недостатності у дорослих пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка

Захворюваність на серцеву недостатність (СН) зростає з віком. У міру старіння населення частота розвитку СН із часом також підвищуватиметься, як, зокрема, і смертність через цю патологію. Експертна група з СН на чолі з W.E. Chavey з медичного центру системи охорони здоров'я Мічиганського університету (США) торік розробила рекомендації, в основу яких лягли основні принципи лікування хворих на СН, зокрема із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Документ ґрунтується на даних обсерваційних, рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та експертних судженнях. Представляємо до вашої уваги ключові положення рекомендацій з акцентом на діагностиці та фармакотерапії основними групами препаратів у пацієнтів із СН.

Останнім часом розуміння причин та механізмів розвитку СН кардинально змінилося. Найчастіше поява СН пов'язана з ішемічним ураженням мозку, що ініціює каскад подій, опосередкованих нейрогормональними процесами, які негативно впливають на серце. Системи охорони здоров'я у всьому світі розглядають СН як клінічний стан, що потребує застосування найкращої терапії через його високу поширеність та значні витрати на лікування. На сьогодні наявні різні медикаментозні методи терапії, які у поєднанні з модифікацією способу життя можуть зменшити смертність та поліпшити якість життя хворих на СН. Однак різноманіття доступних стратегій призвело до розбіжностей при прийнятті клініцистами рішень щодо призначення оптимальної терапії СН та недостатнього використання ліків із доведеною ефективністю.

ЕТІОЛОГІЯ ТА ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ

Найпоширенішою причиною розвитку систолічної дисфункції ЛШ є ішемічна хвороба серця (ІХС), що викликає ішемічну кардіоміопатію. Неішемічна кардіоміопатія минає протягом 12 місяців від появи симптомів приблизно у 30% випадків. Для пацієнтів з/без ІХС характерні часті госпіталізації та підвищений ризик передчасної смерті. Типовими причинами декомпенсації СН є надмірне споживання солі та недотримання режиму терапії. Прогресувальне порушення насосної функції серця та небезпечні для життя аритмії (злоякісні) – найчастіші причини летальних наслідків серед пацієнтів із СН.

ДІАГНОСТИКА ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ

СН зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ) є поширеним клінічним станом у кардіології. За допомогою широко доступних методів можна виміряти ФВ ЛШ та оцінити ступінь систолічної дисфункції. Більш ніж 50% пацієнтів із СН мають збережену ФВ (СНзбФВ), або діастолічну дисфункцію. Її можна визначити на основі ехокардіографічних (ЕхоКГ) критеріїв, як-от співвідношення швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення, короткий час уповільнення раннього діастолічного наповнення та час ізоволемічної релаксації. Однак у багатьох осіб із СНзбФВ відсутні ЕхоКГ-ознаки діастолічної дисфункції. У деяких хворих може спостерігатися як систолічна, так і діастолічна СН. Інші причини СН зустрічаються рідше. Тому в багатьох клінічних випробуваннях були залучені лише пацієнти, в яких СН могла бути підтверджена задокументованою систолічною дисфункцією ЛШ.

Ознаки та симптоми СН

СН часто проявляється як задишка під час фізичного навантаження або у положенні лежачи. Також у пацієнтів нерідко спостерігаються застійний набряк, надмірна стомлюваність, кашель та відчуття швидкого насичення. Ці симптоми іноді помилково приписують іншим патологіям, зокрема пневмонії, астмі та виразковій хворобі. Аритмії, що спричиняють серцебиття, запаморочення або раптову смерть, можуть бути початковими проявами СН.

Класифікація СН

Загалом СН обмежує фізичну активність, а пацієнти з більш серйозними функціональними обмеженнями мають нижчу виживаність. Клініцисти Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) використовують чотирирівневу класифікацію функціональних класів (ФК) для оцінки прогнозу в осіб із СН та визначення популяцій хворих у клінічних дослідженнях, а саме:

- I – безсимптомна;
- II – слабо виражені симптоми;
- III – помірно виражені симптоми;
- IV – симптоми у стані спокою.

У 2001 р. Американська колегія кардіологів (ACC) та Американська асоціація серця (AHA) запропонували свою схему стратифікації, яка схожа, але не повторює запропонованої NYHA:

- A – у групі ризику;
- B – безсимптомна;
- C – симптоматична;
- D – рефрактерна.

Взаємозв'язок класифікацій NYHA та ACC/AHA показаний у таблиці.

Діагностичне обстеження та оцінка

Оцінка систолічної функції

У пацієнтів з імовірним діагнозом СН потрібно виконати оцінку систолічної функції за показником ФВ. Слід повторити процедуру, якщо клінічна ситуація змінилася, та її легко пояснити за допомогою анамнезу або фізикального обстеження. ФВ необхідно вимірювати через шість місяців після хірургічної або черешкірної ревааскуляризації та далі проводити лікування на основі ФВ.

Терапія СН базується на клінічних проявах, фізикальному обстеженні та визначенні ФВ. Найчастіше використовують ЕхоКГ, дещо рідше – інші методи візуалізації, як-то радіонуклідна й контрастна вентрикулографія, комп'ютерна томографія (КТ) серця, однофотонно-емісійна томографія (ОФЕКТ) з електрокардіографічною (ЕКГ) синхронізацією та магнітно-резонансна томографія (МРТ). Трансторакальна ЕхоКГ є широко доступною, легкою у виконанні й безпечною. Вона надає неінвазивні діагностичні дані про форму й функціонування шлуночків, товщину стінок та функції клапанів.

Функціональне тестування

Проби з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрія) можуть бути корисними для оцінки деяких пацієнтів із СН, зокрема за супутньої ІХС, та їхніх функціональних можливостей. Кардіопульмональні навантажувальні тести (ергоспірометрія) здатні визначити функціональну спроможність хворого. Особи з низьким дихальним об'ємом або дуже низькими показниками пікового споживання кисню можуть бути кандидатами на встановлення пристроїв для підтримання шлуночків та трансплантацію серця.

Катетеризація серця

Коронарна ангіографія та катетеризація лівих відділів серця ефективні при лікуванні СН, коли виявлення виразної ІХС або вади серця може вплинути на фармакотерапію або надасть необхідну інформацію для прийняття рішення щодо виконання операції. Катетеризація правих відділів серця допомагає при проведенні диференційної діагностики та для визначення стратегії лікування у пацієнтів із невстановленим волемічним статусом. Рішення про виконання катетеризації серця слід приймати на основі клінічної картини, особливостей пацієнта, результатів неінвазивного тестування та ретельного зважування ризиків і переваг.

Електрокардіографія

Переважає більшість випадків систолічної дисфункції ЛШ зумовлена розвитком ІХС. Для визначення наявності ІХС проводять стандартну ЕКГ у 12 відведеннях, щоб розпочати відповідні терапевтичні втручання. Також цей метод здатен виявити деякі аритмії, наприклад тріпотіння чи фібриляцію передсердь (ФП). На додачу, ЕКГ може бути корисною для оцінки дисинхронії між правим та лівим шлуночками.

Методи амбулаторного моніторингу

Основною причиною летальних наслідків серед пацієнтів із СН є раптова смерть, імовірно, через аритмії. Протягом останніх кількох років у низці досліджень було виявлено значне зростання показника виживаності серед осіб із симптоматичними або індукованими шлуночковими аритміями та ІХС із/без СН, в яких встановлено імплантовані кардіовертери-дефібрилятори (ІКД). Також отримані результати продемонстрували аналогічну користь ІКД у хворих на СН неішемічної етіології зі шлуночковими аритміями. Амбулаторний моніторинг має бути складовою оцінки будь-якого пацієнта із СН, в якого є підозри на наявність порушень ритму. Якщо у хворого виявлено шлуночкові аритмії, його слід направити для проведення подальших обстежень.

Оцінка BNP

Аналіз рівня мозкового натрійуретичного пептиду типу В (BNP) та його N-кінцевого фрагмента (NT-proBNP) допомагає у визначенні діагнозу та прогнозу в пацієнтів із СН. Ці білки наявні у кардіоміоцитах і вивільняються у відповідь на зміни, пов'язані з СН, як-то розтягнення міоцитів. BNP може бути корисним для встановлення діагнозу СН в осіб із задишкою. Однак BNP не диференціює причину розвитку СН (наприклад, СНзбФВ, СНзнФВ, вада серця, зокрема вроджена тощо). В умовах невідкладної допомоги значуща концентрація BNP свідчить про високу ймовірність СН, а мала – про низьку. Рівень BNP може бути підвищений за хронічної хвороби нирок (ХХН) і меншою мірою залежати від віку та статі. У пацієнтів з ожирінням BNP може бути низьким або нормальним навіть за умови підвищеного тиску наповнення ЛШ. Постійно підвищений рівень BNP у хворих, які лікуються із приводу СН, свідчить про гірший прогноз (Maisel et al., 2002).

Дослідження вмісту електролітів

Порушення електролітного балансу є поширеним явищем у пацієнтів із СН. Контроль концентрації калію та магнію в сироватці крові є важливим для більшості осіб із СН. Діуретики можуть значно знижувати ці показники. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), антагоністи альдостерону та дієтичні чинники можуть суттєво впливати на підвищення вмісту калію, особливо у пацієнтів із ХХН, зокрема у комбінації. Загалом із клінічної точки зору рівень калію має підтримуватися у діапазоні 4,0-5,0 мг-екв/л, магнію – 1,5-2,4 мг-екв/л.

У пацієнтів із СН може бути низький сироватковий рівень натрію. Часто це є наслідком накопичення надмірної кількості позаклітинної рідини, що призводить до розвитку гіпотонічної гіпонатріємії. Тож контроль рівня натрію у плазмі крові повинен бути включений до моніторингу інших електролітів.

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

У таблицях 1 та 2 наведені основні препарати й відповідні дозування для лікування хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ.

Діуретики

Діуретики застосовують для лікування гострого та хронічного об'ємного перевантаження серця. Петльові діуретики найчастіше призначають завдяки потужному діуретичному ефекту, але вони можуть бути пов'язані з гострою та хронічною компенсаторною гіпертрофією дистальних каналців, що призводить до зниження виведення сечі. Дозування петльових діуретиків суттєво різняться між пацієнтами, тому їх визначають на основі індивідуальної відповіді на лікування. Оскільки діуретики можуть викликати втрату калію та магнію, необхідний моніторинг цих електролітів.

Вплив діуретиків на смертність невідомий. Хоча немає повідомлень вивчення діуретиків при лікуванні СН у межах великих контрольованих клінічних випробувань, переважна більшість пацієнтів із СН отримували діуретики як базову терапію під час досліджень іАПФ, β-блокаторів (ББ), спіронолактону та дигоксину.

Усі петльові діуретики мають зіставну ефективність при застосуванні у відповідних дозах. Найчастіше призначуваним петльовим діуретиком є фуросемід, іншим віддають перевагу залежно від клінічної ситуації. Так, в осіб із декомпенсованою СН торасемід доцільно розглядати як альтернативу фуросеміду в пацієнтів, яких часто госпіталізують із приводу накопичення рідини. Етакринова кислота може бути варіантом для хворих із алергією на фуросемід, буметанід та торасемід.

Поєднання петльового діуретика з тіазидним посилює діуретичну дію за рахунок мінімізації компенсаторної гіпертрофії дистальних каналців. Однак підвищення такого ефекту, ймовірно, спричиняє збільшення втрати калію та магнію. Тож може знадобитися додатковий моніторинг сироваткових електролітів. Гідрохлоротіазид та метолазон (звичайний діапазон доз – 25-100 мг один чи два рази на день та 5-10 мг/добу відповідно) є тіазидними діуретиками, що найчастіше застосовують у комбінації з петльовими. Значна тривалість дії метолазону може сприяти його більшій ефективності порівняно з гідрохлоротіазидом у деяких пацієнтів.

В осіб із ХХН інколи доцільно призначати тіазидні діуретики у вищій дозі. Однак це може призвести до розвитку потенційних побічних ефектів комбінованої терапії, пов'язаних із надмірним діурезом, та, як наслідок, до виснаження електролітів, зниження артеріального тиску (АТ) та погіршення функцій нирок, що потребуватиме додаткового спостереження за пацієнтом. Отже, комбінацію петльового і тіазидного діуретика використовують здебільшого періодично, протягом короткого періоду часу, за потреби у збільшенні діурезу.

Антагоністи РААС

Усі пацієнти із СНзНФВ потребують інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що можна досягти за допомогою таких груп препаратів, як інгібітори рецепторів ангіотензину/неприлізину (ARNI), іАПФ або БРА. У більшості пацієнтів перевагу слід віддавати ARNI (McMurray et al., 2014; Velazquez et al. 2019).

Табл. 1. Лікування хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ

Табл. 1. Лікування хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ				
Класифікація АСС/АНА	В	С		Д
Класифікація NYHA	I	II, III		IV
симптоми наявні	симптоми відсутні	симптоми наявні чи в анамнезі		повторювана або стійка задишка
		відсутність госпіталізацій	попередні госпіталізації	
Медикаментозна терапія				
ARNI або іАПФ або БРА	іАПФ	ARNI ¹ або іАПФ або БРА	ARNI ¹ або іАПФ або БРА	ARNI ¹ або іАПФ або БРА
ББ	Так ²	Так	Так	Так ³
Антагоністи альдостерону		Так	Так	Так
Ізосорбиду динітрат / гідралазин		Окрема група пацієнтів ⁴	Окрема група пацієнтів ⁴	Окрема група пацієнтів ⁴
Діуретики		Застій PRN	Застій PRN	Так
Дигоксин		PRN ⁵	PRN ⁵	PRN ⁵
Івабрадин			Окрема група пацієнтів ⁶	Окрема група пацієнтів ⁶
Немедикаментозна терапія				
Розглянути доцільність встановлення кардіостимулятора AICD/Bi-V	Окрема група пацієнтів ⁷	Так	Так	Так
Лікування СН			Так	Так
Направлення на реалізацію багатопрофільної програми з лікування СН			Так	Так ⁸

Примітки: сірим кольором позначено «рекомендовано», світло-сірим – «розглянути можливість/доцільність».

ARNI – блокатори рецепторів ангіотензину/неприлизину, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину, ББ – β-блокатори, AICD – автоматизований імплантований кардіовертер-дефібрилятор, Bi-V – бівентрикулярний імплантований кардіостимулятор, PRN – pro re nata (за потреби).

¹ У двох випробуваннях було продемонстровано перевагу ARNI над еналаприлом у симптомних пацієнтів. ARNI не слід застосовувати спільно з іАПФ або БРА. В осіб із непереносимістю іАПФ через кашель варто розглянути призначення БРА. У разі непереносимості іАПФ за наявності хронічної хвороби нирок можна замінити його на ізосорбиду динітрат / гідралазин. Якщо є непереносимість іАПФ через ангіоневротичний набряк, доцільно розглянути лікування БРА або комбінацією ізосорбиду динітрату / гідралазину.

² Немає очевидних доказів користі ББ у безсимптомних пацієнтів, хоча багато хворих даної підгрупи мають інші показання для призначення цих препаратів, як-то ІХС.

³ Можна продовжувати застосування ББ в осіб із задишкою у стані спокою, за винятком пацієнтів з ознаками застою в легенях або гемодинамічної нестабільності.

⁴ Комбінація ізосорбиду динітрату / гідралазину виявилася корисною у представників негроїдної раси. Таке поєднання препаратів може бути додане до лікування пацієнтів, які лишаються симптомними незважаючи на терапію іАПФ та ББ, а також якщо воно добре переноситься без зменшення дозування іАПФ або ББ нижче за цільове.

⁵ Дигоксин може асоціюватися із симптоматичною користю. Якщо така відсутня, слід розглянути відміну препарату; однак це може призвести до клінічного погіршення, тому слід пильнувати даний процес.

⁶ Якщо за синусового ритму ЧСС>70 уд./хв при використанні максимально переносимої дози ББ.

⁷ Показання лише для безсимптомних пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією.

⁸ Необхідно прийняти консенсусне клінічне рішення щодо доцільності імплантації шлуночкового допоміжного пристрою, трансплантації чи надання паліативної допомоги.

Табл. 2. Дозування основних лікарських засобів, застосовуваних для терапії СН

Клас препаратів та генерична назва	Стартова доза	Цільова або звичайна доза
Препарати, показані для зниження смертності та/або зменшення симптомів¹		
ІАПФ¹		
Каптоприл	6,25 мг тричі на день (1/2 табл. ²)	12,5-50 мг тричі на день
Еналаприл	2,5 мг двічі на день	10 мг двічі на день
Фозиноприл	5-10 мг/добу	40 мг/добу
Лізиноприл	5 мг/добу	10-20 мг/добу
Периндоприл	2 мг/добу	8-16 мг/добу
Квінаприл	5 мг двічі на день	10-20 мг двічі на день
Раміприл	1,25 мг двічі на день	5 мг двічі на день
Трандолаприл	1 мг/добу	4 мг/добу
Антагоністи альдостерону¹		
Еплеренон	25 мг/добу	50 мг/добу
Спіролактон	12,5 мг/добу	25 мг/добу
БРА¹		
Кандесартан	4 мг/добу	32 мг/добу
Валсартан	40 мг двічі на день	160 мг двічі на день
ББ¹		
Бісопролол	1,25 мг/добу (1/4 табл. ³)	10 мг/добу
Карведилол	3,125 мг двічі на день	25 мг двічі на день
Метопрололу сулкат	12,5 мг/добу (1/2 табл.)	200 мг/добу
ARNI		
Сакубітрил/валсартан	49/51 двічі на день	97/103 двічі на день
Інгібітор І_f-каналів синусового вузла		
Івабрадин	5 двічі на день	7,5 двічі на день
Вазодилатори¹		
Гідралазин	37,5 мг тричі на день	75 тричі на день
Ізосорбід динітрат / гідралазин	20/37,5 тричі на день	40/75 тричі на день
Ізосорбід динітрат	20 мг тричі на день	40 мг тричі на день
Препарати для симптоматичної терапії¹		
Тіазидні діуретики⁴		
Гідрохлоротіазид	25 мг/добу	25-100 мг/добу
Металазон	2,5 мг/добу	2,5-10 мг/добу
Петльові діуретики⁴		
Буметанід	1 мг/добу	1-10 мг 1-3 рази на добу
Етакринова кислота	25 мг/добу	25-200 мг 1-2 рази на добу
Фуросемід	40 мг/добу	40-400 мг 1-3 рази на добу
Торасемід	20 мг/добу	20-100 мг 1-2 рази на добу
Інотропні засоби¹		
Дигоксин	0,125 мг/добу	0,125-0,375 мг/добу

Примітки: ¹ Хоча доступні інші препарати цих класів, вони не показали зниження смертності або зменшення симптомів у пацієнтів із СН; ² звичайні дози; ³ таблетка має насічку для поділу навпіл; ⁴ застосування діуретиків у цільових дозах не вивчали; слід титрувати за потреби для купірування симптомів.

ARNI

Нейтральна ендопептидаза (неприлизин) – фермент, який широко експресується та має багато функцій, зокрема сприяє деградації низки вазоактивних речовин, активність яких знижує навантаження на серце. У нещодавньому дослідженні PARADIGM HF інгібітор неприлизину (сакубітрил) у поєднанні з БРА (валсартан) порівнювали з еналаприлом по 10 мг двічі на день у 842 пацієнтів із симптоматичною СНзНФВ. Дослідження, заплановане строком на 34 місяці, було припинене на 27-му місяці через переваги ARNI щодо первинної кінцевої точки – загальної смерті від серцево-судинних причин або першої госпіталізації з приводу СН. У РКД PIONEER-HF порівнювали терапію ARNI та еналаприлом при гострій декомпенсованій СН. У 881 хворого, що отримував ARNI, спостерігалось більш значуще зниження рівня NT-proBNP.

ARNI мають ті ж протипоказання, що іАПФ і БРА, а також їх не слід застосовувати разом з іАПФ. Переваги терапії ARNI над еналаприлом є значущими, проте це новий клас лікарських засобів, який вивчали лише у декількох випробуваннях, а постмаркетингові дані ще не доступні.

Інгібітори АПФ

Ці препарати ефективні у лікуванні осіб із систолічною СН. У низці масштабних РКД було показано їхню користь щодо впливу на захворюваність та смертність як у безсимптомних, так і симптомних пацієнтів. Інгібітори АПФ довгий час вважалися наріжним каменем терапії для всіх хворих за відсутності абсолютних протипоказань.

Результати випробування PARADIGM HF показали переваги ARNI над еналаприлом; однак пацієнти спершу отримували еналаприл для забезпечення переносимості лікування. Враховуючи відсутність реального клінічного досвіду терапії ARNI, на сьогодні розумним вибором може бути іАПФ або ARNI. Подвійна терапія іАПФ та ARNI протипоказана.

Призначення іАПФ пацієнтам із СН клініцисти часто уникають через імовірний ризик несприятливих подій та протипоказання. Такі фактори, як знижений АТ, підвищений рівень креатиніну сироватки та кашель не повинні вважатися абсолютними протипоказаннями. На початку лікування необхідний ретельний моніторинг, якщо систолічний АТ <100 мм рт. ст. або має місце збільшення вмісту креатиніну. У деяких пацієнтів спостерігається непереносимість іАПФ. За цих умов альтернативою можуть бути ARNI, БРА або ізосорбиду динітрат / гідралазин. Якщо ARNI, іАПФ та БРА протипоказані, перевагу слід віддати ізосорбиду динітрату / гідралазину (The SOLVD Investigators, 1991; Cohn et al., 1991; The CONSENSUS Trial Study Group, 1987).

БРА

Є достатньо даних на підтвердження ефективності використання БРА у пацієнтів із непереносимістю іАПФ. Докази свідчать, що користь БРА еквівалентна такій іАПФ. Однак при веденні більшості хворих лікарі все ще віддають перевагу іАПФ перед БРА з метою інгібування РААС через нижчу вартість та більший клінічний досвід застосування. Дослідження, в яких би порівнювали ізосорбиду динітрат / гідралазин та БРА серед хворих на СН із непереносимістю іАПФ, відсутні.

Додавання БРА до іАПФ не рекомендоване. У клінічних випробуваннях БРА додавали до іАПФ для зменшення стійких симптомів у пацієнтів із СН. Однак побічні явища, що виникають при використанні цієї комбінації серед пацієнтів без СН, викликають сумніви щодо доцільності її призначення. Також варто зауважити, що при лікуванні ARNI, іАПФ, БРА та антагоністами альдостерону може зростати рівень калію. Поєднане застосування даних препаратів асоційоване з ризиком розвитку гіперкаліємії (Pfeffer et al., 2003).

Антагоністи альдостерону

Використання цих лікарських засобів показане у всіх пацієнтів із СНзпФВ та симптоматичною СН. Також антагоністи альдостерону слід призначати особам після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда з розвинутою систолічною дисфункцією, очевидними ознаками СН чи супутнім цукровим діабетом. Антагоністи альдостерону значно знижують смертність та госпіталізацію із приводу СН.

Антагоністи альдостерону призначають хворим на симптоматичну СН із рівнем креатиніну в плазмі крові <2,5 мг/дл або розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації >30 мл/хв/1,73 м² без початкової гіперкаліємії (К >5,0 мг-екв/л). Після введення антагоніста альдостерону слід ретельно контролювати сироватковий рівень калію.

Два доступні препарати – еплеренон і спіронолактон у низьких дозах, відрізняються за дієвістю та іншими ефектами, зокрема антиандрогенними властивостями останнього. Спіронолактон удвічі потужніший за еплеренон, але він також спричиняє розвиток гінекомастії у 7% чоловіків при призначенні дози 25 мг/добу на відміну еплеренону.

На додаток, обидва засоби є калійзберігальними діуретиками і можуть викликати гіперкаліємію, особливо при одночасному застосуванні з ARNI, іАПФ або БРА. У клінічному дослідженні впливу антагоніста альдостерону в пацієнтів із тяжкою СН виразна гіперкаліємія була рідкісною (2%). Однак вона частіше мала місце у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (5,5%), та в осіб із менш тяжкою СН (8%) (Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, 1999; Pitt et al., 2005; EMPHASIS-HF, 2011).

Бета-блокатори

Дані лікарські засоби показані пацієнтам із СНзнФВ, за винятком тих, хто має задишку у стані спокою з ознаками застою, гемодинамічну нестабільність або непереносимість ББ. У дослідженнях ефективності ББ за участю осіб із симптоматичною СН були виявлені значні переваги препаратів щодо зниження смертності, завдяки чому ББ стали основою лікування СН. Користь ББ у пацієнтів зі встановленою безсимптомною дисфункцією ЛШ після перенесеного інфаркту міокарда є добре підтвердженою. Порівняльні дані щодо впливу ББ у безсимптомних пацієнтів з ідіопатичною СН відсутні.

Проте не можна стверджувати, що ББ мають класовий вплив на СН. У межах РКД було показано ефективність трьох препаратів – карведилолу, метопрололу сукцинату та бісопрололу в цільових дозах 25 мг двічі на день, 200 мг/добу та 10 мг/добу відповідно – щодо досягнення зіставного статистично значущого зниження смертності у пацієнтів із СН. Інші ББ не продемонстрували користі стосовно даного показника у цих РКД. Проте варто зауважити, що доказів на підтвердження переваги одного із трьох зазначених ББ немає.

ББ слід призначати хворим на СН з обережністю, але очевидно, що це мають бути лікарі первинної ланки. Препарати слід додавати, коли пацієнти стабільні, щоб зменшити прогресування захворювання. ББ не варто додавати як рятувальну терапію у пацієнтів із декомпенсованою СН. Початкову дозу необхідно подвоювати кожні 2-4 тижні доти, доки хворий не зможе переносити вищі дози, або ж не буде досягнуто цільової. Посилення задишки, погіршення СН чи розвиток гіпотензії мають пришвидшити оцінку стану пацієнта і, можливо, зумовлять збільшення застосування діуретиків чи відміну або зменшення ББ (CIBIS II Investigators and Committees, 1999; Packer et al., 1996; MERIT HF Study Group, 1999; Poole-Wilson et al., 2003).

Вазодилататори прямої дії

Комбінацію ізосорбиду динітрату в дозі 40 мг та гідралазину по 75 мг тричі на день можна застосовувати в афроамериканців із симптоматичною СН у разі нормального сприйняття лікування відповідно до АТ, а також як альтернативу за непереносимості іАПФ та БРА у загальній популяції хворих на СН. Також така комбінація є доцільною в осіб із СН за нормальної реакції АТ на терапію, в яких симптоми лишаються стійкими на тлі використання іАПФ, БРА та/або ББ. Головний біль може виникнути, але частіше вщухає при продовженні лікування.

Вазодилататори прямої дії були одними з перших препаратів, які показали поліпшення виживаності серед осіб із СН. Згодом у межах РКД було продемонстровано більші переваги іАПФ над цими лікарськими засобами, особливо за СН І та ІІ ФК згідно з NYHA. Під час аналізу результатів цих випробувань комбінація ізосорбиду динітрату та гідралазину показала ефективність в афроамериканській когорті хворих. Окрім того, зменшення смертності у цій популяції пацієнтів із застосуванням ізосорбиду динітрату та гідралазину в фіксованій дозі було виявлене у проспективному дослідженні, в якому їх додавали до базової терапії (Taylor et al., 2004).

Інші препарати

Дигоксин

Доцільно розглянути застосування дигоксину в пацієнтів, які лишаються симптоматичними незважаючи на терапію діуретиками, іАПФ та ББ, а також в осіб із ФП. Дигоксин можна призначати хворим, які приймають спіронолактон, проте слід враховувати, що останній може підвищувати рівень дигоксину шляхом зниження ниркової екскреції. Щодо еплеренону такі дані відсутні. Також дигоксин може зменшувати симптоми та частоту госпіталізації у пацієнтів із СН, які лишаються симптоматичними навіть на тлі індивідуальної терапії діуретиками, іАПФ та ББ. Варто зауважити, що оскільки дигоксин не чинить ефекту на загальну смертність, перш ніж призначити цей препарат, рекомендовано застосовувати інші методи лікування, які впливають на цей показник.

Звичайний діапазон доз дигоксину становить 0,125-0,25 мг/добу, які необхідно коригувати залежно від симптомів, інших препаратів або наявності ниркової дисфункції. За даними ретроспективного аналізу єдиного великого дослідження впливу дигоксину в пацієнтів із СН можна припустити, що сироватковий рівень препарату для лікування симптоматичної СН має бути <1 нг/мл при вимірюванні щонайменше через 6-8 год після введення. Дигоксин також використовують для контролю частоти шлуночкових скорочень в осіб із СН та ФП (повинен бути >1 нг/мл) (The Digitalis Investigation Group, 1997).

Івабрадин

Інгібітор If-каналів синусового вузла івабрадин може бути показаний пацієнтам, госпіталізованим протягом останніх 12 місяців із приводу декомпенсованої СНзНФВ, що лишилися симптоматичною, із синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень >70 уд./хв, які приймають щонайменше 50% дози ББ від цільової. У дослідженні SHIFT (2010) івабрадин порівнювали із плацебо у 6558 пацієнтів протягом 22,9 місяця. У групі івабрадину частота досягнення первинної кінцевої точки щодо серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу декомпенсованої СН знизилася на 18%. Проте слід зазначити, що івабрадин можна застосовувати лише в пацієнтів із синусовим ритмом. Оскільки ефективність використання ББ стосовно смертності чітко доведено, потрібно докласти зусиль для титрування ББ до цільової дози перед початком приймання івабрадину.

БКК

На даний час немає доказів на підтвердження використання БКК при систолічній СН. Однак у разі потреби призначення БКК із приводу артеріальної гіпертензії, препарати другого покоління виявляються безпечними. Було показано, що ліки першого покоління (верапаміл, дилтіазем) асоційовані з несприятливими подіями у пацієнтів після інфаркту міокарда з систолічною дисфункцією. Подальші дослідження інших БКК (наприклад, амлодипіну, фелодипіну) для терапії СН ішемічного та неішемічного генезу III-IV ФК за NYHA продемонстрували їхню безпеку, але не ефективність. Аналіз РКД із використанням амлодипіну виявив зниження смертності на 46% у пацієнтів із СН неішемічної етіології. Однак наступне випробування не показало користі амлодипіну щодо зменшення летальних випадків при неішемічній кардіоміопатії.

Інотропні препарати

Внутрішньовенну інотропну терапію симпатоміметиками (добутаміном/дофаміном) або інгібіторами фосфодіестерази III типу (мілриноном) можна застосовувати в осіб, госпіталізованих із гострою декомпенсованою СН без адекватної чи своєчасної відповіді на лікування діуретиками.

Інотропні засоби можуть збільшувати серцевий викид і зменшувати системний та легеневий судинний опір. Хоча ці препарати здатні знижувати симптоми й частоту госпіталізацій, вони пов'язані зі зростанням смертності.

Болюсне введення або безперервна інфузія добутаміну/мілринону в домашніх умовах не рекомендовані для рутинного лікування СН. Інотропні засоби у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії можна застосовувати в межах надання паліативної допомоги в осіб із СН на термінальній стадії або як міст до трансплантації. Домашню терапію слід розглядати лише у пацієнтів із СН на термінальній стадії, враховуючи те, що вона може корелювати зі збільшенням смертності.

Антиаритмічні препарати

Незважаючи на високу поширеність ФП та гемодинамічно нестабільної шлуночкової тахікардії, відсутні дані на підтвердження значної користі конкретних антиаритмічних засобів для запобігання чи лікування аритмій у пацієнтів із СН. Апаратна терапія дещо витіснила використання антиаритмічних препаратів для первинної терапії шлуночкових аритмій. Однак ці стратегії можна застосовувати у поєднанні в окремій групі хворих для пригнічення шлуночкових аритмій та мінімізації спрацювання пристрою. Слід уникати призначення антиаритміків із негативними інотропними ефектами, як-от флекаїнід, в осіб із СН з/без використання апаратної терапії. Лікування антиаритмічними засобами не має прямої кореляції з поліпшенням функціонального стану пацієнта або зменшенням смертності через СН (Van Gelder et al., 2010; AFFIRM, 2002).

Гіполіпідемічні засоби

Найпоширенішою причиною розвитку СН, вторинною щодо систолічної дисфункції, є ішемічне пошкодження. Однак немає широких показань для призначення терапії статинами у всіх пацієнтів із симптоматичною систолічною СН. У двох великих рандомізованих дослідженнях оцінювали ефект розувастатину в пацієнтів із симптоматичною систолічною СН. В одному були задіяні всі хворі на СН, тоді як в іншому – лише із СН ішемічного генезу. В жодному випробуванні не було показано суттєвої користі препарату стосовно поліпшення виживаності чи зменшення серцевих ускладнень, лише в одному – незначне зниження госпіталізацій із приводу кардіальних подій. Однак проблем щодо безпеки статинотерапії у пацієнтів із високим ризиком не виникало. Тож рішення про призначення статинів слід приймати з огляду на індивідуальні характеристики хворого та після спільного обговорення з лікарем (Tavazzi et al., 2008; Kieckshus et al., 2007).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.med.umich.edu

Ведення пацієнтів із цукровим діабетом та серцевою недостатністю

Спільна робоча група Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейської Асоціації з вивчення діабету (EASD) 2019 р. розробила оновлену настанову щодо лікування та профілактики цукрового діабету (ЦД), предіабету й серцево-судинних захворювань (ССЗ). Представляємо до вашої уваги огляд рекомендацій стосовно лікування серцевої недостатності (СН) у пацієнтів із ЦД, а також терапії ЦД із метою зниження ризику розвитку СН.

Пацієнти із предіабетом та ЦД мають підвищений ризик розвитку СН, зокрема, зі зниженою або збереженою фракцією викиду (ФВ). І навпаки, в осіб із наявною СН імовірність виникнення ЦД збільшується. Коморбідність ЦД та СН пов'язана з високим ризиком госпіталізації з приводу СН, смерті через ССЗ та від усіх причин. Медикаментозне лікування та терапія на основі імплантованих пристроїв однаково ефективні для пацієнтів з/без ЦД. Оскільки у хворих на ЦД частими є розвиток дисфункції нирок та гіперкаліємії, рекомендоване корегування доз деяких препаратів, наприклад блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

ЦД є важливим фактором ризику розвитку СН (Agonow et al., 1999; Gottdiener et al., 2000). У дослідженнях ефективності препаратів для зниження глікози СН спостерігалася у 4-30% пацієнтів (White et al., 2013; Marso et al., 2016; Zinman et al., 2015; Castagno et al., 2011). Нерозпізнану СН також часто виявляють у 28% осіб із ЦД: 25% зі зниженою ФВ і 75% – збереженою (Nichols et al., 2001, 2004). На додачу, у хворих із рівнем HbA_{1c} у діапазоні $\geq 5,5$ -6,4% (предіабет) ризик СН зростає на 20-40% (Matsushita et al., 2010). СН асоційована зі значною поширеністю ЦД та інших дисглікемічних станів і вважається фактором ризику розвитку ЦД, який, швидше за все, пов'язаний з інсулінорезистентністю (Amato et al., 1997). Наявні дані вказують на те, що ЦД зустрічається при СН незалежно від ФВ лівого шлуночка (ЛШ) (Chioncel et al., 2017; Digitalis Investigation Group, 1997).

Результати масштабного загальноєвропейського реєстру показали, що 36% амбулаторних хворих на хронічну СН мали ЦД, тоді як у пацієнтів, госпіталізованих із приводу гострої СН, ЦД був у <50% (Dauriz et al., 2017; Targher et al., 2017). Важливо, що в осіб із СН без ЦД спостерігається підвищений ризик ЦД, який зростає через тяжкість СН та застосування петльових діуретиків (Amato et al., 1997; Demant et al., 2014).

ПРОГНОСТИЧНІ НАСЛІДКИ ЦД ПРИ СН

ЦД суттєво корелює з несприятливими наслідками СН, при цьому найбільшу прогностичну цінність таких даних виявлено у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (Dauriz et al., 2017; Cavender et al., 2015; MacDonald et al., 2008). Серцево-судинна смерть, зокрема, пов'язана з погіршенням СН, а також на 50-90% вища у хворих на ЦД і СН незалежно від її фенотипу (McMurray et al., 2014; Johansson et al., 2016; Yusuf et al., 2003). У двох дослідженнях було показано, що предіабет та недіагностований ЦД в осіб із СН асоційовані з вищим ризиком несприятливих клінічних і летальних наслідків (McMurray et al., 2014; Kristensen et al., 2017; Triposkiadis et al., 2016). Окрім того, у пацієнтів із погіршенням СН зі зниженою ФВ щойно діагностований предіабет був незалежно пов'язаний із вищим довгостроковим ризиком смерті через ССЗ та усі причини, що свідчить про важливість скринінгу на попередній ЦД у цій популяції хворих (Pavlovic et al., 2019).

У разі розвитку гострої СН ЦД збільшує імовірність внутрішньолікарняної летальності, смерті впродовж року внаслідок усіх причин та повторної госпіталізації з приводу СН протягом року (Targher et al., 2017; Crespo-Leiro et al., 2016).

МЕХАНІЗМИ ДИСФУНКЦІЇ ЛШ ПРИ ЦД

Основними причинами розвитку СН у хворих на ЦД є ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна хвороба нирок (ХХН), артеріальна гіпертензія (АГ) та прямий вплив інсулінорезистентності/гіперглікемії на міокард (Seferovic, Paulus, 2015). ІХС часто асоційована з підвищенням ризику інфаркту міокарда (ІМ) та ішемічної міокардіальної дисфункції. Контроль АГ пов'язаний із меншою імовірністю появи СН. Відповідно до наявних даних досліджень, атеросклероз артерій нижніх кінцівок, більша тривалість ЦД, старіння, підвищення індексу маси тіла та ХХН є предикторами виникнення СН у пацієнтів із ЦД (Adler et al., 2000; Carr et al., 2005; Nichols et al., 2001). Складні патофізіологічні механізми можуть зумовити розвиток дисфункції міокарда, навіть за відсутності ІХС або АГ (Maack et al., 2018).

ФЕНОТИПИ ДИСФУНКЦІЇ ЛШ ПРИ ЦД

Дисфункція ЛШ у пацієнтів із ЦД може проявлятися наявністю СН зі зниженою, проміжною чи збереженою ФВ (Boyer et al., 2004; Stahrenberg et al., 2010). Діастолічна дисфункція ЛШ часто зустрічається за розвитку як предіабету, так і ЦД, і ступінь тяжкості корелює з резистентністю до інсуліну та рівнем порушення регуляції обміну глюкози (Aguilar et al., 2010).

ТЕРАПІЯ СН В ОСІБ ІЗ ЦД

Лікування СН включає фармакологічні стратегії та терапію з імплантацією пристроїв, переваги котрих підтверджено в рандомізованих контрольованих дослідженнях серед хворих, 30-40% яких мали ЦД. Призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та β-блокаторів показано у симптомних пацієнтів із СН зі зниженою ФВ та ЦД із метою зниження ризику госпіталізації та смерті (I, A) (Gustafsson et al., 1999; Bobbio et al., 2003; Domanski et al., 2003). Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) доцільно застосовувати у хворих, які залишаються симптомними незважаючи на лікування іАПФ та β-блокаторами, щоб зменшити ймовірність госпіталізації та смерті (I, A) (Pitt et al., 1999; Zannad et al., 2011).

Особам із ЦД рекомендовані імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) або серцева ресинхронізувальна терапія з імплантованим дефібрилятором (I, A) (Bristow et al., 2004; Kober et al., 2016). У клінічному випробуванні з використанням аортокоронарного шунтування (АКШ) при СН зі зниженою ФВ та дво- або трисудинним ураженням коронарних артерій (КА) різниці в ефективності хірургічної реваскуляризації у пацієнтів з/без ЦД не виявлено (MacDonald et al., 2015). Можна розглянути трансплантацію серця у разі термінальної стадії СН. Проте у масштабному проспективному дослідженні за участю пацієнтів, яким виконували дане оперативне втручання, було показано знижену ймовірність 10-річної виживаності осіб із ЦД (Kilic et al., 2012). Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) показані симптомним хворим на СН зі зниженою ФВ та ЦД, в яких наявна непереносимість іАПФ, з метою зниження ризику госпіталізації та смерті внаслідок СН (I, B) (Granger et al., 2003; Konstam et al., 2009; Maggioni et al., 2002).

У пацієнтів із ЦД, СН зі зниженою ФВ, що лишаються симптомними незважаючи на лікування іАПФ, β-блокаторами та АМР, доцільно застосовувати сакубітріл/валсартан замість іАПФ (I, B) (Kristensen et al., 2016; McMurray et al., 2014). У хворих на СН зі збереженою, проміжною та зниженою ФВ й ознаками та/або симптомами скопчення рідини для зменшення симптомів рекомендоване призначення діуретиків (I, B) (Faris et al., 2012). Реваскуляризація серця за допомогою АКШ продемонструвала зіставні переваги щодо зменшення довгострокового ризику смерті у пацієнтів із СН та зниженою ФВ з/без ЦД та рекомендована за наявності дво- або трисудинного ураження КА, включно зі значним стенозом лівої передньої низхідної артерії (I, B) (MacDonald et al., 2015).

Використання івабрадину варто розглянути у пацієнтів із ЦД, СН, синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень у спокої >70 уд./хв, якщо вони лишаються симптомними незважаючи на належне лікування β -блокаторами у максимальній переносимій дозі, іАПФ/БРА та АМР (Іа, В) (Komajda et al., 2015). Прямий інгібітор реніну аліскірен хворим на ЦД та СН зі зниженою ФВ не рекомендований через підвищений ризик розвитку гіпотонії, погіршення функції нирок, гіперкаліємії та інсульту (ІІІ, В) (Gheorghiade et al., 2013).

ТЕРАПІЯ ЦД ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ СН

Інгібітори натрійзалежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT2) емпагліфлозин, канагліфлозин та дапагліфлозин слід призначати для зниження ризику госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ЦД (І, А) (Zinman et al., 2016; Wiviott et al., 2019; Mahaffey et al., 2018). Застосування метформіну необхідно розглянути для лікування ЦД у хворих на СН, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) є стабільною та складає >30 мл/хв/1,73 м² (Іа, С). При використанні метформіну відзначене зниження ризику смерті та госпіталізації з приводу СН порівняно з інсуліном та сульфонілсечовиною (Eurich et al., 2005; Masoudi et al., 2005). Застереження щодо розвитку лактоацидозу не є обґрунтованими (Eurich et al., 2013).

Дані стосовно впливу препаратів сульфонілсечовини на СН суперечливі. Показано вищий рівень летальності на 20-60% та більшу ймовірність виникнення СН на 20-30% порівняно з метформіном (Pantalone et al., 2009; Tzoulaki et al., 2009). Додавання сульфонілсечовини до метформіну було пов'язане зі зростанням ризику несприятливих подій та смерті при порівнянні з комбінацією метформіну та інгібітора дипептидилпептидази-4 (DPP4) (Eriksson et al., 2016). Однак у дослідженнях UKPDS, NAVIGATOR та ADOPT підвищеного ризику СН не виявлено (Viberti et al., 2002; Holman et al., 2010; UKPDS Group, 1998).

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP1-RA) ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид, ексенатид та дулаглутид (ІІb, А), а також інгібітори DPP4 ситагліптин та лінагліптин чинять нейтральний вплив щодо ризику госпіталізації внаслідок СН та можуть бути розглянуті при лікуванні ЦД (ІІb, В) (Holman et al., 2017; Marso et al., 2016; Pfeffer et al., 2015; Rosenstock et al., 2016; Husain et al., 2019; Gerstein et al., 2019; Jorsal et al., 2017; Margulies et al., 2016; Green et al., 2015; Rosenstock et al., 2019).

В осіб із прогресувальною систолічною СН та зниженою ФВ можна розглянути використання інсуліну (ІІb, С) (Smooke et al., 2005). Тіазолідиндіони піоглітазон та розиглітазон не рекомендовані пацієнтам із ЦД та підвищеним ризиком розвитку СН (або попередньою СН) (ІІІ, А) (Dormandy et al., 2005; Gerstein et al., 2006; Home et al., 2009). Інгібітор DPP4 саксагліптин асоційований зі значною імовірністю госпіталізації з приводу СН, тому його не слід застосовувати для лікування ЦД у пацієнтів із ризиком розвитку СН (або попередньою СН) (ІІІ, В) (Scirica et al., 2013).

Таким чином, потрібні додаткові випробування для кращого розуміння двобічного зв'язку між ЦД та СН, включно з патофізіологією діабетичної кардіоміопатії. Крім того, необхідне подальше проведення досліджень з огляду на розбіжність доказів щодо кореляції між інгібіторами DPP4 та ризиком СН, а також із метою встановлення, як інгібітори SGLT2 поліпшують наслідки СН за відсутності ЦД (наявності предіабету). На додачу, варто визначити, чи призводить поєднання інгібітора SGLT2 та сакубітрілу/валсартану до розвитку надмірного діурезу/гіпотензії. При вивченні цих важливих питань слід враховувати ризик поліпрагмазії з точки зору прихильності до терапії, побічних реакцій та взаємодій ліків, особливо серед хворих на СН та ЦД із груп ризику, як-то особи похилого віку та/або за наявності множинних супутніх захворювань.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Тівомакс®

Тівомакс-Дарниця



надійний
перевірений практикою
інфузійний³

новий
зручний
питний



- ✓ для старту терапії в умовах стаціонару і поліклініки
- ✓ для амбулаторного етапу лікування стаціонарних хворих

ЖИВІ СУДИНИ – ЖИВІ ТКАНИНИ!²

ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ З ВАЗОДИЛАТАЦІЙНОЮ, ЕНДОТЕЛІЙ ВІДНОВЛЮЮЧОЮ ТА АНТИТРОМБОТИЧНОЮ ДІЄЮ¹

ТІВОМАКС-А UA/16994/01/01.

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить L-аргініну L-аспартату 200 мг; **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Показання.** У комплексній терапії ішемічної хвороби серця, атеросклерозу судин серця і головного мозку, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу периферичних судин; станів після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу; міокардіопатії, хронічної серцевої недостатності; гіперхолестеринемії; хронічних обструктивних захворювань легень, інтерстиціальної пневмонії, ідіопатичної легеневої гіпертензії, хронічної постемболічної легеневої гіпертензії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Тяжкі порушення функції нирок. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо під час їди по 5 мл 3–6 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8–15 днів; **Діти.** Не застосовувати дітям віком до 18 років. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечника, нудота безпосередньо після застосування лікарського засобу, які зникають самостійно. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ТІВОМАКС-ДАРНИЦЯ UA/13827/01/01.

Діюча речовина: аргініну гідрохлорид. 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Препарат** проникає через плацентарний бар'єр, фільтрується в ниркових клубочках, однак практично повністю реабсорбується в ниркових канальцях. **Показання.** Атеросклероз судин серця і головного мозку; атеросклероз периферичних судин; у тому числі з порушення периферичної кровообігу. Діабетична ангіопатія, ішемічна хвороба серця, Стенокардія. Стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. Хронічна серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія. Гіперхолестеринемія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремний ацидоз. Застосування калієзберігаючих діуретиків, спіролактону. **Побічні реакції.** З боку серцево-судинної системи: коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно краплинно із швидкістю 10 крапель на хвилину протягом перших 10–15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину. Добова доза препарату – 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астеничних станах дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Для дітей до 12 років дозу препарату становить 5–10 мл на 1 кг маси тіла на добу. **Діти.** Препарат застосовують дітям віком від 3 років. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

¹ ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ТІВОМАКС-ДАРНИЦЯ.

² Рекламний слоган. Мається на увазі описаний в інструкції для медичного застосування Тівомакс-Дарниця активуючий вплив на гуанілатциклазу і рівень шкільного гуанілатмонофосфату в ендотелії судин, запобігаючи вплив на творення і розвиток атеросклеротичних бляшок, пригнічуючий вплив на синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладких м'язів судинної стінки.

³ Рекламний слоган. Мається на увазі використання в медицині з 2015 року.

ІНФОРМАЦІЯ НАВЕДЕНА В СКОРОЧЕНОМУ ВИГЛЯДІ, ПОВНУ ІНФОРМАЦІЮ ВИКЛАДЕНО В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.

Інформація призначена виключно для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження виключно на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



Лікує судинну патологію в неврології, кардіології, хірургії¹

Лікування й профілактика цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань

Торік Європейське товариство кардіологів (ESC) разом з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) розробило оновлені методичні рекомендації щодо лікування та профілактики цукрового діабету (ЦД), предіабету й серцево-судинних захворювань (ССЗ). У документі узагальнено сучасні докази з метою надання допомоги клініцистам у застосуванні оптимальних стратегій ведення конкретного пацієнта. Настанову було доповнено на основі нових даних, зібраних під час звичайної рутинної практики, діагностичних, терапевтичних процесів у лікуванні та профілактиці ССЗ в осіб із ЦД та предіабетом, оцінено співвідношення ризику й користі, вплив ЦД на серцево-судинну систему тощо.

Поширеність ЦД в усьому світі продовжує зростати. Станом на 2017 р. 60 млн дорослих європейців страждали на ЦД 2-го типу. За прогнозом, до 2045 р. ЦД 2-го типу матимуть 600 млн людей у світі, приблизно стільки ж – предіабет (IDF, 2019). Ці невтішні показники, зокрема, свідчать, що ризик смерті від передчасного ССЗ є дуже високим. Важливо усвідомлювати фактори ризику розвитку хвороби, пов'язані з віком, статтю, расою, супутньою патологією та наслідки ЦД 2-го типу для жінок (зокрема внутрішньоутробний вплив), які вказують на необхідність впровадження індивідуального підходу з урахуванням усіх ризиків. Вплив ЦД на якість життя пацієнта та його родичів визначає актуальність проблеми у галузі охорони здоров'я загалом на міжнародному рівні.

КОНТРОЛЬ АТ

Антигіпертензивне лікування рекомендовано призначати пацієнтам із ЦД та офісним артеріальним тиском (АТ) $>140/90$ мм рт. ст. (I, A) (Emdin et al., 2015; Thomopoulos et al., 2016). У хворих на ЦД та артеріальну гіпертензію (АГ) слід застосовувати індивідуальний терапевтичний підхід. Відповідно до оновлених рекомендацій, цільовий рівень АТ, зокрема, систолічного (САТ) становить 130 мм рт. ст., за хорошої переносимості лікування <130 мм рт. ст., але не <120 мм рт. ст. (I, A). В осіб похилого віку (>65 років) цільовий САТ має бути 130-139 мм рт. ст. (I, A) (Emdin et al., 2015; Zoungas et al., 2014; Xie et al., 2016). Діастолічний АТ (ДАТ) складає <80 мм рт. ст., але не <70 мм рт. ст. (I, C) (Williams et al., 2018). Під час лікування досягнення САТ <130 мм рт. ст. слід прагнути у пацієнтів із високим ризиком порушення мозкового кровообігу (приміром, з інсультом в анамнезі) або діабетичної нефропатії (Ib, C) (Bangalore et al., 2011; Mancia, Grassi, 2018; Tocci et al., 2011).

У разі розвитку АГ хворим на ЦД та предіабет слід рекомендувати модифікацію способу життя, як-от втрата ваги у разі надмірної, фізична активність, обмеження вживання алкоголю, солі, збільшення споживання фруктів та нежирних молочних продуктів (I, A) (Sacks et al., 2001; Toledo et al., 2013; Wing et al., 2011). Для контролю АТ таким пацієнтам доцільно застосовувати блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), особливо за наявності мікроальбумінурії, альбумінурії, протеїнурії або гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) (I, A) (Sacks et al., 2001; Weber et al., 2010).

Розпочинати фармакологічне лікування варто з комбінації блокатора РААС та блокатора кальцієвих каналів (БКК) або тіазидного/тіазидоподібного діуретика (*I, A*) (Lindholm et al., 2002; Wald et al., 2009). У пацієнтів із порушенням глікемії натще або предіабетом слід віддавати перевагу блокаторам РААС перед β -блокаторами або діуретиками для зниження ризику розвитку ЦД (*IIa, A*) (Tosci et al., 2011; McMurray et al., 2010). На додаток, потрібно враховувати вплив агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP1-RA) та інгібіторів натрійзалежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT2) на АТ (*IIa, C*). Пацієнтам із ЦД варто рекомендувати домашній моніторинг АТ (*IIa, C*) (McManus et al., 2018). Із метою оцінки АТ та коригування антигіпертензивної терапії необхідно контролювати АТ упродовж 24 годин (*IIa, C*) (Mancia et al., 2006).

ОЦІНКА СС-РИЗИКУ ТА ПРОФІЛАКТИКА ССЗ

Діагностичні методики для оцінки ризику ССЗ у безсимптомних хворих на ЦД

Необхідно проводити рутинну оцінку мікроальбумінурії для виявлення пацієнтів із ризиком розвитку дисфункції нирок та/або ССЗ (*I, B*) (Piepoli et al., 2016). Електрокардіографію (ЕКГ) у спокої показано хворим на ЦД та АГ або у разі підозри на ССЗ (*I, C*) (Valensi et al., 2011; Nadaeigh et al., 2015). Ультразвукове дослідження (УЗД) каротидної чи феморальної артерій слід розглядати для виявлення/виключення наявності атеросклеротичних бляшок як модифікатора СС-ризiku (*IIa, B*) (Katakami et al., 2018; Lorenz et al., 2012). Визначення кальцієвого індексу судин методом сканування (САС) за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) можна розглядати як модифікатор ризику при визначенні ймовірності розвитку СС-ускладнень у пацієнтів із ЦД групи помірного ризику (*IIb, B*) (Valenti et al., 2016).

Комп'ютерно-томографічна ангиографія або методи функціональної візуалізації, як-от радіонуклідна міокардіальна перфузія, магнітно-резонансна томографія (МРТ) зі стрес-перфузією або фармакологічна стрес-ехокардіографія (ЕхоКГ), можуть бути розглянуті у безсимптомних пацієнтів із ЦД на скринінг ІХС (*IIb, B*) (Zellweger et al., 2014; Lie'vre et al., 2011; Clerc et al., 2018; Muhlestein et al., 2014; Turrini et al., 2015). САС та кістково-плечовий індекс (АВІ) також є імовірними модифікаторами СС-ризiku (*IIb, B*) (Hanssen et al., 2012). В осіб із ЦД та середнім чи високим СС-ризиком варто розглянути застосування КТ або МРТ для виявлення атеросклеротичних бляшок у сонних або феморальних артеріях (*IIb, B*) (Irie et al., 2013; Vigili de Kreutzenberg et al., 2015). Безсимптомні хворі з виразним атеросклерозом (за САС >400 балів) можуть бути направлені на функціональну візуалізацію або КТ-ангиографію. УЗД середньої товщини шару інтима-медіа сонних артерій для оцінки СС-ризiku не рекомендоване (*III, A*) (Lorenz et al., 2012; Malik et al., 2011; Den Ruijter et al., 2012). Рутинна оцінка нових біомаркерів для стратифікації СС-ризiku також є недоцільною (*III, B*) (Piepoli et al., 2016; Kaptoge et al., 2012; Perkovic et al., 2008; Gaede et al., 2016). Для оцінки ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД не рекомендовані методи, які використовують для загальної популяції (*III, C*).

Заходи для профілактики ЦД та предіабету

Модифікація способу життя рекомендована пацієнтам для відстрочення/запобігання переходу предіабету в ЦД 2-го типу (*I, A*) (Tuomilehto et al., 2001; Li et al., 2014). Особам із ЦД та ризиком його прогресування слід радити знизити надмірну вагу за рахунок зменшення споживання калорій, а курцям – відмовитися від згубної звички (*I, A*) (Piepoli et al., 2016; Balk et al., 2015; MacLeod et al., 2017; Hamdy et al., 2017; Franz et al., 2015; Jennings et al., 2014). Середземноморська дієта, багата на полі- та мононенасичені жири, знижує частоту основних СС-подій (*IIa, B*) (Estruch et al., 2018; Snorgaard et al., 2017). Для профілактики та контролю ЦД доречною буде фізична активність від помірного до інтенсивного рівня >150 хв на тиждень.

Зокрема, корисним може виявитися поєднання аеробних занять та вправ із обтяжувачами за відсутності протипоказань у разі наявних супутніх захворювань чи обмеженої тривалості життя (*I, A*) (Vanhees et al., 2012; Umpierre et al., 2011; Colberg et al., 2016; Beulens et al., 2012). Додавання вітамінів чи мікроелементів для зниження ризику ЦД або ССЗ у пацієнтів із ЦД не рекомендоване (*III, B*) (SIGN, 2018; ADA, 2018).

У пацієнтів із ЦД та ССЗ слід розглянути багатofакторний підхід до лікування ЦД (*IIa, B*) (Gyberg et al., 2015; Rawshani et al., 2018; Oellgaard et al., 2018).

КОРЕКЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ

У пацієнтів із ЦД 2-го типу та помірним ризиком СС-ускладнень рекомендовано досягти цільового показника холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) $<2,6$ ммоль/л (<100 мг/дл) (*I, A*), із високим – менш ніж $1,8$ ммоль/л (<70 мг/дл), а також зниження рівня ХС ЛПНЩ принаймні на 50% (*I, A*), із дуже високим – менш ніж $1,4$ ммоль/л (<55 мг/дл) та варто досягти зниження ХС ЛПНЩ щонайменше на 50% (*I, B*) (Cannon et al., 2015; Leiter et al., 2017; Fulcher et al., 2015; Kearney et al., 2008). За наявності ЦД 2-го типу вторинною метою є досягнення цільового рівня ХС не-ліпопротеїдів високої щільності (не-ЛПВЩ) $<2,6$ ммоль/л (<100 мг/дл) у пацієнтів із високим СС-ризиком та $<2,2$ ммоль/л (<85 мг/дл) – із дуже високим СС-ризиком (*I, B*) (Charlton-Menys et al., 2009; Thanassoulis et al., 2014).

Статини слід призначати в межах гіполіпідемічної терапії як засоби першої лінії у пацієнтів із ЦД та високим рівнем ХС ЛПНЩ з огляду на профіль СС-ризiku та рекомендований цільовий показник ХС ЛПНЩ (або ХС не-ЛПВЩ) (*I, A*) (Mihaylova et al., 2012). Якщо цільового значення ЛПНЩ не досягнуто, доцільно застосовувати комбіноване лікування з езетимібом (*I, B*) (Cannon et al., 2015; Giugliano et al., 2018). Незважаючи на терапію статинами у максимально сприйнятливій дозі в поєднанні з езетимібом або за непереносимості статинів, хворим із групи дуже високого ризику зі стійким значним рівнем ХС ЛПНЩ слід призначити інгібітор пропротеїнової конвертази субтилізину-кексинового типу 9 (PCSK9) (*I, A*) (Sabatine et al., 2017; Ray et al., 2019).

Модифікацію способу життя (з акцентом на зменшенні маси тіла, споживанні вуглеводів, що швидко засвоюються, й алкоголю) та використання фібратів варто розглянути у пацієнтів із низьким рівнем ХС ЛПВЩ та високим вмістом тригліцеридів (*IIa, B*) (Scott et al., 2009; Ginsberg et al., 2010). Інтенсифікація лікування статинами можлива до початку комбінованої терапії (*IIa, C*). Призначення статинів необхідно розглянути в осіб із ЦД 1-го типу із високим СС-ризиком незалежно від вихідного показника ХС ЛПНЩ (*IIa, A*) (Mihaylova et al., 2012; Laing et al., 2003). Використання статинів можливе у безсимптомних хворих віком >30 років із ЦД 1-го типу (*IIb, C*). Жінкам фертильного віку статини не рекомендовані (*III, A*) (Kusters et al., 2012; Bateman et al., 2015).

КОНТРОЛЬ РІВНЯ ГЕМОГЛОБІНУ ТА ГЛЮКОЗИ У КРОВІ

У пацієнтів із підозрою на наявність ЦД, а також зі встановленим ССЗ проводять вимірювання глюкози у плазмі крові натще (FPG) та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) (*I, A*) (Shahim et al., 2017).

Таблиця. Ступені ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД	
Дуже високий ризик	Пацієнти із ЦД та встановленим ССЗ чи іншим ураженням органів-мішеней ¹ або ≥ 3 основними факторами ризику ² , або раннім початком ЦД 2-го типу значної тривалості (>20 років)
Високий ризик	Пацієнти із тривалістю ЦД >10 років без ураження органів-мішеней + будь-який інший додатковий фактор ризику
Середній ризик	Молоді пацієнти (ЦД 1-го типу у віці <35 років або 2-го типу у віці <50 років) із тривалістю ЦД <10 років, без інших факторів ризику
Примітки: ¹ Протеїнурія, порушення функції нирок, визначені як рШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² , гіпертрофія ЛШ або ретинопатія; ² вік, АГ, дисліпідемія, куріння, ожиріння.	
Адаптовано за Piepoli et al., 2016.	

Пероральний тест на толерантність до глюкози (OGTT) необхідний для діагностики предіабету та можливого ЦД 2-го типу, зокрема, якщо оцінка FPG і $\text{HbA}_{1\text{C}}$ виявилася непереконливою (*I, A*) (ADA, 2014, 2019; Barry et al., 2017; Shahim et al., 2018). Діагноз ЦД має ґрунтуватися на показниках $\text{HbA}_{1\text{C}}$ та/або FPG, або OGTT у разі наявності сумнівів (*I, B*) (IDF, 2017; WHO, 2019; Bartnik et al., 2007; Ritsinger et al., 2015; Price et al., 2017).

Для оптимального глікемічного контролю за наявності ЦД 2-го типу доцільно розглянути структурований самостійний контроль пацієнтом та/або постійний моніторинг глюкози у крові (*IIa, A*) (Bosi et al., 2013; Naak et al., 2017). Для зменшення мікросудинних ускладнень в осіб із ЦД рекомендовано застосовувати жорсткий контроль рівня глюкози, орієнтуючись на показник $\text{HbA}_{1\text{C}}$ майже у межах норми ($<7\%$) (*I, A*) (UKPDS Group, 1998; Holman et al., 2008). Цільове значення $\text{HbA}_{1\text{C}}$ має бути індивідуалізоване залежно від тривалості ЦД, супутніх захворювань та віку (*I, C*) (Turnbull et al., 2009; Doucet et al., 2018). Також рекомендовано уникати розвитку гіпоглікемії (*I, C*) (Iqbal, Heller, 2016; Mellbin et al., 2013; Pieber et al., 2018; ORIGIN Trial Investigators, 2015). Для профілактики макроваскулярних ускладнень у хворих на ЦД слід дотримуватися цільового показника $\text{HbA}_{1\text{C}} <7\%$ (*IIa, C*).

Із метою зниження рівня глюкози у крові в пацієнтів із ЦД 2-го типу з надмірною вагою та без ССЗ, що входять до групи помірному СС-ризiku, слід розглядати призначення метформіну (*IIa, C*) (UKPDS Group, 1998; Holman et al., 2008). SGLT2 емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовано застосовувати у хворих на ЦД 2-го типу та ССЗ або із високим / дуже високим СС-ризиком, щоб зменшити ймовірність розвитку СС-подій (*I, A*). (Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017; Wiviott et al., 2019). Емпагліфлозин необхідно призначати особам із ЦД 2-го типу та ССЗ для зниження ризику смерті (*I, B*) (Zinman et al., 2015). GLP1-RA ліраглутид, семаглутид чи дулаглутид доцільно використовувати хворим на ЦД 2-го типу та ССЗ або із високим / дуже високим СС-ризиком для зменшення СС-подій (*I, A*) (Marso et al., 2016; Husain et al., 2019; Zelniker et al., 2019; Gerstein et al., 2019). Ліраглутид рекомендований пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або високим / дуже високим СС-ризиком з метою зменшення ймовірності летальних наслідків (*I, B*) (Marso et al., 2016).

Контроль глікемії на основі інсуліну слід розглянути у пацієнтів із гострим коронарним синдромом зі значною гіперглікемією (>10 ммоль/л, або >180 мг/дл) з огляду на наявні супутні захворювання (*IIa, C*) (Malmberg et al., 1995; Ritsinger et al., 2014). Використання тіазолідиндіонів у хворих на ЦД і серцеву недостатність (СН) не рекомендоване (*III, A*). Саксагліптин не слід призначати особам із ЦД 2-го типу та високим ризиком виникнення СН (*III, B*).

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЯ

Пацієнтам із/без ЦД рекомендовані однакові процедури реваскуляризації (приміром, використання стенту з лікарським покриттям та радіального доступу при ЧКВ або лівої внутрішньої грудної артерії як трансплантата при АКШ) (*I, A*) (Neumann et al., 2019). У хворих, які приймали метформін безпосередньо перед ангіографією, потрібно перевірити функцію нирок, а у разі її погіршення – відмінити препарат (*I, C*). Слід віддавати перевагу оптимальній медикаментозній терапії в осіб із хронічним коронарним синдромом та ЦД за винятком випадків, коли наявні неконтрольовані ішемічні симптоми, великі ділянки ішемії чи значущі ураження головного стовбура лівої коронарної артерії (КА) або проксимального відділу ПНА (*IIa, B*) (Frye et al., 2009).

Аортокоронарне шунтування (АКШ) та черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) показані хворим із одно- або двосудинним ураженням КА без стенозу проксимального відділу лівої передньої низхідної артерії (ПНА) (*IIb, C та I, C відповідно*), з односудинним (*I, A*) та двосудинним ураженням КА зі стенозом проксимального відділу лівої ПНА (*I, B та I, C відповідно*).

Крім того, АКШ та ЧКВ проводять у разі трисудинного ураження КА низького ступеня тяжкості з оцінкою 0-22 за ангіографічною шкалою SYNTAX (*I, A та IIb, A відповідно*), середнього та високого ступеня тяжкості з >22 балами за SYNTAX (*I, A та III, A відповідно*) (Kamlesh et al., 2013; Farkouh et al., 2012; Kappetein et al., 2017; Head et al., 2018; Park et al., 2015; Bangalore et al., 2015; Serruys et al., 2009). Також АКШ та ЧКВ призначають особам із ураженням лівого основного стовбура КА низького ступеня тяжкості з показником 0-22 за SYNTAX (*I, A*), середнього (бал 23-32 за SYNTAX; *I, A та IIa, A відповідно*) та високого (бал 23-32 за SYNTAX; *I, A та III, B відповідно*).

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) у дозі 75-100 мг/добу в межах первинної профілактики може розглядатися у пацієнтів із ЦД групи високого / дуже високого ризику за відсутності чітких протипоказань, як-то шлунково-кишкові кровотечі, виразкова хвороба протягом попередніх шести місяців, активне захворювання печінки або алергія на АСК в анамнезі (*IIb, A*) (Bowman et al., 2018). Хворим на ЦД із помірним ризиком розвитку СС-подій застосування АСК для первинної профілактики не рекомендоване (*III, B*). Пацієнтам із високим ризиком шлунково-кишкової кровотечі, які отримують монотерапію АСК у низькій дозі, рекомендоване одночасне застосування інгібітора протонної помпи (ІПП) (*IIa, A*) (Scully et al., 2018; Moukarbel, Bhatt, 2012).

ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ

Слід віддавати перевагу терапії оральними антикоагулянтами, що не є антагоністами вітаміну К (НОАК), як-то дабігатран, ривароксабан, апіксабан чи едоксабан, перед антагоністами вітаміну К в осіб >65 років із ЦД та фібриляцією передсердь (ФП) – пароксизмальною або персистувальною – за CHA₂DS₂-VASc >2 балів у разі відсутності протипоказань (*I, A*) (Kirchhof et al., 2016).

Застосування імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) рекомендоване у хворих на ЦД із симптоматичною СН II та III класу відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) та фракцією викиду (ФВ) ЛШ <35% після трьох місяців оптимальної фармакотерапії за очікуваної виживаності принаймні один рік та хорошого функціонального статусу (*I, A*). Також ІКД слід використовувати у пацієнтів із ЦД та задокументованою фібриляцією шлуночків або гемодинамічно нестабільною шлуночковою тахікардією за відсутності оборотних причин чи впродовж 48 годин після інфаркту міокарда (ІМ) (*I, A*) (Priori et al., 2015).

Бета-блокатори доцільно призначати особам із ЦД та СН, що перенесли гострий ІМ, із ФВ ЛШ <40% для запобігання раптової серцевої смерті (*I, A*) (Pallisgaard et al., 2016). Скринінг на ФП при пальпації пульсу слід розглянути у пацієнтів віком >65 років із ЦД та провести ЕКГ, якщо є підозра щодо наявності ФП, асоційована з підвищенням захворюваності та смертності у таких хворих (*IIa, C*) (Benjamin et al., 1994; Psaty et al., 1997).

Застосування пероральних антикоагулянтів має бути індивідуальним в осіб віком <65 років із ЦД та ФП без будь-яких інших факторів ризику тромбоемболії відповідно до CHA₂DS₂-VASc <2 балів (*IIa, C*). У разі призначення антитромботичної терапії пацієнтам із ФП та ЦД слід враховувати оцінку ймовірності кровотеч за шкалою HAS-BLED (*IIa, C*) (Kirchhof et al., 2016). Обстеження щодо наявності факторів ризику раптової серцевої смерті, особливо вимірювання ФВ ЛШ, можливо, знадобиться у хворих на ЦД із попереднім ІМ або СН. Слід розглянути виключення структурних аномалій серця у пацієнтів із ЦД та частими передчасними скороченнями шлуночків (*клас IIa, C*) (Pedersen et al., 2014). Також у таких хворих необхідно уникати розвитку гіпоглікемії, оскільки вона може спровокувати аритмію (*IIa, C*) (Chow et al., 2014; Fitzpatrick et al., 2018).

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ

Пацієнтам із/без ЦД та захворюванням сонних артерій слід проводити однакові діагностичні й терапевтичні процедури, як-от консервативні, хірургічні або ендovasкулярні (*I, C*). Показаний щорічний скринінг на атеросклероз артерій нижніх кінцівок із клінічною оцінкою та/або вимірюванням ABI (*I, C*). Особам із ЦД, особливо з атеросклерозом артерій нижніх кінцівок, рекомендовані консультації з догляду за ногами, навіть за безсимптомного перебігу (*I, C*). Рання діагностика щодо розвитку некрозу тканин та/або інфекцій і застосування мультидисциплінарного підходу є обов'язковими для підвищення можливості зберегти кінцівки (*I, C*) (Aboyans et al., 2018). Показник ABI <0,90 бала свідчить про наявність атеросклерозу артерій нижніх кінцівок незалежно від симптомів (*I, C*). У разі появи симптомів показано додаткову оцінку, включно з дуплексним УЗД. За підвищеного значення ABI (>1,40 бала) слід виконати інші неінвазивні тести, зокрема пальце-плечовий індекс (ТВІ) або дуплексне УЗД (*I, C*). Останнє показано як метод візуалізації першої лінії для оцінки анатомічного та гемодинамічного стану артерій нижніх кінцівок (*I, C*).

КТ-ангіографію або МРТ слід проводити у разі розвитку атеросклерозу артерій нижніх кінцівок, коли розглядають імовірність виконання реваскуляризації (*I, C*). При виникненні симптомів, що свідчать про наявність переміжної кульгавості за нормального показника ABI, можливе застосування тесту на біговий доріжки та ABI після тренування (*IIa, C*) (Aboyans et al., 2018). У пацієнтів із ЦД та хронічною ішемією нижніх кінцівок при ураженні нижче коліна слід провести ангіографію, зокрема судин нижніх кінцівок, перед реваскуляризацією (*IIa, C*).

У пацієнтів із ЦД та симптоматичним атеросклерозом артерій нижніх кінцівок рекомендоване призначення антитромбоцитарної терапії (*I, A*) (Bedenis et al., 2015). Оскільки такі хворі мають дуже високий ризик розвитку СС-подій, слід досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) або зниження принаймні на 50% (*I, B*) (Cannon et al., 2015; Giugliano et al., 2018; Fulcher et al., 2015). Крім того, в осіб із ЦД та хронічною ішемією нижніх кінцівок необхідно виконати оцінку ризику ампутації відповідно до градації основних патологічних процесів WIfI (виразка, ішемія, інфекція стопи) (*I, B*) (ADA, 2018; Aboyans et al., 2018). Реваскуляризація у таких хворих показана за можливості зберегти кінцівку (*I, C*) (Bradbury et al., 2010). Також у пацієнтів із ЦД та хронічною ішемією нижніх кінцівок слід розглянути оптимальний контроль глікемії для збільшення ймовірності збереження кінцівки (*IIa, C*). У хворих на ЦД та хронічний симптоматичний атеросклероз артерій нижніх кінцівок без високого ризику кровотеч можна розглянути застосування ривароксабану в низькій дозі 2, 5 мг/добу + АСК по 100 мг перорально (*IIa, B*) (Anand et al., 2018).

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Рекомендовано щорічно обстежувати пацієнтів із ЦД на наявність захворювання нирок шляхом оцінки розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) та рівня альбуміну/креатиніну в сечі (*I, A*) (KDIGO CKD Work Group, 2013). Лікування інгібітором SGLT2, як-от емплагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин, пов'язане з нижчим ризиком розвитку ниркових кінцевих точок і є доцільним, якщо рШКФ становить від 30 до <90 мл/хв/1,73 м² (*I, B*) (Wiviott et al., 2019; Perkovic et al., 2019; Mahaffey et al., 2018). Призначення GLrag1-RAc ліраглутиду та семаглутиду при ЦД асоційоване з меншою імовірністю ниркових кінцевих точок і є доцільним, якщо рШКФ >30 мл/хв/1,73 м² (*IIa, B*) (Tocci et al., 2011; Marso et al., 2016).

ПРОФІЛАКТИКА Й ТЕРАПІЯ ЦД ТА ГОСТРОГО/ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНИХ СИНДРОМІВ

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або БРА показані пацієнтам із ЦД та ІХС для зниження СС-ризiku (*I, A*) (ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group, 1998; Yusuf et al., 1991; Pfeffer et al., 1992). Особам із ЦД та ІХС рекомендовано призначити терапію статинами для зменшення імовірності розвитку СС-подій (*I, A*) (Mills et al., 2011).

АСК у дозі 75-160 мг/добу слід застосовувати в межах вторинної профілактики у хворих на ЦД (*I, A*) (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994).

Лікування блокаторм рецепторів P2Y₁₂ тікагрелором або прасугрелом рекомендоване пацієнтам із ЦД та гострим коронарним синдромом протягом одного року разом з АСК, а також тим, хто отримує АКШ або ЧКВ (*I, A*) (Wallentin et al., 2009; Wiviott et al., 2007). Одночасне застосування ІПП доцільно розглянути у хворих із високим ризиком шлунково-кишкової кровотечі, які отримують подвійне антиагрегантне лікування або монотерапію пероральними антикоагулянтами (*I, A*) (Roffi et al., 2016; Valgimigli et al., 2018; Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Клопидогрель рекомендований як альтернативна терапія антиагрегантами у разі непереносимості АСК (*I, B*) (CAPRIE Steering Committee, 1996).

Продовження подвійного антиагрегантного лікування більш ніж 12 місяців (клопидогрелем у повній дозі або тікагрелором по 60 мг двічі на добу) слід розглянути у пацієнтів із ЦД, які переносили дану терапію без ускладнень у вигляді значущих кровотеч, терміном до трьох років (*IIa, A*) (Mega et al., 2012; Eikelboom et al., 2017; Wallentin et al., 2014; Bonaca et al., 2015). Додавання другого антитромботичного препарату до АСК для тривалої вторинної профілактики можливе у хворих без високого ризику кровотечі (попередній анамнез внутрішньомозкового крововиливу / ішемічного інсульту чи іншої внутрішньочерепної патології, нещодавні шлунково-кишкові кровотечі або анемія через можливу шлунково-кишкову кровотечу, печінкова недостатність, геморагічний діатез чи коагулопатія, старечий вік, стареча астения чи ниркова недостатність, що потребує діалізу або за рШКФ <15 мл/хв/1,73 м²) (*IIa, A*) (Mega et al., 2012; Eikelboom et al., 2017; Wallentin et al., 2014). Використання β-блокаторів доцільно розглянути в осіб із ЦД та ІХС (*IIb, B*) (Bangalore et al., 2012; Tsujimoto et al., 2018).

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СН ТА ЦД

Огляд рекомендацій щодо терапії СН у хворих на ЦД, а також лікування ЦД для зниження ризику СН представлений на С. 61-63.

ПАЦІЄНТ-ОРІЄНТОВАНА ДОПОМОГА ПРИ ЦД

Осіб із ЦД рекомендовано залучати до групових структурованих освітніх програм із метою інформування про ЦД, контроль глікемії, супутніх захворювань та розширення можливостей хворих (Deakin et al., 2005; Odgers-Jewell et al., 2017). Пацієнт-орієнтовану модель допомоги слід впроваджувати для сприяння спільному контролю за патологією та прийняттю рішень у контексті пріоритетів і цілей хворого (Coulter et al., 2015; Lewin et al., 2001; Ekman et al., 2011). Для підвищення ефективності самостійного обслуговування та мотивації серед пацієнтів із ЦД доцільним є надання індивідуальних стратегій розширення прав і можливостей (Aquino et al., 2018; Cox et al., 2016; Wu et al., 2011).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

Застосування цукрознижувальних засобів для контролю серцево-судинного ризику в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Незважаючи на досягнення останніх десятиліть у терапії цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинні захворювання (ССЗ) і досі є основною причиною смерті у цій категорії пацієнтів. Протягом останнього десятиріччя з'явилися нові можливості покращити прогноз осіб із ЦД 2-го типу та ССЗ. Два класи цукрознижувальних препаратів – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) та інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) – виявили здатність до значущого зниження ризику великих серцево-судинних (СС) подій. Американська колегія кардіологів (АССС) 2020 року опублікувала експертний консенсус, в якому детально висвітлені доказові дані та надані практичні рекомендації щодо застосування цих ліків із метою зниження СС-ризиків у хворих на ЦД 2-го типу. Представляємо до вашої уваги огляд основних положень документа.

Після отримання багатонадійних результатів лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу і ССЗ за допомогою арГПП-1 та іНЗКТГ-2 профільні асоціації та товариства переглянули парадигму терапії ЦД. Акценти зміщуються від контролю рівня глюкози до комплексного підходу в лікуванні ЦД із фокусом на стратегію зниження СС-ризиків [2, 22, 23]. Зростає роль кардіологів у курації пацієнтів із ЦД.

ВИКОРИСТАННЯ АГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ ГПП-1

Препарати арГПП-1 також відомі як аналоги нативного глюкагонопептидного гормона 1, оскільки їхні ефекти повторюють ефекти цього гормона. За даними клінічних досліджень, деякі представники класу арГПП-1 продемонстрували здатність попереджати великі СС-події у популяції хворих на ЦД 2-го типу, особливо серед осіб з атеросклеротичними ССЗ (АССЗ).

На сьогодні наявні різні арГПП-1, які відрізняються один від одного за своєю структурою, що впливає на їхні клінічні ефекти. На прикладі деяких препаратів нижче наведені клінічні докази впливу арГПП-1 на СС-події.

У рандомізованому дослідженні LEADER взяли участь 9340 пацієнтів зі встановленими АССЗ (81%) або факторами СС-ризiku (19%). Ефективність оцінювали за трикомпонентною кінцевою точкою – СС-смерть, нефатальні інфаркт міокарда, інсульт. Унаслідок лікування частота настання подій кінцевої точки була меншою на 13% у групі ліраглутиду порівняно із плацебо: відносний ризик (ВР) становив 0,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,78-0,97. Летальність від усіх причин зменшилася на 15% (ВР 0,85; 95% ДІ 0,74-0,97), переважно за рахунок зниження частоти СС-смерті.

В інших дослідженнях також вивчали СС-ефекти перорального (PINOER-6) та ін'єкційного семаглутиду (SUSTAIN-6), екзенатиду (EXSCEL), ліксизенатиду (ELIXA). Первинна кінцева точка була переважно трикомпонентною і включала кардіоваскулярну смерть, нефатальний інфаркт або нефатальний інсульт. Ефект різних арГПП-1 проявлявся нерівномірно: від нейтрального (ВР 1,02) у ліксизенатиду до найбільш виразного (ВР 0,74) у ін'єкційного семаглутиду. Сукупний ефект зниження частоти серцево-судинних подій за даними метааналізу досліджень ELIXA, EXSCEL, LEADER та SUSTAIN-6 становив 12% (ВР 0,88; 95% ДІ 0,84-0,94).

Найбільшу користь від терапії отримували пацієнти, які вже мали діагностоване АССЗ (ВР 0,87; 95% ДІ 0,82-0,92). Натомість для популяції первинної профілактики ефект спочатку не підтвердився (ВР 1,03; 95% ДІ 0,87-1,23) [50].

Проте в наступному метааналізі, який додатково включав дані нових випробувань HARMONY OUTCOMES, PIONEER-6 та REWIND, було встановлено, що терапія аналогами ГПП-1 також впливає на частоту трикомпонентної кінцевої точки серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД без встановленого ССЗ (ВР 0,95; 95% ДІ 0,83-1,08) [80]. Крім того, метааналіз виявив, що арГПП-1 можуть знижувати частоту госпіталізацій із приводу СН, хоча цей ефект, можливо, не поширюється на весь клас, а був підтверджений в рандомізованому контрольованому дослідженні лише для албіглутиду [82].

Слід відмітити, що арГПП-1, як також іНЗКТГ-2, чинять сприятливі ефекти в нирках. У вже згадуваному метааналізі показане зниження на 17% комбінованої ниркової кінцевої точки, що включала розвиток макроальбумінурії, подвоєння сироваткового креатиніну або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на 40% і більше від початкової, перехід у термінальну стадію ниркової недостатності або смерть внаслідок хвороби нирок (ВР 0,83; 95% ДІ 0,78-0,89) [80].

Додатковим класовим ефектом арГПП-1, який може бути сприятливим для осіб із ЦД 2-го типу, є зниження ваги, що варіювало від 2 до 4% при лікуванні дулаглутидом, екзенатидом та ліраглутидом, або 4-6 кг – семаглутидом у стандартних цукрознижувальних дозах [18, 85-87].

На додаток, арГПП-1 помірно зменшують артеріальний тиск (АТ). Перевагою арГПП-1 є також низький ризик розвитку гіпоглікемії. Терапія ліраглутидом при порівнянні з плацебо на 20% знижувала частоту гіпоглікемічних станів та на 31% – ризик виникнення тяжкої гіпоглікемії [14].

Механізм дії

ГПП-1 – постпрандіальний пептидний гормон, що має глюкозозалежну дію [81]. В результаті введення агоніста рецепторів ГПП-1 створюється надфізіологічна концентрація ГПП-1, що знижує рівень глюкози кількома шляхами [81]:

Терміни та визначення

Для кращого розуміння показань та особливостей застосування специфічних цукрознижувальних засобів експерти склали короткий глосарій, який узгоджується з термінологічною базою АСС та даними клінічних досліджень.

Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (АССЗ)

Під цим терміном об'єднані такі патології та стани: гострий коронарний синдром чи інфаркт міокарда, стабільна/нестабільна стенокардія, коронарна хвороба серця з/без проведення реваскуляризації, інші артеріальні реваскуляризації, інсульт, атеросклероз периферійних артерій.

Високий ризик розвитку АССЗ

Мається на увазі наявність у пацієнта уражень органів-мішеней, таких як гіпертрофія шлуночків серця чи ретинопатія, або численних СС-факторів ризику (наприклад, похилий вік, артеріальна гіпертензія, куріння, дисліпідемія, ожиріння).

Великі несприятливі серцево-судинні події

Мається на увазі трикомпонентна (нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, серцево-судинна смерть) або чотирикомпонентна кінцева точка (нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація із приводу нестабільної стенокардії, серцево-судинна смерть), за якими у клінічних дослідженнях оцінюють вплив ліків на прогноз.

Діабетична хвороба нирок

Клінічний діагноз, який встановлюють при зниженні розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, за наявності альбумінурії або обох критеріїв у пацієнта із ЦД.

Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду

Клінічний діагноз, який встановлюють за наявності ознак серцевої недостатності, а також якщо величина фракції викиду лівого шлуночка становить $\leq 40\%$.

- за рахунок підвищення глюкозозалежної секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози;
- шляхом пригнічення секреції глюкагону;
- за рахунок затримання спорожнення шлунка, що продовжує відчуття насичення.

Вплив арГПП-1 на СС-систему є опосередкованим за рахунок впливу на масу тіла, рівень глікемії, АТ та прямим завдяки дії на постпрандіальний рівень тригліцеридів та зниженню запалення. У таблиці 1 зібрані показання, протипоказання, рекомендації зі способу застосування та дозування, а також побічні реакції арГПП-1 дулаглутиду та ліраглутиду.

Рекомендації з профілактики та моніторингу побічних ефектів на початку застосування арГПП-1

1. Якщо HbA_{1c} добре контрольований, або пацієнт має в анамнезі часті епізоди гіпоглікемії, слід знизити дозування або припинити застосування похідних сульфонілсечовини та розглянути можливість зменшення добової дози інсуліну на ~20% до початку терапії арГПП-1.

2. Потрібно пояснити пацієнтові важливість регулярних вимірювань рівня глюкози вдома у перші чотири тижні терапії.

3. До початку лікування арГПП-1 варто відмінити препарати дипептидилпептидази 4, якщо хворий їх отримував.

4. Для запобігання нудоті доцільно рекомендувати пацієнтам харчуватися дрібними порціями, розпочинати терапію арГПП-1 з низької дози та повільно титрувати з урахуванням переносимості до цільової.

Табл. 1. Показання, протипоказання, рекомендації з дозування та моніторингу побічних ефектів деяких арГПП-1		
	Дулаглутид	Ліраглутид
Рекомендовані дози зі сприятливими СС-ефектами	• Початкова доза – 0,75 мг підшкірно один раз на тиждень • Далі повільна титрація до 1,5 мг на тиждень або максимальної переносимої дози	• Початкова доза – 0,6 мг підшкірно один раз на тиждень • Далі повільна титрація до 1,8 мг на тиждень або максимальної переносимої дози
Показання	• Для покращення контролю глікемії у дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу • Для зниження ризику великих СС-подій в осіб із ЦД 2-го типу з/без встановленого ССЗ	• Для покращення контролю глікемії у дорослих хворих на ЦД 2-го типу • Для зниження ризику ІМ, цереброваскулярних подій та СС-смерті у дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають встановлене ССЗ
Корекція дози	• Титрувати повільно, щоб уникнути нудоти та блювання • Зупинити терапію при підозрі на панкреатит і не продовжувати, якщо він підтвердиться • При порушенні функції печінки або нирок корекція дози не потрібна; дані про застосування при хворобі нирок кінцевої стадії відсутні	• Титрувати повільно, щоб уникнути нудоти та блювання • Зупинити терапію при підозрі на панкреатит і не продовжувати, якщо він підтвердиться • При порушенні функції печінки або нирок корекція дози не потрібна
Протипоказання	Реакція гіперчутливості до препарату в анамнезі, вагітність та період годування грудьми, множинна ендокринна неоплазія 2-го типу у пацієнта або в сімейному анамнезі, медулярний рак щитоподібної залози у хворого або в сімейному анамнезі	
Застереження	• При застосуванні разом із глінідами, похідними сульфонілсечовини або інсуліном зростає ризик гіпоглікемії • Можуть затримувати спорожнення шлунка, тому не рекомендовані пацієнтам із клінічно значущим гастропарезом • Використовувати обережно у пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання на шлунку, зокрема біаріатричні втручання (для зниження ваги)	
Побічні реакції, які слід моніторувати	Нудота, блювання, діарея, головний біль, слабкість або запаморочення, гіпоглікемія при поєднанні з інсуліном, похідними сульфонілсечовини або глінідами, втрата ваги, шкірні реакції в місці ін'єкцій	
Примітка: ІМ – інфаркт міокарда.		

5. Лікарі мають рекомендувати пацієнтам пройти офтальмологічне обстеження до початку терапії арГПП-1, якщо цього не було зроблено впродовж останніх 12 місяців.

6. Слід обговорювати із хворими потенційний ризик діабетичної ретинопатії (для дулаглутиду або ін'єкційного семаглутиду).

7. Варто уникати застосування арГПП-1 у пацієнтів із діабетичним гастропарезом або активним захворюванням жовчного міхура.

8. Дані деяких постмаркетингових досліджень свідчать про те, що арГПП-1, імовірно, асоційовані з розвитком гострого панкреатиту, однак у жодному масштабному випробуванні зростання ризику панкреатиту не зафіксовано.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ІНЗКТГ-2

З-поміж пероральних цукрознижувальних засобів ІНЗКТГ2 у клінічній практиці наразі використовують три молекули: емпагліфлозин, дапагліфлозин та канагліфлозин. У рандомізованих дослідженнях препарати знижували частоту великих СС-подій в осіб із ЦД 2-го типу та АССЗ або факторами ризику.

У нещодавньому метааналізі результатів досліджень CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI 58 та EMPA-REG OUTCOME було підтверджене зниження частоти великих СС-подій на 12% незалежно від мети застосування ІНЗКТГ-2 – для первинної чи вторинної профілактики ССЗ (ВР 0,88; 95% ДІ 0,82-0,94) [62]. Окрім того, всі ІНЗКТГ-2 виявили здатність затримувати прогресування ниркової дисфункції у пацієнтів, що страждають на діабетичну нефропатію [13, 16, 60, 64, 65].

Вважається, що сприятливі СС-ефекти є спільними для всього класу ІНЗКТГ-2, хоча у клінічних дослідженнях деякі результати різнилися, ймовірно, через наявні відмінності у популяціях пацієнтів [48-50]. Особливе значення для кардіологічної практики мають нові дані щодо профілактичної дії окремих ІНЗКТГ-2 щодо впливу на СН.

Слід зауважити, що зниження частоти госпіталізацій із приводу СН відображає переважно профілактичний ефект ІНЗКТГ-2 відносно розвитку симптомної СН у пацієнтів із ЦД групи високого СС-ризiku. Адже орієнтовно 90% хворих, що були залучені у випробування, не страждали на СН на момент включення. З іншого боку, в дослідженні DAPA-HF були продемонстровані переконливі переваги дапагліфлозину при лікуванні пацієнтів, які вже мали СН.

Унаслідок приймання препарату відбувалося значуще зниження ризику СС-смерті та поліпшення перебігу СН, а також полегшення симптомів недостатності кровообігу в пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ). Більш ніж у половини учасників дослідження не було встановлено діагнозу ЦД 2-го типу, і між підгрупами з/без ЦД не спостерігалось відмінностей у результатах.

Таким чином, кардіопротективна дія дапагліфлозину, ймовірно, реалізується незалежними від цукрознижувального ефекту властивостями молекули. Сприятливий вплив препарату на симптоми, функціональний статус та якість життя осіб із СНзНФВ також мав місце у дослідженні DEFINE-HF [51].

DECLARE-TIMI 58 – найбільше на сьогодні випробування ІНЗКТГ-2, що є унікальним за складом учасників та аналізом СС-ефектів [17, 60]. У 17 160 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мали встановлений діагноз АССЗ або множинні фактори ризику, порівнювали дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу та плацебо. Дапагліфлозин значуще зменшував частоту комбінованої первинної кінцевої точки, що включала СС-смерть чи госпіталізацію із приводу СН (ВР 0,83; 95% ДІ 0,73-0,95).

Доцільно зауважити, що понад половини учасників не мали встановленого АССЗ на момент включення. Для цієї категорії пацієнтів раніше бракувало даних щодо ефективності та безпеки ІНЗКТГ-2. Нові докази, отримані в дослідженні DECLARE-TIMI 58, підтверджують здатність дапагліфлозину знижувати ризик несприятливих подій, а також госпіталізацій через СН серед хворих на ЦД 2-го типу без АССЗ на початок терапії.

Внаслідок проведених досліджень дапагліфлозин єдиний із класу іНЗКТГ-2 отримав два показання, схвалені FDA, що пов'язані з СН:

- для зниження ризику розвитку СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають встановлений діагноз АССЗ або високу вірогідність АССЗ;
- для зниження ризику СС-смерті та госпіталізації з приводу СН у дорослих хворих на СНзнФВ (незалежно від ЦД).

Механізм дії

ІНЗКТГ 2-го типу знаходиться у проксимальній частині каналця нефрона і відповідає за реабсорбцію близько 90% глюкози з сечі. Інгібування цього білка-переносника приводить до зниження рівня глюкози у крові за рахунок її збільшення в сечі – глюкозуричного ефекту.

Глюкозурія особливо виразна на початку приймання іНЗКТГ-2, коли рівень глюкози у крові високий. У міру нормалізації глікемії знижується і глюкозурія.

Ефективність іНЗКТГ-2 зменшується у пацієнтів зі зниженою ШКФ. Ризик розвитку гіпоглікемії на тлі застосування іНЗКТГ-2 дуже низький, якщо тільки ці препарати не приймати разом з інсуліном або секретагогами (як-от похідні сульфонілсечовини чи глініди).

Крім впливу на концентрацію глюкози, іНЗКТГ-2 мають діуретичну і натрійуретичну дію, сприяють зменшенню маси тіла, знижують систолічний АТ [52]. Зміни показників традиційних факторів ризику, таких як глікований гемоглобін (HbA_{1c}), або ліпідного профілю не пояснюють позитивних СС-ефектів цих препаратів [20, 21]. Можливими механізмами є зменшення перед- і постнавантаження на серцевий м'яз унаслідок посиленого діурезу, зміни в метаболізмі міокарда, протидія процесам фіброзування [53]. У таблиці 2 зібрані показання, протипоказання, рекомендації з дозування та моніторингу побічних ефектів іНЗКТГ-2.

Рекомендації з профілактики та моніторингу побічних ефектів на початку прийому іНЗКТГ-2

1. Якщо HbA_{1c} добре контрольований, або пацієнт має в анамнезі часті епізоди гіпоглікемії, слід знизити дози або припинити застосування похідних сульфонілсечовини / глінідів та розглянути можливість зниження добової дози інсуліну на ~20%, перш ніж починати лікування іНЗКТГ-2.
2. Для запобігання гіпоглікемії може знадобитися знизити дозу діуретика при появі симптомів зневоднення. Варто навчити пацієнта розпізнавати симптоми зневоднення, як-от запаморочення, слабкість, ортостатичні реакції.
3. Необхідно пояснити хворому важливість регулярних вимірювань рівня глюкози вдома у перші чотири тижні терапії (особливо тоді, коли одночасно застосовуються похідні сульфонілсечовини, глініди та інсулін).
4. Слід навчити пацієнта розпізнавати симптоми діабетичного кетоацидозу (нудота, блювання, біль у животі, слабкість) та пояснити, що кетоацидоз може розвинути навіть за нормальних показників глюкози крові. За появи таких симптомів хворому треба звернутися по медичну допомогу.
5. Доцільно пояснювати пацієнтам, що існує ризик генітальних грибкових інфекцій, тому слід більше уваги приділяти гігієні.
6. Потрібно навчати пацієнтів догляду за шкірою стоп, особливо за наявності діабетичної невропатії. Хворі мають негайно звернутися до лікаря у разі появи будь-яких ран стопи.

ЦІЛЬОВІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ ТА КЛІНІЧНІ СЦЕНАРІЇ ПРИЗНАЧЕННЯ АГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ ГПП-1 АБО ІНГІБІТОРІВ ІНЗКТГ-2

Експерти АСС рекомендують розглянути призначення арГПП-1 чи іНЗКТГ-2 у таких випадках:

- всім пацієнтам із ЦД 2-го типу та АССЗ під час чергового візиту (арГПП-1 або іНЗКТГ-2);
- одразу після встановлення нового діагнозу АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2), діабетичної хвороби нирок та/або СН (переваги має іНЗКТГ-2) в осіб із ЦД 2-го типу, план лікування яких раніше не включав таких препаратів;

- одразу після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу пацієнтам з АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2), діабетичною хворобою нирок та/або СН (переваги має іНЗКТГ-2);
- перед випискою зі стаціонара, де пацієнт отримував лікування із приводу АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2) або СН (переваги має іНЗКТГ-2);
- особам із ЦД 2-го типу та діабетичною хворобою нирок (переваги має іНЗКТГ-2, альтернативою може бути арГПП-1, якщо ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²);
- пацієнтам із високим ризиком виникнення АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2) або СН (переваги має іНЗКТГ-2).

Окремо пояснюється рекомендація призначати арГПП-1 або іНЗКТГ-2 у стаціонарі. Госпіталізовані пацієнти не брали участі у клінічних дослідженнях СС-ефектів цих препаратів. Проте комплаєнс хворих зазвичай є вищим деякий час після госпіталізації з приводу гострих СС-подій (інфаркту або інсульту), тому момент виписки зручний для початку нової терапії.

Табл. 2. Показання, протипоказання, рекомендації з дозування та моніторингу побічних ефектів іНЗКТГ-2

	Канагліфлозин*	Дапагліфлозин	Емпагліфлозин
Рекомендовані дози зі сприятливими СС-ефектами**	100 мг/добу перорально	10 мг/добу перорально	10 мг/добу перорально
Показання	• Для покращення контролю глікемії у дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу на додачу до дієти та фізичних вправ • Для зниження ризику ІМ, інсульту, СС-смерті у дорослих хворих на ЦД 2-го типу та ССЗ • Для зниження ризику хвороби нирок останньої стадії, подвоєння креатиніну сироватки, СС-смерті та госпіталізації з приводу СН в осіб із ЦД 2-го типу та діабетичною нефропатією з альбумінурією	• Для поліпшення контролю глікемії у дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу на додачу до дієти та фізичних вправ • Для зниження ризику госпіталізації з приводу СН у дорослих хворих на ЦД 2-го типу та зі встановленим ССЗ або множинними СС-факторами ризику • Для зниження ризику СС-смерті та госпіталізації через СН у дорослих хворих на СНзНФВ	• Для покращення контролю глікемії у дорослих із ЦД 2-го типу на додачу до дієти та фізичних вправ • Для зниження ризику СС-смерті в осіб із ЦД 2 типу та встановленим ССЗ
Корекція дози	• Якщо ШКФ є 30-59 мл/хв/1,73 м², максимальна доза – 100 мг/добу • Якщо ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², не використовувати для покращення контролю глікемії	• Якщо ШКФ <45 мл/хв/1,73 м², не використовувати для поліпшення контролю глікемії • Якщо ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² – протипоказаний	• Якщо ШКФ <45 мл/хв/1,73 м² – не рекомендовано застосовувати
Протипоказання	Реакція гіперчутливості до препарату в анамнезі, вагітність та період годування грудьми, діаліз, ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² (для дапагліфлозину), кінцева стадія хвороби нирок (для дапагліфлозину та емпагліфлозину), тяжке ураження нирок (для емпагліфлозину)		
Застереження	• Припинити приймання препарату за три дні до запланованого хірургічного втручання для запобігання післяопераційному кетоацидозу • Якщо НbA_{1c} добре контрольований, або пацієнт має в анамнезі епізоди гіпоглікемії, знизити дози або припинити застосування похідних сульфонілсечовини і глінідів та розглянути можливість зниження добової дози інсуліну на ~20%, перш ніж починати використання іНЗКТГ-2 • Розглянути можливість зниження доз діуретиків або припинення застосування, адже іНЗКТГ-2 можуть сприяти перерозподілу об'єму рідини в судини • Застосовувати обережно у пацієнтів з ампутаціями, тяжкою периферичною невротією, захворюваннями периферичних артерій, активними діабетичними виразками стопи та інфекціями м'яких тканин • Можливе підвищення ризику переломів (для канагліфлозину)		
Побічні реакції, які слід моніторувати	Генітальні грибкові інфекції, інфекції сечових шляхів, еуглікемічний діабетичний кетоацидоз, виразки нижніх кінцівок та інфекції м'яких тканин		

Примітки: ІМ – інфаркт міокарда. * Станом на 30.08.2020 р. канагліфлозин не зареєстрований в Україні (прим. ред.).

** Наведені мінімальні дози, які довели СС-переваги у клінічних дослідженнях. Оскільки немає доказів дозозалежного покращення СС-прогнозу, наступне титрування не потрібне. Але якщо необхідно поліпшити контроль глікемії, дозу можна збільшувати.

На додачу, в експертному консенсусі надані рекомендації, як специфічним лікуванням охопити більше пацієнтів в амбулаторній практиці. Оскільки ЦД 2-го типу є досить поширеним серед осіб із ССЗ та нирковою недостатністю, кардіологи мають розглянути можливість запровадження у своїй практиці регулярного скринінгу на ЦД шляхом періодичних вимірювань HbA_{1C} з інтервалами, що вказані в інших настановах (наприклад, щороку в осіб із предіабетом). Разом із тим, у пацієнтів із підтвердженим АССЗ або високим ризиком розвитку АССЗ та/або СН слід розглядати початок терапії іНЗКТГ-2 або аналогом ГПП-1 незалежно від рівня HbA_{1C} .

ВИБІР МІЖ АГОНІСТАМИ РЕЦЕПТОРІВ ГПП-1 ТА ІНГІБІТОРАМИ ІНЗКТГ-2

Переваги та потенційні побічні ефекти арГПП-1 та іНЗКТГ-2 рекомендовано обговорювати з пацієнтом, а остаточний вибір слід робити з урахуванням індивідуального профілю СС-ризиків, очікувань хворого та супутніх станів, що можуть бути протипоказаннями й обмеженнями для альтернативних цукрознижувальних препаратів. У таблиці 3 представлені критерії вибору між лікарськими засобами іНЗКТГ-2 та арГПП-1.

Всередині класів експерти не віддають переваги конкретним молекулам. Хоча канагліфлозин, дапагліфлозин та емпагліфлозин мають деякі відмінності у СС-показаннях, схвалених FDA, всі вони, ймовірно, чинять зіставні кардіо- й нефропротективні ефекти. Оскільки доказів дозозалежного покращення СС-прогнозу немає, препарати іНЗКТГ-2 слід призначати в мінімальних дозах, що довели ефективність у клінічних дослідженнях. Серед арГПП-1 СС-переваги мають дулаглутид, ліраглутид та ін'єкційний семаглутид.

Відповідно до результатів клінічних досліджень, арГПП-1 спочатку необхідно призначати у мінімальній дозі, а далі титрувати до оптимальної або максимально переносимої.

? Чи потрібно пацієнтові приймати метформін, перш ніж розпочинати терапію іНЗКТГ-2 або аналогом ГПП-1?

У чинній настанові Американської діабетичної асоціації (ADA) метформін, як і раніше, рекомендований у межах терапії першої лінії для контролю рівня глюкози у пацієнтів із ЦД 2-го типу [97].

Табл. 3. Критерії вибору між іНЗКТГ-2 та арГПП-1 з огляду на докази переваг та профілі побічних ефектів

Переваги та пріоритети	інЗКТГ-2	арГПП-1
Профілактика великих СС-подій	+++	+++
Профілактика СН	+++	
Втрата ваги	+	+++
Профілактика прогресування ураження нирок	+++	+
Шлях введення	Перорально	Підшкірні ін'єкції
	Вибір на користь арГПП-1	Вибір на користь інЗКТГ-2
Дані з анамнезу пацієнта на користь вибору альтернативного класу	• Тяжке ураження нирок* • Ампутації, тяжка патологія периферійних судин, активна діабетична виразка стопи (протипоказання для канагліфлозину) • Рецидивний генітальний кандидоз • Епізоди діабетичного кетоацидозу в анамнезі • Переломи в анамнезі (протипоказання для канагліфлозину)	• Постійна нудота незважаючи на корекцію дієти і низьку дозу • Гастропарез* • Активне захворювання жовчного міхура • Множинна ендокринна неоплазія 2-го типу або медулярний рак щитоподібної залози в анамнезі (протипоказання для всіх арГПП-1) • Проліферативна ретинопатія (для дулаглутиду та семаглутиду)
Спільні протипоказання	інЗКТГ-2 та і арГПП-1 протипоказані вагітним, на етапі планування вагітності та під час годування грудьми	
Примітки: * ШКФ <45 мл/хв/1,73 м ² є обмежувальним чинником через зниження глюкозуричного ефекту інЗКТГ-2, але не з міркувань безпеки. Особливої уваги потребують пацієнти зі зниженою функцією нирок, яким планується одночасно розпочати терапію іАПФ або БРА.		

Натомість Європейське товариство кардіологів (ESC) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) вказують на доцільність починати з інЗКТГ-2 або аналога ГПП-1 без обов'язкового призначення метформіну в пацієнтів із новим діагнозом ЦД 2-го типу, які до цього не отримували лікування і мають діагностоване ССЗ або дуже високий СС-ризик [22].

Експерти АСС все ж очікують, що більшість осіб із ЦД 2-го типу і ССЗ продовжать приймати метформін у поєднанні з арГПП-1 або інЗКТГ-2.

До опорних клінічних досліджень СС-ефектів арГПП-1 та інЗКТГ-2 залучали переважно пацієнтів, які вже приймали метформін (близько 75%), але значна частка учасників не отримувала препарат. Беручи до уваги лише кардіоваскулярні кінцеві точки, експерти АСС зазначили, що кардіопротективні ефекти арГПП-1 та інЗКТГ-2 між вказаними підгрупами пацієнтів не відрізнялися.

Так, у проведених клінічних випробуваннях EMPA-REG OUTCOME та LEADER ефекти емпагліфлозину або ліраглутиду не залежали від супутніх призначень, зокрема метформіну. Найбільш переконливі докази відсутності залежності СС-ефектів інЗКТГ-2 від $\text{HbA}_{1\text{C}}$ та базисної протидіабетичної терапії були отримані в дослідженні DAPA-HE. Більшість учасників взагалі не мали ЦД 2-го типу і не приймали цукрознижувальних препаратів, але отримали від лікування дапагліфлозином переваги у вигляді зниження СС-смертності, а також профілактики декомпенсації СН [49].



Чи слід призначати препарати арГПП-1 або інЗКТГ-2, якщо $\text{HbA}_{1\text{C}}$ вже добре контрольований?

Як було зазначено вище, рішення про призначення арГПП-1 або інЗКТГ-2 з метою кардіо- та нефропротекції не має залежати від вихідного рівня $\text{HbA}_{1\text{C}}$. Проте якщо ці препарати додають до терапії ЦД 2-го типу, яка раніше забезпечувала належний контроль глюкози, може виникнути потреба в корекції доз для уникнення гіпоглікемії. Особливо це стосується таких лікувальних режимів, які містять похідні сульфонілсечовини, інсуліни або глініди.

Звісно, стратегія контролю СС-ризиків у осіб із ЦД не обмежується призначенням арГПП-1 чи інЗКТГ-2, а передбачає досягнення цільових показників АТ, ліпідного профілю, використання антитромбоцитарної терапії за показаннями, припинення куріння й інші заходи первинної/вторинної профілактики, про які йдеться у відповідних настановах.



Чи можна одночасно призначати препарати арГПП-1 та інЗКТГ-2?

На момент складання консенсусу не було проведено досліджень комбінованої терапії інЗКТГ-2 та аналогами ГПП-1 з демонстрацією впливу на частоту СС-подій. У випробуванні III фази DURATION-8 вивчали ефективність і безпеку екзенатиду з дапагліфлозином порівняно з монотерапією одним із них. У групі комбінованого лікування спостерігалось суттєвіше зниження АТ та ваги [97]. Сумісне застосування інЗКТГ-2 та аналогів ГПП-1 для контролю глікемії узгоджується з чинними настановами щодо лікування ЦД 2-го типу [22, 75].

У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях дулаглутид, ліраглутид та семаглутид виявили додаткові переваги у зниженні рівня глюкози в пацієнтів, які вже приймали інЗКТГ-2, що може свідчити про незалежність ефектів цих двох класів [98-100]. У підсумку, виглядає доцільним одночасне призначення арГПП-1 та інЗКТГ-2, якщо пацієнт має відповідні показання, навіть за відсутності прямих доказів впливу на частоту СС-подій.

ВИСНОВКИ

Роль фахівців, що спеціалізуються на ССЗ, у веденні пацієнтів із ЦД 2-го типу змінюється, що відображено в консенсусі АСС. Кардіологи і раніше брали участь у корекції факторів ризику в осіб із ЦД (шляхом призначення антигіпертензивних засобів, статинів, антиагрегантів тощо), але не втручалися у прийняття рішення ендокринологами щодо ліків для контролю рівня глюкози.

Досі цукрознижувальні засоби не мали впливу на кардіоваскулярні кінцеві точки, наразі ж наявні прямі докази, що іНЗКТГ-2 та аналоги ГПП-1 здатні попереджати інфаркти, інсульты та СС-смертність незалежно від впливу на HbA_{1C} . Тому кардіологи отримали нову можливість покращувати прогноз хворих на ЦД. Для цього необхідна координована співпраця з ендокринологами, щоб забезпечити належну оцінку факторів ризику в пацієнтів і оптимальні режими цукрознижувальної терапії, яка одночасно захищатиме їх від СС-ускладнень.

При належній імплементації в протоколи надання медичної допомоги іНЗКТГ-2 та аналоги ГПП-1 здатні суттєво знизити СС-захворюваність і смертність у популяції хворих, що страждають на ЦД 2-го типу.

*Підготував **Сергій Романюк***

*Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті
www.onlinejacc.org*

Терапія серцево-судинних патологій та пов'язаних із ними ризиків у хворих на цукровий діабет

Серцево-судинні захворювання атеросклеротичного генезу (АССЗ) є основними причинами захворюваності та смертності через ССЗ в осіб із цукровим діабетом (ЦД). Коморбідні артеріальна гіпертензія (АГ) та дисліпідемія у пацієнтів із ЦД 2-го типу – очевидні фактори ризику розвитку АССЗ. Американська діабетична асоціація (АДА) на основі сучасних доказових даних розробила стандарти надання медичної допомоги особам із ЦД, що включають, зокрема, практичні рекомендації з діагностики та лікування ССЗ і пов'язаних із ними ризиків у хворих на ЦД. Пропонуємо до вашої уваги огляд основних положень настанови, опублікованої у виданні *Diabetes Care* (2020; 43 (1): S111-S134).

У багатьох дослідженнях було доведено ефективність контролю окремих факторів серцево-судинного (СС) ризику для запобігання або уповільнення розвитку АССЗ у пацієнтів із ЦД. Результати потужної модифікації факторів ризику в осіб із ЦД засвідчили, що показники 10-річного ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) серед дорослих американців із ЦД за останнє десятиліття значно знизилися, як і захворюваність на ІХС та смертність (Ali et al., 2013; Buse et al., 2007; Gaede et al., 2008).

Серцева недостатність (СН) – ще одна основна причина захворюваності та летальності через ССЗ. Нещодавні дослідження виявили, що частота госпіталізації з приводу СН (з огляду на вік і стать) була вдвічі вищою у пацієнтів із ЦД, ніж без нього (Cavender et al., 2015; McAllister et al., 2018). Також було показано, що при застосуванні інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2) в осіб із ЦД 2-го типу, більшість з яких мали АССЗ, вдалося досягти зниження частоти госпіталізації через СН (Zinman et al., 2015; Neal et al., 2018).

ФАКТОРИ СС-РИЗИКУ В ОСІБ ІЗ ЦД

Для профілактики та лікування як АССЗ, так і СН слід систематично оцінювати фактори СС-ризiku принаймні щорічно у всіх хворих на ЦД. До них відносять ожиріння / зайву вагу, АГ, дисліпідемію, куріння, сімейний анамнез ранньої ІХС, хронічну хворобу нирок та альбумінурію.

Для оцінки 10-річного ризику розвитку ССЗ використовують шкалу Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (АСС/АНА). Аналізують такі показники, як стать, раса, рівень загального холестерину, ліпопротеїнів високої щільності, артеріального тиску (АТ), наявність призначеної антигіпертензивної терапії, ЦД, шкідливих звичок (куріння).

ПАЦІЄНТИ З АГ ТА ЦД

АГ, яка визначається як стійкий АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., часто зустрічається серед пацієнтів із ЦД. АГ є основним фактором ризику як АССЗ, так і мікросудинних ускладнень. За даними багатьох досліджень, антигіпертензивна терапія знижує частоту ССЗ, СН та мікросудинних подій (de Boer et al., 2017).

Скринінг та діагностика

АТ слід вимірювати при кожному візиті до лікаря. У пацієнтів із підвищеним АТ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) потрібно виконати низку вимірювань для підтвердження АГ (*рівень доказовості B*). Усі хворі на АГ та ЦД мають контролювати свій АТ у домашніх умовах (*рівень доказовості B*) (Bobrie et al., 2001; Sega et al., 2005; Omboni et al., 2013).

Цілі лікування

У пацієнтів із ЦД та АГ необхідно визначити індивідуальні цільові показники АТ шляхом прийняття спільного рішення з огляду на СС-ризик, можливі несприятливі ефекти антигіпертензивних препаратів та побажання пацієнта (*рівень доказовості C*). У хворих даної групи із вищою імовірністю СС-подій (наявне АССЗ або 10-річний ризик $\geq 15\%$) цільовий рівень АТ становить $< 130/80$ мм рт. ст. за можливості безпечного досягнення (*рівень доказовості C*).

В осіб із ЦД та АГ з нижчою імовірністю СС-ускладнень (10-річний ризик АССЗ $< 15\%$) слід досягти цільового АТ $< 140/90$ мм рт. ст. (*рівень доказовості A*). У вагітних із ЦД та раніше виявленою АГ цільове значення АТ має становити $\leq 135/85$ мм рт. ст. для зниження ризику злоякісної АГ (*рівень доказовості A*) та мінімізації порушень розвитку плода (*рівень доказовості E*) (Ettehad et al., 2016; Thomopoulos et al., 2017; Xie et al., 2016).

Результати стандартного й інтенсивного контролю АТ в осіб із ЦД у межах рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), клінічні переваги та ризики представлені у таблиці.

ТЕРАПЕВТИЧНІ СТРАТЕГІЇ

Модифікація способу життя

Модифікація способу життя є важливою складовою лікування АГ, оскільки допомагає знизити АТ, підвищує ефективність деяких антигіпертензивних препаратів, сприяє іншим аспектам нормального обміну речовин та стану судин. Для пацієнтів з АТ $> 120/80$ мм рт. ст. необхідні зміни способу життя включають зменшення маси тіла за надмірної ваги або ожиріння, спеціальний режим харчування, що передбачає антигіпертензивний ефект дієти (DASH), а саме зменшення споживання солі та збільшення – калію, помірне вживання алкоголю та підвищення фізичної активності (*рівень доказовості A*). План модифікації способу життя повинен бути розроблений спільно лікарем та пацієнтом й обговорюватися як частина лікування ЦД (Sacks et al., 2001; James et al., 2014).

Фармакологічні втручання

Початкове лікування хворих на ЦД залежить від тяжкості АГ (рисунок) (Bakris et al., 2009; Webster et al., 2018). Пацієнтам із підтвердженим офісним АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., окрім коригування способу життя, слід швидко призначити фармакотерапію при своєчасному титруванні доз препаратів для досягнення цільового АТ (*рівень доказовості A*). В осіб із підтвердженим офісним АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст., на додачу до модифікації способу життя, потрібен швидкий початок медикаментозного лікування зі своєчасним титруванням доз двох препаратів або комбінації ліків в одній таблетці, що продемонстрували зменшення СС-подій у хворих на ЦД (*рівень доказовості A*) (Bangalore et al., 2007).

Терапія АГ має включати класи лікарських засобів, що здатні знижувати СС-ускладнення у пацієнтів із ЦД, як-то інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), тіазидоподібні діуретики або блокатори кальцієвих каналів (БКК) дигідропіридинового ряду (*рівень доказовості A*) (Catala-Lopez et al., 2016). Для досягнення цільового рівня АТ зазвичай необхідне застосування комплексної терапії.

Таблиця. Результати РКД стандартного й інтенсивного контролю АТ

РКД	Популяція пацієнтів	Інтенсивний контроль АТ	Стандартний контроль АТ	Клінічні наслідки
ACCORD BP (Cushman et al., 2010)	4733 учасники віком 40-79 років із ЦД 2-го типу із раніше виявленими ССЗ або множинними факторами СС-ризiku	Цільовий САТ: <120 мм рт. ст. Досягнутий (середній) САТ/ДАТ: 119,3/64,4 мм рт. ст.	Цільовий САТ: 130-140 мм рт. ст. Досягнутий (середній) САТ/ДАТ: 130,5/70,5 мм рт. ст.	Відсутній позитивний ефект у комбінованій первинній кінцевій точці: нефатальні ІМ, інсульт та смерть через ССЗ Ризик інсульту знизився на 41% при інтенсивному контролі АТ, який не підтримувався після активного лікування протягом подальшого спостереження Несприятливі явища частіше спостерігаються у групі інтенсивного контролю АТ, особливо підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та порушення балансу електролітів
ADVANCE BP (Patel et al., 2007)	11 140 учасників віком ≥55 років із ЦД 2-го типу з раніше виявленими ССЗ або множинними факторами СС-ризiku	Лікування: комбінація периндоприлу та індапаміду в фіксованих дозах в одній таблетці Досягнутий (середній) САТ/ДАТ: 136/73 мм рт. ст.	Контроль: плацебо Досягнутий (середній) САТ/ДАТ: 141,6/75,2 мм рт. ст.	При лікуванні ризик первинної комбінованої кінцевої точки, що включала макрота мікросудинні події (9%), смерть за будь-яких причин (14%), через ССЗ (18%), знизився У 6-річному обсерваційному спостереженні Kannel et al. (2008) було виявлене зниження ризику смерті у групі лікування, який все ж лишався значущим
HOT (Hansson et al., 1998)	18 790 учасників, зокрема 1501 із ЦД	Цільовий ДАТ: ≤ 80 мм рт. ст.	Цільовий ДАТ: ≤90 мм рт. ст.	Загалом переваг щодо СС-системи при інтенсивнішому контролі АТ не виявлено У субпопуляції хворих на ЦД інтенсивний контроль ДАТ асоціювався зі значним зниженням СС-ризiku (51%)
SPRINT (Wright et al., 2015)	9361 учасник без ЦД	Цільовий САТ: <120 мм рт. ст. Досягнутий (середній) САТ: 121,4 мм рт. ст.	Цільовий САТ: <140 мм рт. ст. Досягнутий (середній) САТ: 136,2 мм рт. ст.	При інтенсивному контролі САТ мало місце зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки на 25% (ІМ, ГКС, інсульт, СН та смерть через ССЗ) Інтенсивний контроль АТ зумовлював зниження ризику смерті на 27% Інтенсивна терапія підвищувала ризик порушення балансу електролітів та гострого ураження нирок

Примітки: САТ – систолічний АТ, ДАТ – діастолічний АТ.
Адаптовано за ADA, 2020.

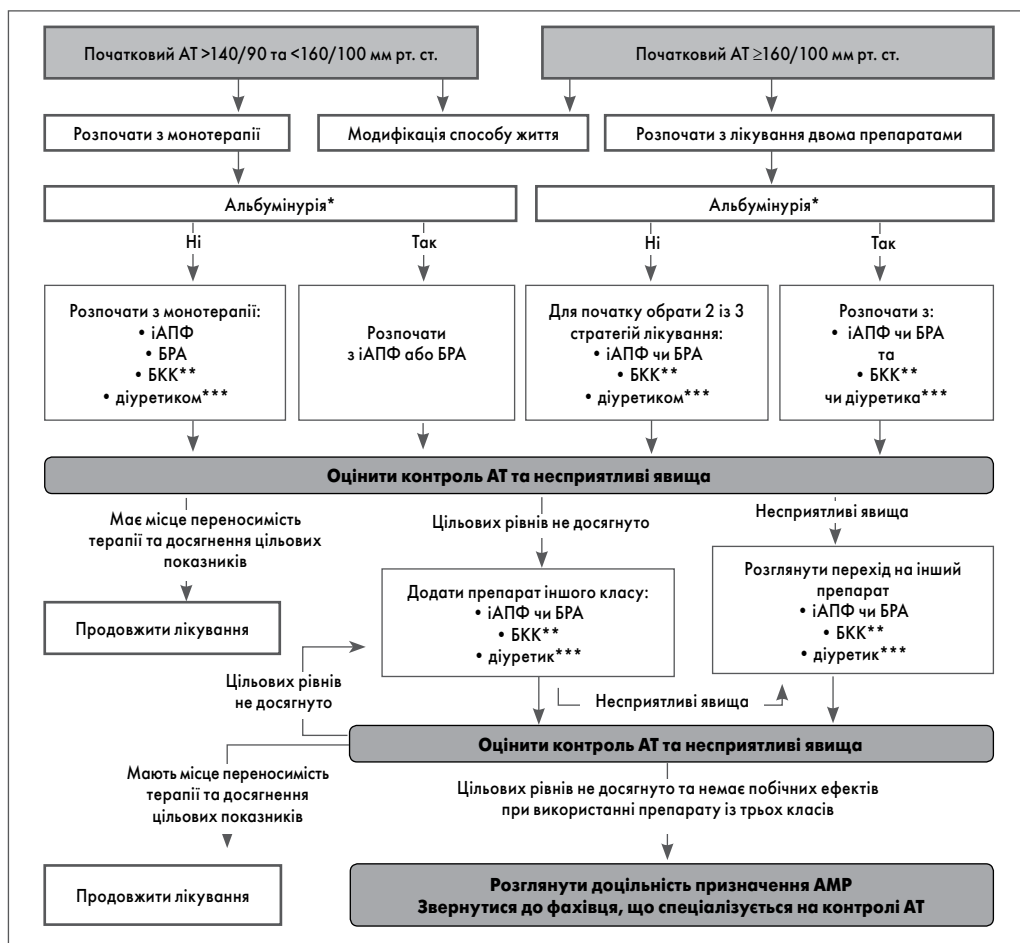


Рисунок. Рекомендації щодо лікування підтвердженої АГ у пацієнтів із ЦД

Примітки: * іАПФ або БРА рекомендовані для лікування АГ у пацієнтів, в яких при аналізі співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі останній становить 30-299 мг/г та настійно рекомендовані – за креатиніну ≥ 300 мг/г.

** БКК дигідропіридинового ряду. *** Тіазидоподібний діуретик; препарати тривалої дії, показані для зменшення СС-подій, як-то хлорталідон та індапамід.

Адаптовано за de Boer et al. (2017).

Однак не рекомендоване сумісне використання іАПФ/БРА та комбінації іАПФ або БРА із прямими інгібіторами реніну через відсутність додаткової користі щодо зменшення СС-подій та ймовірність зростання частоти побічних ефектів, як-от гіперкаліємія, синкопе та гостре ураження нирок (*рівень доказовості А*) (Yusuf et al., 2008; Fried et al., 2013; Makani et al., 2013).

Інгібітор АПФ або БРА у максимально переносимому дозуванні для лікування АГ є рекомендованою терапією АГ першої лінії у пацієнтів із ЦД, коли при аналізі співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі останній становить ≥ 300 мг/г (*рівень доказовості А*) або 30-299 мг/г (*рівень доказовості В*). Для осіб з альбумінурією (співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі ≥ 30 мг/г) початкове лікування має включати іАПФ або АРБ, щоб знизити ризик розвитку прогресувальної хвороби нирок (de Boer et al., 2017).

Якщо спостерігається непереносимість одного класу препаратів, його слід замінити на інший (*рівень доказовості B*). У пацієнтів, які отримують лікування іАПФ, БРА або діуретиком, варто контролювати рівень креатиніну / розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та вміст калію у сироватці крові принаймні щороку (*рівень доказовості B*).

Пацієнти з резистентною АГ

Резистентна АГ визначається як АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. незважаючи на терапевтичний підхід, що включає модифікацію способу життя, застосування діуретика та двох інших антигіпертензивних засобів різних класів в адекватних дозах. Перш ніж діагностувати резистентну АГ, слід виключити низку інших станів, зокрема недотримання режиму лікування, АГ білого халату та вторинну АГ. Загалом слід виявити та усунути перешкоди, що заважають належному комплаєнсу, з-поміж яких висока вартість ліків, побічні ефекти.

У пацієнтів з АГ, в яких не вдається досягти цільового рівня АТ за приймання трьох класів антигіпертензивних препаратів (включно з діуретиками), слід розглянути доцільність лікування антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) (*рівень доказовості B*) (Pliescu et al., 2015). Останні також зменшують альбумінурію та мають додаткові СС-переваги (Bakris et al., 2015; Williams et al., 2015; Filippatos et al., 2016). Однак додавання АМР до лікування, що включає іАПФ або БРА, може підвищити ризик гіперкаліємії. Це підкреслює важливість регулярного моніторингу рівня креатиніну та калію в сироватці крові пацієнтів.

КОНТРОЛЬ РІВНЯ ЛІПІДІВ У КРОВІ

Для зниження факторів ризику розвитку АССЗ пацієнтам рекомендовано модифікацію способу життя з акцентом на втраті ваги (за наявності показань), застосування середземноморської дієти або DASH, зменшення споживання насичених і трансжирів та збільшення – ненасичених жирних кислот омега-3, в'язкої розчинної клітковини, рослинних станолів/стеринів (Jensen et al., 2014; Estruch et al., 2018). Також хворим на ЦД доцільно підвищити фізичну активність для поліпшення ліпідного профілю та зниження ризику розвитку АССЗ (*рівень доказовості A*). На додаток, в осіб із підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ; ≥ 150 мг/дл, чи 1,7 ммоль/л) та/або низьким ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (< 40 мг/дл, чи 1,0 ммоль/л для чоловіків і < 50 мг/дл, або 1,3 ммоль/л для жінок) необхідними є значне коригування способу життя та оптимізування контролю глікемії (*рівень доказовості C*) (Eckel et al., 2013).

У дорослих пацієнтів, які не отримують статинів або іншої гіполіпідемічної терапії, доцільно проводити контроль ліпідного профілю під час діагностики ЦД, при першому медичному обстеженні та кожні п'ять років, якщо вони молодше 40 років, або частіше за наявності показань (*рівень доказовості E*). Крім того, моніторинг ліпідного профілю необхідний на початку приймання статинів або інших ліпідознижувальних препаратів, через 4-12 тижнів після нього або у разі зміни дозування, а також надалі щорічно, оскільки це допоможе контролювати відповідь на терапію та інформуватиме про комплаєнс (*рівень доказовості E*) (Chasman et al., 2004; Meek et al., 2012).

ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ

Первинна профілактика

Слід зауважити, що у хворих віком 40-75 років, що страждають на ЦД без АССЗ на додаток до модифікації способу життя, рекомендовано застосовувати статинотерапію помірної інтенсивності (*рівень доказовості A*) (Collins et al., 2003; Taylor et al., 2013; Carter et al., 2013).

У пацієнтів віком 20-39 років із ЦД з додатковими факторами ризику розвитку АССЗ може бути доцільним розпочати лікування статинами разом із коригуванням способу життя (*рівень доказовості C*) (Mihaylova et al., 2012; Baigent et al., 2005).

В осіб із ЦД групи підвищеного ризику, особливо тих, хто має множинні чинники ризику АССЗ або віком 50-70 років, доцільною є високоінтенсивна статинотерапія (*рівень доказовості B*) (Baigent et al., 2010). У дорослих пацієнтів із ЦД та 10-річним ризиком виникнення АССЗ $\geq 20\%$ слід розглянути додавання езетимібу до максимально переносимих доз статинів для зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ (*рівень доказовості C*) (Grundy et al., 2019).

Вторинна профілактика

У пацієнтів будь-якого віку із ЦД та АССЗ до модифікації способу життя доцільно додати високоінтенсивну статинотерапію (*рівень доказовості A*) (Zinman et al., 2015; Cannon et al., 2004, 2015). В осіб із ЦД та АССЗ, які входять до групи дуже високого ризику та мають ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл при використанні статину в максимально переносимій дозі, варто розглянути проведення додаткової терапії для зниження рівня ЛПНЩ (наприклад, езетимібом або інгібітором PCSK9) (Sabatine et al., 2017; Giugliano et al., 2018). Езетиміб може мати переваги через нижчу вартість. У хворих із непереносимістю високоінтенсивного лікування слід застосовувати статини в максимально переносимій дозі (*рівень доказовості E*).

У пацієнтів >75 років із ЦД, які вже перебувають на терапії статинами, доцільно її продовжувати (*рівень доказовості B*). Якщо хворі даної вікової категорії ще не отримують лікування статинами, слід розглянути початок терапії після обговорення потенційних переваг та ризиків (*рівень доказовості C*). У разі вагітності застосування статинів протипоказане (*рівень доказовості B*).

Комбінована терапія для зниження рівня ХС ЛПНЩ

У рандомізованому контрольованому дослідженні IMPROVE-IT за участю 18 144 пацієнтів віком ≥ 50 років, що нещодавно перенесли гострий коронарний синдром (ГКС), порівнювали додавання езетимібу до симвастатину порівняно з монотерапією симвастатином. Сумісне застосування езетимібу асоціювалося з відносним поліпшенням на 6,4% та абсолютним зменшенням основних несприятливих СС-подій на 2%. При цьому ступінь покращання був прямо пропорційним зміні рівня ХС ЛПНЩ, який в середньому становив 70 мг/дл при використанні симвастатину та 54 мг/дл у комбінованій групі (Cannon et al., 2015). У хворих на ЦД (27% учасників) поєднання симвастатину в середній дозі (40 мг) та езетимібу (10 мг) продемонструвало значне зниження частоти основних СС-подій при абсолютному зменшенні ризику на 5% та відносному – на 14% порівняно із симвастатином у середній дозі (40 мг) (Giugliano et al., 2018).

У плацебо-контрольованих дослідженнях оцінки додавання інгібіторів PCSK9 еволокумабу та алірокумабу до статинів у максимально переносимих дозах пацієнтам, які мали високий ризик розвитку АССЗ, спостерігалось помірне зниження рівня ХС ЛПНЩ (36-59%). Ці препарати схвалені як допоміжна терапія для пацієнтів з АССЗ або сімейною гіперхолестеринемією, що отримують статини, але потребують додаткового зменшення ХС ЛПНЩ (Moriarty et al., 2014; Zhang et al., 2015). У рандомізоване випробування FOURIER були залучені 27 564 осіб із раніше виявленим АССЗ та високим ризиком, що отримували лікування статинами у максимально переносимих дозах, але все ще мали ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл або ХС не-ЛПНЩ ≥ 100 мг/дл (Sabatine et al., 2015). Результатом застосування підшкірних ін'єкцій еволокумабу (140 мг кожні два тижні або 420 мг щомісяця) порівняно із плацебо було зниження рівня ХС ЛПНЩ на 59% у групі еволокумабу.

Під час середнього періоду спостереження 2,2 року сукупні наслідки у вигляді СС-смерті, ІМ, інсульту, госпіталізації з приводу стенокардії або реваскуляризацій мали місце у 11,3 і 9,8% у групах плацебо та еволокумабу відповідно, що становило зниження відносного ризику на 15%. Комбінована кінцева точка СС-смерті, ІМ та інсульту зменшилася на 20%. Важливо зазначити, що подібні переваги спостерігалися у підгрупі пацієнтів із ЦД, яка включала 11 031 особу (Sabatine et al., 2017).

Не було показано, що комбінована терапія статинами та фібратами покращує наслідки АССЗ, тому їй зазвичай не рекомендовано призначати (*рівень доказовості А*) (Jones, Davidson, 2005; Ginsberg et al., 2010). Крім того, не отримано доказів, що сумісне використання статину та ніацину забезпечує додаткову СС-користь порівняно із терапією лише статинами, а також може збільшити ризик розвитку інсульту з побічними ефектами, тому зазвичай не рекомендоване (*рівень доказовості А*) (Boden et al., 2011; Landray et al., 2014).

Інші мішені терапії

У хворих із рівнем ТГ натще ≥ 500 мг/дл слід оцінити вторинні причини гіпертригліцеридемії та розглянути можливість призначення фармакотерапії для зниження ризику панкреатиту (*рівень доказовості С*) (Berglund et al., 2012). У дорослих пацієнтів із помірною гіпертригліцеридемією (ТГ натще або ні 175–499 мг/дл) потрібно враховувати й контролювати фактори способу життя (ожиріння, метаболічний синдром), вторинні чинники (ЦД, хронічні захворювання печінки чи нирок та/або нефротичний синдром, гіпотиреоз), а також звертати увагу на ліки, що підвищують ТГ (*рівень доказовості С*). У хворих на АССЗ або з іншими факторами СС-ризiku, контрольованим ХС ЛПНЩ, але підвищеним вмістом ТГ (135–499 мг/дл), які отримують статини, можна розглянути додавання ікозапент етилу для зниження СС-ризiku (*рівень доказовості С*).

АНТИТРОМБОЦИТАРНА ТЕРАПІЯ

Показано, що ацетилсаліцилова кислота (АСК) є ефективною та настійно рекомендована для зменшення СС-захворюваності та смертності у пацієнтів із високим ризиком, що перенесли ІМ або інсульт (вторинна профілактика). У первинній профілактиці хворих без попередніх СС-подій переваги є дещо суперечливими (Baigent et al., 2009; Perk et al., 2012).

Лікування АСК у дозі 75–162 мг/добу слід використовувати як стратегію вторинної профілактики у хворих на ЦД та АССЗ в анамнезі (*рівень доказовості А*). У пацієнтів з АССЗ та підтвердженою алергією на АСК слід застосовувати клопідогрель (75 мг/добу) (*рівень доказовості В*). Подвійна антитромбоцитарна терапія (АСК у низьких дозах та інгібітором рецепторів P2Y₁₂) є доцільною протягом року після ГКС (*рівень доказовості А*) і може мати переваги після цього періоду (*рівень доказовості В*) (Vandvik et al., 2012).

Терапію АСК (75–162 мг/добу) можна розглядати як основну стратегію профілактики хворих на ЦД, які мають підвищений СС-ризик, після обговорення з пацієнтом переваг лікування з урахуванням підвищеного ризику кровотечі (*рівень доказовості А*) (Pignone et al., 2006).

ПАЦІЄНТИ ІЗ ССЗ ТА ЦД

У безсимптомних пацієнтів рутинний скринінг щодо наявності ІХС не рекомендований, частково тому, що хворі з високим ризиком вже повинні отримувати інтенсивну фармакотерапію, яка забезпечує подібну до інвазивної реваскуляризації користь (*рівень доказовості А*) (Bax et al., 2006; Boden et al., 2007).

Слід розглянути можливість обстеження із приводу розвитку ІХС, якщо у пацієнта виявлено: атипові кардіальні симптоми (як-то безпричинна задишка, дискомфорт у грудях), ознаки або симптоми супутніх судинних патологій, зокрема шуму над сонною артерією, транзиторної ішемічної атаки, інсульту, захворювання периферичних артерій тощо, або аномалії на електрокардіограмі (наприклад, зубці Q) (*рівень доказовості E*). У пацієнтів зі встановленим АССЗ доцільно розглянути лікування іАПФ чи БРА, щоб зменшити ризик СС-подій (*рівень доказовості B*). У разі наявності інфаркту міокарда в анамнезі потрібно продовжувати приймати β-блокатори принаймні два роки після події (*рівень доказовості B*) (Braunwald et al., 2004; Kezerashvili et al., 2012).

В осіб із ЦД 2-го типу та стабільною СН можна продовжувати застосування метформіну для зниження рівня глюкози, якщо розрахункова ШКФ лишається >30 мл/хв (Eurich et al., 2005). Проте варто уникати його призначення у нестабільних або госпіталізованих хворих на СН (*рівень доказовості B*). У пацієнтів із ЦД 2-го типу з підтвердженням АССЗ або захворюванням нирок рекомендовано використовувати інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2) або агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) із доведеною ефективністю при ССЗ як частину режиму глюкозознижувальної терапії (*рівень доказовості A*) (Perkovic et al., 2019; Neal et al., 2017; Wiviott et al., 2019).

У пацієнтів із ЦД 2-го типу та встановленими АССЗ / множинними факторами ризику їхнього розвитку або діабетичною хворобою нирок доцільно застосовувати інгібітори SGLT2 із продемонстрованою користю при ССЗ для зниження ризику серйозних несприятливих СС-подій та госпіталізації з приводу СН (*рівень доказовості A*) (Husain et al., 2019; Gerstein et al., 2019; Holman et al., 2017; Zelniker et al., 2019).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.care.diabetesjournals.org

Лікування дорослих пацієнтів із вродженими вадами серця

На сьогодні поширеність вроджених вад серця (ВВС) у всьому світі становить 9 випадків на 1 тис. новонароджених із варіацією показників відповідно до географічного розташування. Поширеність тяжких ВВС у багатьох розвинених країнах зменшилася через проведення скринінгу плода та переривання вагітності, однак загальна частота захворюваності у міжнародному масштабі підвищилася. Завдяки розвитку медицини, хірургії та технологій за останні десятиліття >90% осіб, що народилися із ВВС, доживають до зрілого віку. Як наслідок, поширеність ВВС у популяції зросла. Робоча група з лікування вроджених вад серця у дорослих хворих Європейського товариства кардіологів (ESC) 2020 р. розробила оновлену настанову на основі ретельного вивчення наукових та клінічних знань та наявних доказів із цього питання. Рекомендації мають допомогти лікарям при прийнятті оптимальних клінічних рішень, визначенні та реалізації профілактичних, діагностичних чи терапевтичних стратегій з урахуванням стану здоров'я кожного пацієнта, його думки та, коли доцільно, родичів/опікунів. Пропонуємо до вашої уваги ключові моменти даної настанови.

ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ ПРИ ВВС У ДОРΟΣЛИХ

Пацієнтам із ВВС помірного ступеня тяжкості та тяжкою за наявності задокументованих аритмій показане направлення до медичного центру, де є мультидисциплінарна команда фахівців із відповідним досвідом терапії (I, C). Хворим на ВВС із зафіксованими аритміями або високим ризиком постпроцедурних аритмій (наприклад, після закриття дефекту міжпередсердної перегородки [ДМПП] у старшому віці), які є кандидатами для черезшкірних або хірургічних (повторних) втручань, також показане спостереження мультидисциплінарною командою, яка має досвід проведення даних процедур та інвазивного лікування аритмій (I, C).

При легкій формі ВВС катетерну абляцію рекомендовано виконувати замість тривалої медикаментозної терапії при симптоматичній стійкій рецидивній суправентрикулярній тахікардії (атріовентрикулярно-вузловій реципрокній, атріовентрикулярній [AB] реципрокній, передсердній та внутрішньопередсердній), або якщо ВВС потенційно пов'язана із раптовою кардіальною смертю (I, C). Катетерна абляція показана як допоміжне лікування при імплантованому кардіовертері-дефібриляторі (ІКД) у пацієнтів із рецидивною мономорфною шлуночковою, постійною тахікардією або шлуночковою аритмією, що не піддається фармакотерапії, або відсутні зміни при перепрограмуванні ІКД (I, C).

Встановлення ІКД показане дорослим хворим на ВВС, котрі пережили раптову зупинку серця через фібриляцію шлуночків, або гемодинамічно непереносиму шлуночкову тахікардію після клінічного обстеження для визначення причини події та виключення оборотних причин (I, C). Окрім того, ІКД є доцільним для дорослих пацієнтів із ВВС та стійкою шлуночковою тахікардією (ШТ) після гемодинамічної оцінки та відновлення за наявності показань. Електрофізіологічне дослідження необхідне для виявлення хворих, у яких катетерна або хірургічна абляція може бути корисною як додаткове лікування або прийнятна альтернатива (I, C).

ТЕРАПІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОВ'ЯЗАНОЇ З ВВС

Пацієнткам із ВВС та підтвердженою прекапілярною формою легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) слід рекомендувати утриматися від вагітності (I, C). Оцінку ризику доцільно виконувати в усіх хворих на ВВС та ЛАГ (I, C).

В осіб із прекапілярною ЛАГ груп низького та помірного ризику, в яких вдалося позбавитися простих уражень легеневих артерій, варто ініціювати пероральну або послідовну комбіновану терапію, а за високого ризику – комбіноване лікування, включно з парентеральними простаноїдами (*I, A*).

ПАЦІЄНТИ З ДЕФЕКТОМ МІЖПЕРЕДСЕРДНОЇ ПЕРЕГОРОДКИ

В осіб з ознаками перевантаження об'єму правого шлуночка (ПШ) та без ЛАГ (за відсутності неінвазивних ознак підвищення легенево-артеріального тиску (ЛАТ) чи при інвазивному підтвердженні легеневого судинного опору (ЛСО) <3 од. Вуда за наявності таких ознак) або ж гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) рекомендоване закриття ДМПП незалежно від симптомів (*I, B*). Процедура є варіантом вибору як вторинне закриття ДМПП, коли це технічно доступно (*I, C*). У пацієнтів похилого віку, в яких проведення операції неможливе, слід ретельно зважувати ризик хірургічних ускладнень та потенційну користь від закриття ДМПП (*I, C*).

У хворих із неінвазивними ознаками підвищення ЛАТ інвазивне вимірювання ЛСО є обов'язковим (*I, C*). У пацієнтів із гіпертрофією ЛШ рекомендовано перевірити балонний катетер та ретельно порівняти користь вилучення ліво-правого шунта й потенційний негативний вплив закриття ДМПП на клінічні наслідки через підвищення тиску наповнення (*I, C*). Не слід проводити процедуру закриття ДМПП в осіб із синдромом Ейзенменгера, хворих на ЛАГ із ЛСО ≥ 5 од. Вуда, незважаючи на таргетну терапію ЛАГ, або з десатурацією при фізичному навантаженні (*III, C*).

ХВОРІ З ДЕФЕКТОМ МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ

В осіб з ознаками перевантаження об'єму ПШ та без ЛАГ (відсутність неінвазивних ознак підвищення ЛАТ або інвазивне підтвердження ЛСО <3 од. Вуда за наявності таких проявів) рекомендоване закриття дефекту міжшлуночкової перегородки (ДМШП) незалежно від симптомів (*I, C*). Недоцільно проводити процедуру закриття ДМШП у пацієнтів із синдромом Ейзенменгера та хворих на тяжку ЛАГ (ЛСО ≥ 5 од. Вуда), в котрих спостерігається десатурація при фізичному навантаженні (*III, C*).

ПАЦІЄНТИ З ДЕФЕКТОМ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНОЇ ПЕРЕГОРОДКИ

Хірургічне лікування не рекомендоване пацієнтам із синдромом Ейзенменгера та особам із ЛАГ (ЛСО ≥ 5 од. Вуда) та десатурацією при фізичному навантаженні (*III, C*). Закриття АВ-каналу має виконувати кардіохірург у хворих зі значним перевантаженням об'ємом ПШ (*I, C*). Хірургічне втручання, бажано пластику АВ-клапана, повинен проводити кардіохірург у пацієнтів із симптомами середньої тяжкості та тяжкої регургітації на АВ-клапані (*I, C*). У безсимптомних хворих із тяжкою регургітацією на лівобічному АВ-клапані операція рекомендована, коли кінцево-сistolічний діаметр ЛШ ≥ 45 мм та/або фракція викиду (ФВ) ЛШ $\leq 60\%$ за умови виключення інших причин дисфункції ЛШ (*I, C*).

ВІДКРИТА АРТЕРІАЛЬНА ПРОТОКА

В осіб з ознаками перевантаження об'єму ПШ та без ЛАГ (відсутність неінвазивних ознак підвищення ЛАТ або інвазивне підтвердження ЛСО <3 од. Вуда за наявності таких проявів) рекомендоване закриття відкритої артеріальної протоки незалежно від симптомів (*I, C*). Ендоваскулярна процедура є методом вибору за наявності технічних можливостей (*I, C*). Недоцільно виконувати закриття Боталової протоки у пацієнтів із синдромом Ейзенменгера та хворих із десатурацією нижніх кінцівок під час фізичних вправ (*III, C*).

СТЕНОЗ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Оперативне втручання рекомендоване усім симптомним пацієнтам із тяжким високоградієнтним аортальним стенозом (АС): середній градієнт ≥ 40 мм рт. ст. (*I, B*). Також хірургічне лікування показане хворим із тяжким низькоградієнтним АС у разі малого потоку (середній градієнт < 40 мм рт. ст.) при зниженій ФВ та ознаках наявності скороченого резерву, за виключенням псевдотяжкого АС (*I, C*). Операцію слід виконувати у безсимптомних пацієнтів із тяжким АС та відхиленнями від норми відповідно до тесту з фізичним навантаженням, що явно вказують на АС (*I, C*).

На додачу, хірургічне втручання рекомендоване безсимптомним хворим із тяжким АС та систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ $< 50\%$) за відсутності будь-яких інших причин (*I, C*). Проведення хірургічної інтервенції необхідне в осіб із тяжким АС, що перенесли операцію на висхідній аорті / іншому клапані або аортокоронарне шунтування (*I, C*).

НАДКЛАПАННИЙ АОРТАЛЬНИЙ ТА СУБАОРТАЛЬНИЙ СТЕНОЗ

Пацієнтам із симптомами (спонтанними або під час фізичного навантаження) та середнім градієнтом за доплером ≥ 40 мм рт. ст. рекомендоване хірургічне втручання (*I, C*). У хворих із середнім градієнтом < 40 мм рт. ст. операцію слід проводити за наявності одного або кількох клінічних наслідків (*I, C*):

- симптоми, пов'язані з обструкцією дихальних шляхів (задишка при фізичному навантаженні, стенокардія, непритомність);
- систолічна дисфункція ЛШ (ФВ $< 50\%$ за відсутності інших причин);
- хірургічне втручання, необхідне при тяжкій ішемічній хворобі серця або клапанній хворобі серця.

Пацієнтам із симптомами (спонтанними або під час фізичного навантаження) із середнім градієнтом за доплером ≥ 40 мм рт. ст. або тяжкою аортальною регургітацією рекомендоване хірургічне втручання (*I, C*).

КОАРКТАЦІЯ ТА ПОВТОРНА КОАРКТАЦІЯ АОРТИ

Пластику при коарктації або повторній коарктації аорти (хірургічним шляхом або на основі катетера) показано пацієнтам з АГ та підвищеним неінвазивним градієнтом між верхніми й нижніми кінцівками, підтвердженим за допомогою інвазивного вимірювання (повний розмах коливань ≥ 20 мм рт. ст.). При цьому перевагу слід віддати стентуванню за наявності технічної можливості (*I, C*).

ОПЕРАЦІЇ НА АОРТІ У РАЗІ АОРТОПАТІЇ

Проведення пластики аортального клапана із застосуванням реімплантації чи ремоделювання за допомогою техніки анулопластики рекомендоване молодим пацієнтам із синдромом Марфана або пов'язаною із ним спадковою аортальною регургітацією з розширенням кореня аорти (*I, C*). Також хірургічне втручання показане особам із синдромом Марфана, що мають недостатність аортального клапана з максимальним діаметром аорти на рівні синусів ≥ 50 мм (*I, C*).

ОБСТРУКЦІЯ ВИВІДНОГО ТРАКТУ ПШ

При стенозі клапана легеневої артерії балонна вальвулопластика є процедурою вибору, якщо є прийнятною за анатомічними особливостями хворого (*I, C*). Коли заміна клапана не потрібна, рекомендовано операцію із приводу обструкції вивідного тракту ПШ на будь-якому рівні незалежно від симптомів у разі тяжкого стенозу (піковий градієнт за доплером > 64 мм рт. ст.) (*I, C*).

Якщо хірургічне протезування клапана – єдиний варіант, його призначають симптомним пацієнтам із тяжким стенозом (I, C).

Якщо хірургічна корекція клапаних уражень являє собою єдиний варіант в осіб із тяжким стенозом, що перебігає безсимптомно, її проводять за наявності однієї або декількох із наступних клінічних ознак (I, C):

- об'єктивне зниження здатності виконувати фізичні навантаження;
- зниження функції ПШ та/або прогресування трикуспідальної регургітації до принаймні помірної;
- систолічний тиск крові у ПШ >80 мм рт. ст.;
- право-лівостороннє шунтування із приводу ДМПП або ДМШП.

АНОМАЛІЯ ЕБШТЕЙНА

Хірургічне лікування рекомендоване пацієнтам із тяжкою трикуспідальною регургітацією та проявами симптомів або об'єктивним зниженням здатності до фізичної активності (I, C). Процедуру має проводити хірург із досвідом, пов'язаним з операціями із приводу аномалії Ебштейна (I, C). За наявності показань для виконання хірургічного втручання на трикуспідальному клапані, доцільним є закриття ДМПП / відкритого овального вікна під час пластики клапана, якщо передбачається, що процедура буде гемодинамічно переносимою (I, C). Пацієнтам із симптоматичними аритміями або синдромом передчасного збудження шлуночків рекомендовано електрофізіологічне дослідження з подальшою абляційною терапією за можливості або хірургічне лікування аритмій у разі планової операції на серці (I, C).

ВТРУЧАННЯ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ ТЕТРАДИ ФАЛЛО

Заміну легеневого клапана рекомендовано проводити симптомним пацієнтам із тяжкою легеневою регургітацією та/або принаймні помірною обструкцією вивідного тракту ПШ (I, C). У хворих, в яких відсутній вроджений вихідний тракт, слід віддавати перевагу встановленню транскатетерного клапана легеневої артерії, якщо це можливо з анатомічної точки зору (I, C).

ТРАНСПОЗИЦІЯ ВЕЛИКИХ АРТЕРІЙ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ПЕРЕДСЕРДНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕННЯ

Симптомним пацієнтам з обструкцією легеневих вен рекомендовано хірургічну інтервенцію (катетерну абляцію – рідко) (I, C). У симптомних хворих із ДМШП, асоційованим із легеневим стенозом, що не піддається катетерній абляції, доцільно провести хірургічне втручання (I, C). Також у симптомних пацієнтів із ДМШП, що не піддається закриттю за допомогою катетера, необхідно виконати оперативне втручання (I, C). Звуження легеневої артерії у дорослих із подальшою процедурою артеріального переключення не рекомендоване (III, C). У симптомних хворих із ДМШП, асоційованим із легеневим стенозом, варто проводити стентування за наявності технічної можливості (I, C). У симптомних пацієнтів із ДМШП та ціанозом у стані спокою / під час фізичних вправ або ж у разі підозри на розвиток парадоксальної емболії потрібно виконати стентування або закриття стенту, якщо це технічно прийнятно (I, C).

ТРАНСПОЗИЦІЯ ВЕЛИКИХ АРТЕРІЙ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕННЯ ТА ЇХНЯ ВРОДЖЕНА КОРЕГОВАНА ТРАНСПОЗИЦІЯ

Стентування або операція (залежно від субстрату) рекомендоване при стенозі коронарних артерій, що викликає ішемію (I, C). У симптомних пацієнтів із тяжкою трикуспідальною регургітацією та збереженням або легким порушенням систолічної функції ПШ (ФВ $>40\%$) показано заміну трикуспідального клапана (I, C).

КОНДУЇТИ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ВИХОДУ ІЗ ПШ ДО ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА ПАЦІЄНТИ З ОДНОШЛУНОЧКОВИМ СЕРЦЕМ

У симптомних пацієнтів із систолічним тиском у ПШ >60 мм рт. ст. (може бути нижчим у разі зменшення потоку крові) та/або тяжкою легеневою регургітацією слід проводити хірургічне втручання, віддаючи перевагу встановленню транскатетерного клапана легеневої артерії, якщо це можливо з анатомічної точки зору (I, C). Дорослі хворі з неоперованим одношлуночковим серцем або після паліативного втручання мають проходити ретельне обстеження у спеціалізованих центрах, включно з мультимодальною візуалізацією. Також у таких пацієнтів слід проводити інвазивні діагностичні процедури, щоб визначити, чи можуть вони отримати користь від хірургічних або інтервенційних втручань (I, C).

ВТРУЧАННЯ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ЗА ФОНТЕНОМ

Стійка передсердна аритмія зі швидкою АВ-провідністю потребує невідкладної медичної допомоги, зокрема лікування за допомогою електричної кардіоверсії (I, C). Антикоагулянтну терапію показано у разі тромбу в порожнині передсердь або за наявності в анамнезі передсердних аритмій або тромбоемболічних подій (I, C). Жінкам із кровотечею внаслідок операції Фонтена та будь-якими ускладненнями слід рекомендувати уникати вагітності (I, C). Катетеризацію серця необхідно проводити при низькому пороговому значенні за набряку незрозумілої етіології, зменшенні здатності до фізичної активності, нових випадках аритмії, ціанозі та кровохарканні (I, C).

АНОМАЛЬНЕ ВІДХОДЖЕННЯ КОРОНАРНОЇ АРТЕРІЇ, ЗОКРЕМА ВІД ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

Пацієнтам з аномальним відходженням коронарної артерії для підтвердження/виключення ішемії міокарда рекомендовано провести функціональну візуалізацію, як-то ядерний стрес-тест, ехокардіографія або кардіомагнітний резонанс із фізичним навантаженням (I, C). У хворих з аномальним відходженням лівої коронарної від легеневої артерії слід виконувати хірургічну інтервенцію (I, C). В осіб з аномальним відходженням правої коронарної від легеневої артерії та пов'язаними з цим симптомами також доцільним є оперативне втручання (I, C).

ВРОДЖЕНА АНОМАЛІЯ КОРОНАРНОЇ АРТЕРІЇ

У пацієнтів із вродженою аномалією коронарної артерії та типовими симптомами стенокардії, які мають ознаки стрес-індукованої ішемії міокарда або входять до групи високого ризику з анатомічної точки зору, рекомендовано хірургічну інтервенцію (I, C). У безсимптомних хворих із вродженою аномалією правої коронарної артерії без ішемії міокарда, що не входять до групи високого ризику, в оперативному втручанні немає потреби (III, C).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті
www.academic.oup.com

Ліксарит



Оперативне
ВІДНОВЛЕННЯ ритму
СТАБІЛЬНИЙ контроль

ЛІКСАРИТ

Європейський флекаїнід
для українського пацієнта

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЛІКСАРИТ (LIXARIT)

Склад: діюча речовина: flecainide acetate; 1 таблетка містить 100 мг флекаїдну ацетату; Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїнід. Код АТХ C01B C04. Фармакологічні властивості. Флекаїніду ацетат – антиаритмічний засіб класу IC, призначений для лікування зарозумілої для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїдну, оскільки зазначені речовини також є похідними бензамідну. Флекаїнід має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміщені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість зміни біоелектричного потенціалу м'язів шлуночків та волокон Пуркінє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. Зазначеними електрофізіологічними властивостями флекаїдну ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнід викликає слабке пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. **Показання.** АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування); Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життю пацієнта, при відсутності відповіді на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії; Пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умови наявності безсумнівної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небачаного підсилення аритмії. **Протипоказання.** Реакція підвищеної чутливості до флекаїдну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; Серцева недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною ектопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією; Кардіогенний шок. Довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників; Знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня. Застосування у комбинації з протипаритмічними засобами класу I (блокатори натрієвих каналів). Синдром Бругада; Якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушеннями провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді ніжкої пучка Гіса або блокаді дистальних відділів. Безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. **Побічні реакції.** Запаморочення, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, проаритмичний вплив, задишка, астения, втомлюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Лабораторіос Нормон, С.А. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Діагностика та лікування фібриляції передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) — суправентрикулярна тахіаритмія з некоординованою електричною активністю передсердь та, як наслідок, прогресивним погіршенням їхньої електромеханічної функції. ФП становить значний тягар для пацієнтів, лікарів і систем охорони здоров'я загалом у всьому світі. Необхідний багатогранний, цілісний та мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із ФП з їхнім активним залученням та співпрацею з клініцистами. Оптимізація медичної допомоги хворим на ФП у щоденній клінічній практиці є складною, але важливою вимогою для ефективного лікування ФП. Останніми роками було досягнуто значного прогресу в діагностиці й терапії ФП. Цьогоріч на основі сучасних доказових даних Європейське товариство кардіологів (ESC) та Європейська асоціація кардіоторакальної хірургії (EACTS) розробили рекомендації щодо ведення пацієнтів із ФП. Документ покликаний допомогти лікарям у виборі й реалізації найліпших профілактичних, діагностичних чи терапевтичних стратегій відповідно до індивідуальних потреб хворих.

ДІАГНОСТИКА ТА СКРИНІНГ ФП

Для встановлення діагнозу ФП необхідна документована реєстрація електрокардіограми (ЕКГ). Діагностику клінічної ФП проводять шляхом стандартного запису ЕКГ у 12 відведеннях або одноканальної ЕКГ тривалістю ≥ 30 с, що показує серцевий ритм без помітних повторюваних зубців Р та нерегулярних інтервалів RR (коли атріовентрикулярну провідність не порушено) (*I, B*).

У пацієнтів віком ≥ 65 років потрібно виконувати позапланове обстеження із приводу наявності ФП за допомогою вимірювання пульсу або моніторингу ЕКГ (*I, B*). Рекомендовано регулярно перевіряти кардіостимулятори та імплантовані кардіовертери-дефібрилятори щодо епізодів високої передсердної частоти (*I, B*).

Під час скринінгу щодо ФП необхідно (*I, B*):

- інформувати осіб, які проходять обстеження, про важливість та наслідки виявлення ФП для призначення лікування;
- у разі виявлення ФП організувати структуровану взаємодію спеціалістів для подальшої клінічної оцінки з метою підтвердження діагнозу та забезпечення оптимального ведення пацієнтів;
- на основі первинних результатів скринінгу лікар має встановити точний діагноз ФП лише після ретельного аналізу записів одноканальної ЕКГ тривалістю ≥ 30 с або ЕКГ у 12 відведеннях.

У пацієнтів із ФП рекомендовано проаналізувати симптоми, пов'язані з ФП, що включають слабкість, швидку стомлюваність, задишку при фізичному навантаженні, надмірне серцебиття та біль за грудною, за допомогою модифікованої шкали оцінки тяжкості симптомів Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) до та після початку лікування (*I, C*). Крім того, необхідно оцінити асоційовані з ФП симптоми до й після проведення кардіоверсії персистувальної ФП, аби прийняти рішення щодо шляхів оптимального контролю частоти серцевого ритму (*I, C*).

В осіб з епізодами високої передсердної частоти / субклінічною ФП, виявленою за допомогою імплантованого кардіального електронного пристрою або вставного кардіомонітора, рекомендовано виконати всебічну оцінку серцево-судинної системи із реєстрацією ЕКГ, аналізом клінічних факторів ризику та/або супутніх патологій, а також імовірності тромбоемболічних подій із використанням шкали CHA₂DS₂-VASc (*I, B*). На додаток, слід проводити безперервне спостереження та моніторинг пацієнта (бажано дистанційний) для виявлення прогресування клінічної ФП, контролю навантаження епізодів високої передсердної частоти / субклінічної ФП та визначення основних клінічних змін (*I, B*).

Діагностична оцінка й терапія для профілактики інсульту та інших ускладнень, пов'язаних із ФП, для жінок та чоловіків є однаковою (I, A).

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФП

При прийнятті спільного рішення клініцистом та хворим щодо конкретних варіантів лікування ФП рекомендовано інформувати пацієнта про переваги/обмеження і співвідношення користі/ризиків, пов'язані з розглянутою терапією, та враховувати його думку із приводу вищенаведеного при визначенні оптимальних втручань (I, C). Доцільно проводити регулярне опитування хворих щодо результатів лікування для поліпшення його якості та догляду за пацієнтами (I, C).

Профілактика тромбоемболічних подій при ФП

Для профілактики інсульту в осіб із ФП, яким показане лікування оральними антикоагулянтами (ОАК), перевагу слід віддавати ОАК, що не є антагоністами вітаміну К (НОАК), перед антагоністами вітаміну К (АВК). Виняток становлять пацієнти з механічними клапанами серця або мітральним стенозом від середньої до тяжкої форми (I, A). Для оцінки імовірності виникнення інсульту рекомендований підхід, що ґрунтується на факторах ризику з використанням шкали CHA₂DS₂-VASc. Спершу потрібно виявити пацієнтів із низьким ризиком розвитку інсульту (бал за CHA₂DS₂-VASc 0 у чоловіків та 1 у жінок), яким недоцільно призначати антитромботичну терапію (I, A). ОАК слід застосовувати для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП з показником за CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 у чоловіків та ≥ 3 у жінок (I, A). У всіх пацієнтів із ФП рекомендовано провести структуровану оцінку для виявлення немодифікованих та врахування модифікованих факторів ризику кровотечі. Також необхідно визначити хворих із потенційно високою імовірністю кровотечі, які мають перебувати під більш ретельним спостереженням якомога раніше (I, B).

Слід періодично виконувати переоцінку ризику інсульту та кровотеч для корегування лікування (наприклад, ініціація ОАК у пацієнтів, які більше не мають низького ризику інсульту) та усунення модифікованих чинників ризику кровотечі (I, B). При використанні АВК цільове міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) має становити 2,0-3,0 з індивідуальним періодом у терапевтичному діапазоні (ПТД) $\geq 70\%$. Пацієнтів, що отримують лікування АВК, із низьким показником ПТД (наприклад, $<70\%$) доцільно перевести на НОАК, але контролювати належний комплаєнс та регулярність терапії (I, B).

Застосування антиагрегантів у монотерапії або комбінації ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопідогрелю для профілактики інсульту при ФП не рекомендоване (III, A). Потенційний ризик кровотечі, за відсутності абсолютних протипоказань до використання ОАК, сам по собі не має впливати на прийняття рішення щодо призначення лікування ОАК для профілактики інсульту (III, A). Клінічна картина ФП (вперше виявлена, пароксизмальна, персистувальна, тривало персистувальна, стійка) не повинна зумовлювати показання для проведення тромбoproфілактики (III, B).

Контроль серцевого ритму в пацієнтів із ФП

Терапія щодо контролю серцевого ритму доцільна для зменшення симптомів та поліпшення якості життя симптомних пацієнтів із ФП (I, A). Для регулювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) у хворих на ФП із фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) $\geq 40\%$ як препарати першого вибору рекомендовані β -блокатори, дилтіазем або верапаміл, із ФВ ЛШ $<40\%$ – β -блокатори та/або дигоксин (I, B). Селективні β -блокатори застосовують для контролю ЧСС у вагітних із ФП (I, C).

Довгострокове лікування антиаритмічними препаратами

Флекаїнід або пропafenон рекомендовані для тривалого контролю кардіального ритму у хворих на ФП із нормальною функцією ЛШ, а також без структурних захворювань серця, включно з виразною гіпертрофією ЛШ та ішемією міокарда (I, A). Дронедарон призначають для довгочасного контролю ритму в осіб із ФП, що мають нормальну або помірно знижену (але стабільну) функцію ЛШ, серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), ішемічну хворобу серця або ваду серця (I, A).

Аміодарон доцільно використовувати для тривалого контролю ритму в усіх осіб із ФП, зокрема з СНЗбФВ. Однак через екстракардіальні побічні явища, асоційовані з цим препаратом, за можливості слід призначити інші антиаритмічні препарати (ААП) (I, A).

У пацієнтів із ФП, які отримують лікування соталолом, рекомендований ретельний моніторинг інтервалу QT, рівня калію в сироватці крові, кліренсу креатиніну та інших факторів ризику розвитку проаритмії (I, B). Терапію ААП не варто призначати хворим на стійку ФП за контролю ЧСС та пацієнтам із серйозними порушеннями провідності, якщо не передбачено антибрадикардичної стимуляції (III, C).

Алгоритм тривалих терапевтичних втручань для контролю серцевого ритму в пацієнтів із ФП представлений на рисунку 1.

Катетерна абляція із приводу ФП

Катетерна абляція рекомендована для усунення дисфункції ЛШ у хворих на ФП, коли ймовірність розвитку кардіоміопатії, індукована тахікардією, є високою незалежно від тяжкості симптомів (I, B). При прийнятті рішення щодо проведення катетерної абляції в осіб із ФП слід враховувати асоційовані з нею потенційні негативні наслідки й основні фактори ризику рецидиву ФП після процедури та обговорити їх із пацієнтом (I, B). Катетерну абляцію при ФП для ізоляції легеневих вен рекомендовано з метою контролю кардіального ритму після одного застосування ААП I або III класу, що виявилось неефективним або непереносимим. Процедуру виконують для зменшення рецидиву симптомів ФП у пацієнтів із пароксизмальною ФП (I, A), персистувальною формою без основних факторів ризику рецидиву ФП (I, A) або персистувальною формою за наявності основних чинників ризику рецидиву ФП (I, B).

Повну електричну ізоляцію легеневих вен рекомендовано проводити під час усіх процедур катетерної абляції у пацієнтів із ФП (I, A).

Модифікація способу життя, зокрема, зниження ваги є важливим кроком для всіх пацієнтів із ФП, що страждають на ожиріння, особливо тих, кому показано катетерну абляцію. У межах стратегії моніторингу серцевого ритму необхідний строгий контроль факторів ризику та уникання тригерів для поліпшення результатів процедури (I, B).

Контроль ризику інсульту після катетерної абляції

В осіб із ФП та факторами ризику інсульту, які не приймають ОАК перед катетерною абляцією, слід ініціювати антикоагулянтну терапію, бажано ОАК, принаймні за три тижні до операції (I, C).

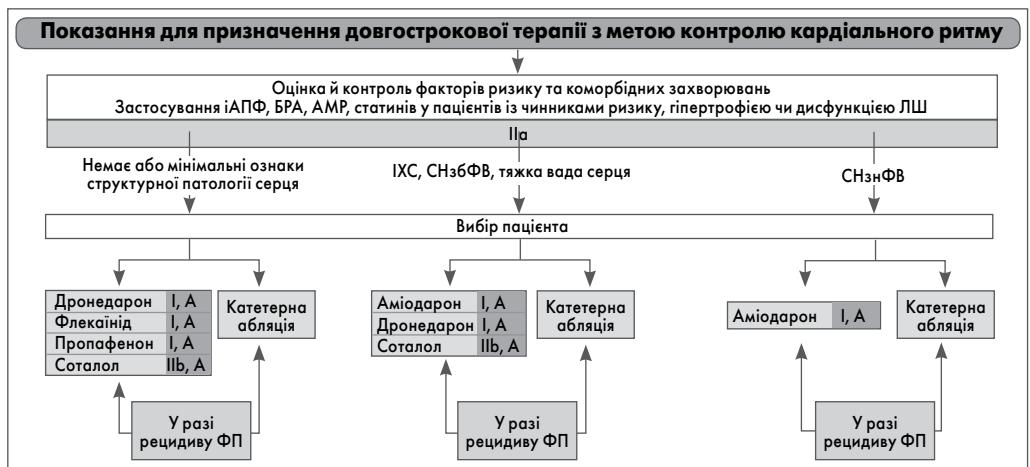


Рис. 1. Тривалі терапевтичні втручання для контролю серцевого ритму в осіб із ФП

Примітки: іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатор рецепторів ангіотензину, АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, СНЗнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду.

У пацієнтів, яким показано катетерну абляцію із приводу ФП, і при цьому вони отримували антикоагулянти варфарин, дабігатран, ривароксабан, апіксабан або едоксабан, процедуру треба проводити без переривання застосування ОАК (I, A).

Після катетерної абляції рекомендованими є (I, C):

- системна антикоагулянтна терапія варфарином або НОАК тривалістю щонайменше два місяці після операції;
- довгострокове системне використання антикоагулянтів через два місяці після процедури, що має базуватися на профілі ризику інсульту пацієнта, а не на успішному чи невдалому виконанні катетерної абляції.

У хворих після операції із приводу ФП та закриття вухка лівого передсердя необхідне довгочасне лікування ОАК на основі індивідуального тромбоемболічного ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc (I, C).

Контроль ризику інсульту після кардіоверсії

У пацієнтів із ФП, які перенесли кардіоверсію, рекомендовано застосовувати НОАК із принаймні такою самою ефективністю та безпекою, як варфарин (I, A). При проведенні кардіоверсії з приводу ФП / тріпотіння передсердь доцільною є дієва антикоагулянтна терапія щонайменше за три тижні до процедури (I, B). При плануванні ранньої кардіоверсії слід виконати трансезофагеальну ехокардіографію (ЕхоКГ) для виключення серцевого тромбу як альтернативи 3-тижневій допроцедурній антикоагуляції (I, B).

Хворим із ризиком інсульту рекомендовано продовжувати довгострокову терапію ОАК після кардіоверсії згідно з відповідними рекомендаціями з антикоагулянтної терапії, незалежно від методу кардіоверсії, очевидного підтримання синусового ритму або характеристики ФП як вперше діагностованого епізоду (I, B). При виявленні тромбу на трансезофагеальній ЕхоКГ слід провести ефективне антикоагулянтне лікування принаймні за три тижні до кардіоверсії з приводу ФП (I, B). Важливо настійно наголошувати пацієнтам на необхідності дотримання режиму терапії та регулярного приймання НОАК як до, так і після кардіоверсії (I, C).

Вторинна профілактика в пацієнтів із ФП після гострого ішемічного інсульту

У хворих на ФП, що перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), слід проводити тривалу вторинну профілактику інсульту із застосуванням ОАК за відсутності строгих протипоказань (I, A). При цьому перевагу мають НОАК перед АВК за наявності показань. У пацієнтів із ФП після гострого ішемічного інсульту дуже рання антикоагулянтна терапія (<48 год) із використанням нефракціонованого, низькомолекулярного гепарину або АВК не рекомендована (III, B).

Медикаментозна та електрична кардіоверсія

Кардіоверсія ФП (електрична чи фармакологічна) рекомендована пацієнтам із симптомами персистувальної або тривало персистувальної ФП як частина терапії для контролю серцевого ритму (I, B). Медикаментозну кардіоверсію при ФП показано лише для гемодинамічно стабільного хворого з урахуванням тромбоемболічного ризику (I, B). Для фармакологічної кардіоверсії вперше діагностованої ФП рекомендоване внутрішньовенне (в/в) введення вернакаланту (крім пацієнтів із нещодавно перенесеним гострим коронарним синдромом [ГКС] або тяжкою формою СН), флекаїніду або пропафенону (за виключенням осіб із тяжким структурним захворюванням серця) (I, A).

Застосування аміодарону в/в слід розглянути для кардіоверсії з приводу ФП у хворих на СН та структурні патології серця, якщо відстрочена процедура відповідає клінічній ситуації (I, A). У пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла, порушенням атріовентрикулярної провідності або подовженим інтервалом QTc (>500 мс) не слід виконувати фармакологічну кардіоверсію, якщо не враховано ризику проаритмії та брадикардії (III, C).

ААП, рекомендовані для відновлення синусового ритму в межах медикаментозної кардіоверсії, наведені у таблиці.

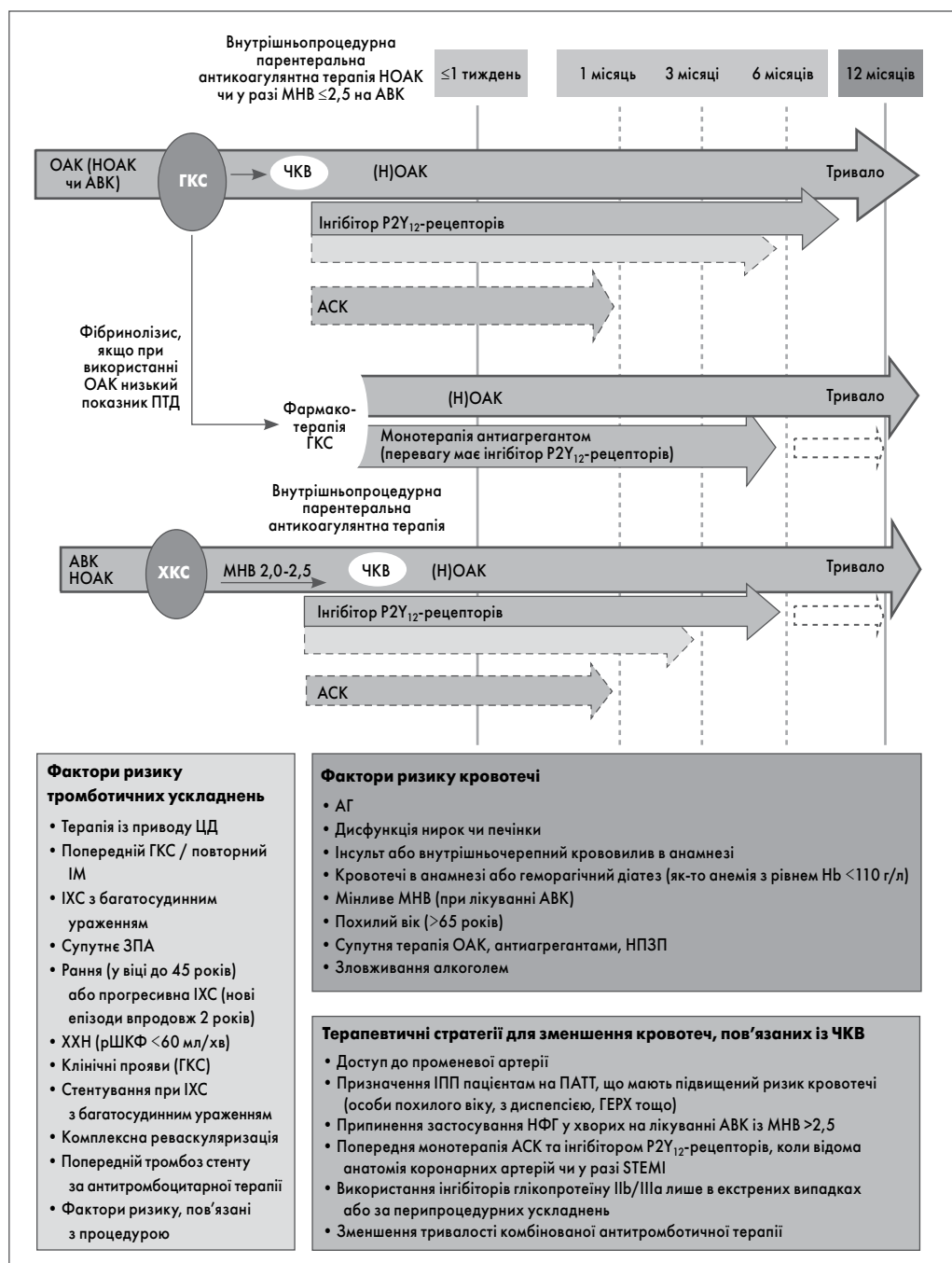


Рис. 2. Післяопераційне ведення пацієнтів із ФП та ГКС, що перенесли ЧКВ

Примітки: Чітко окреслені стрілки відображають стратегію за замовчуванням, пунктирні – лікування корегують залежно від ризику ішемії та кровотечі в окремого пацієнта.

ЦД – цукровий діабет, ІМ – інфаркт міокарда, ЗПА – захворювання периферичних артерій, ХХН – хронічна хвороба нирок, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, Hb – гемоглобін, НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати, ІПП – інгібітори протонної помпи, ПАТТ – подвійна антитромботична терапія, GERX – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, НФГ – нефракціонований гепарин, STEMI – ІМ з елевациєю сегмента ST.

ПРОПАНОРМ®

пропафенон



Препарат вибору* у хворих з фібриляцією передсердь для^{1,2}:

- швидкого купірування пароксизму;
- використання в стратегії «пігулка в кишені»;
- підтримки синусового ритму

Включений в європейські та національні рекомендації^{1,2}



Пропанорм®

Лікарська форма: таблетки, вкриті оболонкою. **Склад:** діюча речовина: пропафенону гідрохлорид; 1 таблетка містить пропафенону гідрохлориду 150 мг або 300 мг. **Фармакотерапевтична група:** препарати для лікування захворювань серця. Антиаритмічні препарати Іс класу. Код АТХ C01 B C03. **Показання:** профілактика та лікування вентрикулярних аритмій, пароксизмальних суправентрикулярних тахіаритмій, включаючи пароксизмальну форму тріпотіння/фібриляції передсердь та пароксизмальні кругові тахікардії із залученням АВ-вузла або додаткових провідних шляхів, при неефективності стандартної терапії або протипоказаннях для її проведення. **Протипоказання:** Гіперчутливість до пропафенону або до будь-якого іншого компонента препарату; виявлений синдром Бругада; випадок інфаркту міокарда за останні 3 місяці; значне органічне захворювання серця, таке як неконтрольована хронічна серцева недостатність (фракція викиду лівого шлуночка <35%), кардіогенний шок (якщо він не спричинений аритмією); тяжка симптоматична брадикардія; неконтрольовані електролітні порушення (наприклад порушення метаболізму калію); тяжкі обструктивні захворювання легень; тяжка артеріальна гіпотензія; дисфункція синусового вузла, порушення передсердної провідності, АВ-блокада II ступеня або вище, блокада пучка Гіса або дистальна блокада при відсутності штучного водія ритму; одночасне застосування з ритонавіром; міастенія гравіс; тяжка печінкова недостатність. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Інформація наведена скорочено. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу ознайомтеся, будь ласка з інструкцією. Наказ МОЗ України №817 від 27.04.2018. Р.П. №UA/5421/01/01, UA/5421/01/02**

* у хворих без виражених структурних захворювань серця

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020 Aug 29; ehaa612.

2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь». Наказ МОЗ України № 597 від 15.06.2016.

Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво "ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с." в Україні, вул. Межигірська, буд. 7/16, м.Київ, 04071, тел.: +38 044 364 57 59, office@promedcs.ua, www.promedcs.ua

Таблиця. Застосування ААП для відновлення синусового ритму (медикаментозна кардіоверсія)

Препарат	Спосіб застосування	Початкова доза	Подальша доза	МПЕ та очікуваний час відновлення СР	Протипоказання / запобіжні заходи / коментарі
Флекаїнід ¹	Перорально ² в/в	200-300 мг 2 мг/кг протягом 10 хв	–	Загалом: 59-78% 51% на 3 год, 72% на 8 год	- Не слід застосовувати при ішемічній хворобі серця та/або тяжких структурних захворюваннях серця - Може викликати розвиток гіпотензії, тріпотіння передсердь із провідністю 1:1 (у 3,5-5% пацієнтів) - Флекаїнід може спричинити помірне розширення комплексу QRS - НЕ застосовувати для фармакологічної кардіоверсії при ТП
Пропафенон ¹	Перорально ² в/в	450-600 мг 1,5-2 мг/кг протягом 10 хв	–	Загалом: 45-55% на 3 год 69-78% на 8 год в/в: 43-89% до 6 год	- Не слід застосовувати у пацієнтів із гіпотензією (САТ <100 мм рт. ст.), нещодавно перенесеним ГКС (протягом 1 місяця), СН II або IV ст. за критеріями NYHA, подовженим інтервалом QT або тяжким аортальним стенозом - Може спричинити гіпотензію, подовження інтервалу QT, розширення QRS або нестійку шлуночкову тахікардію
Вернакалант ³	в/в	3 мг/кг протягом 10 хв	2 мг/кг протягом 10 хв (10-15 хв після початкової дози)	<1 год (50% конверсія впродовж 10 хв)	- Не слід застосовувати у пацієнтів із гіпотензією (САТ <100 мм рт. ст.), нещодавно перенесеним ГКС (протягом 1 місяця), СН II або IV ст. за критеріями NYHA, подовженим інтервалом QT або тяжким аортальним стенозом - Може спричинити гіпотензію, подовження інтервалу QT, розширення QRS або нестійку шлуночкову тахікардію
Аміодарон ¹	в/в	5-7 мг/кг протягом 1-2 год	50 мг/год (максимум – 1,2 г/24 год)	44% (від 8-12 год до декількох днів)	- Може спричинити розвиток фібриту (вводити препарат через периферичну вену, уникати в/в застосування >24 год та використовувати волюметричну інфузійну помпу) - Може спричинити розвиток гіпотензії, брадикардії / атріовентрикулярної блокади, подовження інтервалу QT - Можна використовувати у пацієнтів з гіпертиреозом, якщо інші варіанти відсутні (ризик тиреотоксикозу)
Ібутилід ³	в/в	1 мг упродовж 10 хв; 0,01 мг/кг, якщо маса тіла <60 кг	1 мг упродовж 10 хв (10-20 хв після початкової доз)	31-51% (ФП); 63-73% (ТП) ~1 год	- Ефективний для конверсії з приводу ТП - Не слід використовувати у пацієнтів із подовженням інтервалу QT, тяжкою ГЛШ або низьким рівнем ФВ ЛШ - Потрібно застосовувати в умовах відділення кардіологічної допомоги, оскільки може мати місце подовження інтервалу QT та поліморфна шлуночкова тахікардія (torsades de pointes) - Необхідний моніторинг ЕКГ протягом принаймні 4 годин після введення для виявлення проаритмічної події

Примітки: МПЕ – максимальний показник ефективності, СР – синусовий ритм, ТП – тріпотіння передсердь, NYHA – Нью-Йоркська асоціація серця, ГЛШ – гіпертрофія ЛШ. ¹ Найчастіше використовується для кардіоверсії при ФП, доступний у більшості країн; ² можна застосовувати в окремих амбулаторних пацієнтів як стратегію лікування «таблетка в кишені»; ³ у деяких країнах недоступний.

Для збільшення ефективності електричної кардіоверсії та профілактики рецидиву ФП рекомендовано розглянути можливість попереднього лікування аміодароном, флекаїнідом, ібутилідом або пропafenоном (IIa, B). У деяких пацієнтів із нечастою та нещодавно розвинутою ФП за відсутності виразного структурного чи ішемічного ураження серця слід розглянути застосування одноразової пероральної дози флекаїніду або пропafenону (стратегія «таблетка в кишені») для кардіоверсії після оцінки безпеки (IIa, B).

Екстрену електричну кардіоверсію проводять у пацієнтів із ФП із гемодинамічною нестабільністю, що є гострою або погіршується (I, B). Вагітним пацієнткам із ФП вона показана у разі гемодинамічної нестабільності або попереднього збудження шлуночків (I, C).

Інші терапевтичні умови

У пацієнтів із ФП, яким показане лікування НОАК, потрібно віддавати перевагу НОАК перед АВК у поєднанні з антиагрегантами (I, A). В осіб із ФП та ГКС, які перенесли неускладнене черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), рекомендовано раннє припинення (на 1-му тижні) приймання АСК і продовження подвійної терапії ОАК та інгібітором рецепторів P2Y₁₂ (переважно клопидогреєм) протягом 12 місяців. При цьому ймовірність тромбозу стенту має бути низькою, або ж побоювання щодо ризику кровотечі переважає над таким щодо тромбозу стенту незалежно від його типу (I, B).

У хворих із ФП та хронічним коронарним синдромом після неускладненого ЧКВ доцільним є передчасне (впродовж ≤ 1 тижня) приймання АСК, а також продовження подвійної терапії ОАК і клопидогреєм до шести місяців. При цьому ймовірність тромбозу стенту має бути низькою, або ж побоювання щодо ризику кровотечі переважає над таким щодо тромбозу стенту незалежно від його типу (I, B).

Алгоритм післяопераційного ведення пацієнтів із ФП, ГКС та тих, що перенесли ЧКВ, представлений на рисунку 2.

НОАК протипоказані пацієнтам із механічним протезом клапана (III, C). Не рекомендовано застосовувати НОАК в осіб із ФП і мітральним стенозом середньої та тяжкої форми (III, C). У пацієнтів із ФП та великою активною кровотечею рекомендовано перервати використання ОАК до встановлення її причини й зупинки. Для цього необхідне проведення оперативних діагностичних та лікувальних заходів (I, C).

У вагітних хворих на ФП доцільно проводити антикоагулянтну терапію гепарином або АВК залежно від стадії вагітності (I, C).

Передопераційна терапія аміодароном або β -блокатором рекомендована для профілактики ФП після кардіохірургічних втручань (I, A). Бета-блокатори не слід регулярно застосовувати для профілактики післяопераційної ФП у пацієнтів після некардіальної операції (III, B).

Корекція способу життя, контроль факторів ризику та супутніх захворювань у пацієнтів із ФП

Виявлення та контроль факторів ризику й коморбідних патологій є невід'ємною частиною лікування хворих на ФП (I, B). Модифікація способу життя й таргетна терапія інтеркурентних станів рекомендовані для зменшення навантаження ФП та тяжкості симптомів (I, B). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) слід проводити позапланове обстеження із приводу ФП (I, B). Також в осіб з супутніми ФП та АГ необхідний належний контроль артеріального тиску для зниження ризику рецидиву ФП, інсульту та кровотечі (I, B). Лікарі мають інформувати професійних спортсменів, що тривалі інтенсивні фізичні навантаження можуть спричиняти ФП, помірні ж, навпаки, запобігають її розвитку (I, B).

Підготувала Олена Коробка

*Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті
www.academic.oup.com*

Лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом без стійкого підйому сегмента ST

Частка пацієнтів з інфарктом міокарда без елевачії сегмента ST (NSTEMI) серед усіх осіб з інфарктом міокарда (ІМ) останніми роками значно зросла. Переважно це пояснюється появою більш точної діагностики NSTEMI. Суттєвих змін у вихідних характеристиках щодо віку та куріння в популяції NSTEMI не спостерігається, тоді як частота розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії (АГ) та ожиріння підвищилася порівняно із хворими на ІМ з підйомом сегмента ST. За період 1995-2015 рр. застосування ранньої ангіографії та черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) протягом перших годин після госпіталізації збільшилося з 9 до 60% та з 12,5 до 67% відповідно. Основними клінічними наслідками цих змін є зменшення 6-місячної смертності з 17,2 до 6,3%. Робоча група з лікування гострого коронарного синдрому в пацієнтів без стійкого підйому сегмента ST Європейського товариства кардіологів (ESC) розробила настанову, в якій узагальнено та оцінено наявні дані з метою впровадження найкращих стратегій терапії для кожного окремого хворого. Пропонуємо до вашої уваги стислий огляд рекомендацій щодо лікування осіб із гострим коронарним синдромом (ГКС) без стійкого підйому сегмента ST.

Спектр клінічних проявів ГКС широкий – від зупинки серця, електричної або гемодинамічної нестабільності з кардіогенним шоком (КШ) внаслідок тривалої ішемії міокарда або механічних ускладнень, таких як тяжка мітральна регургітація, до відсутності у пацієнтів навіть болювого синдрому на момент поступлення до лікувального закладу. Провідним симптомом, що ініціює діагностичний та терапевтичний каскад у пацієнтів із підозрою на ГКС, є гострий дискомфорт у грудній клітці, що описується як біль, тиск, скутість і печіння. Симптоми, еквівалентні болю у грудях, можуть включати задишку, біль в епігастрії та лівій руці.

На основі даних електрокардіограми (ЕКГ) слід диференціювати дві групи пацієнтів:

1. Пацієнти з гострим болем у грудях та постійним (>20 хв) підняттям сегмента ST. Цей стан має назву ГКС із підйомом сегмента ST і зазвичай відображає гостру загальну або проміжну коронарну оклюзію. В більшості хворих у кінцевому підсумку розвивається інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI). Основою лікування у таких пацієнтів є негайна реперфузія шляхом первинного ЧКВ або, якщо немає можливості провести його вчасно, – фібринолітична терапія.

2. У пацієнтів із гострим дискомфортом у грудній клітці, але за відсутності стійкого підйому сегмента ST спостерігаються зміни на ЕКГ, які можуть включати тимчасове підняття сегмента ST, стійку або минущу депресію сегмента ST, інверсію зубця Т, плоский зубець Т чи псевдонормалізацію зубця Т, або ж ЕКГ може бути нормальною.

Патогенетичним корелятом на рівні міокарда є некроз кардіоміоцитів (NSTEMI) або, рідше, ішемія міокарда без пошкодження клітин (нестабільна стенокардія). У незначній частки пацієнтів може спостерігатися ішемія міокарда, що характеризується одним або кількома з наступного:

- періодичний або постійний біль у грудях;
- виразна депресія сегмента ST на ЕКГ у 12 відведеннях;
- серцева недостатність (СН) та гемодинамічна або електрична нестабільність.

Через ризик розвитку КШ та/або злоякісних шлуночкових аритмій вказано на необхідність проведення негайної коронарної ангіографії та, за потреби, реваскуляризації.

УНІВЕРСАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) визначається як некроз кардіоміоцитів, що у клінічних умовах відповідає гострій ішемії міокарда, а саме виявленню збільшення та/або зменшення серцевого біомаркера, переважно серцевого тропоніну високої чутливості (hs-cTn) Т або І, принаймні з одним значенням вище 99-го перцентилі від верхньої контрольної межі та щонайменше з одним із наступного:

- симптоми ішемії міокарда;
- нові ішемічні зміни на ЕКГ;
- розвиток патологічних зубців Q на ЕКГ;
- візуалізація доказів втрати життєздатного міокарда або нової аномалії руху регіонарної стінки за схемою, що відповідає ішемічній етіології;
- внутрішньокоронарний тромб, виявлений під час ангіографії чи розтину.

ІМ 1-го типу

Даний тип ІМ характеризується розривом атеросклеротичної бляшки, виразками або ерозією з утворенням тромбу в одній чи декількох коронарних артеріях. Це призводить до зменшення кровотоку міокарда і/або дистальної емболізації та подальшого його некрозу. У пацієнтів може бути наявна основна тяжка ішемічна хвороба серця (ІХС), іноді (5-10% випадків) – необструктивний коронарний атеросклероз, або ж ангіографічні дані щодо ІХС відсутні, особливо у жінок.

ІМ 2-го типу

ІМ 2-го типу – це некроз міокарда, що за відсутності нестабільності коронарних бляшок спричиняє дисбаланс між постачанням та потребою міокарда в кисні. Наявні механізми включають гіпотонію, АГ, тахі-/брадіаритмії, анемію, гіпоксемію, спазм коронарних артерій, їхнє спонтанне розшарування (SCAD), коронарну емболію та дисфункцію коронарних мікросудин.

ІМ 3-5-го типу

ІМ 3-го типу призводить до смерті, коли біомаркери недоступні, а ІМ 4-го і 5-го типів пов'язаний із ЧКВ та аортокоронарним шунтуванням (АКШ) відповідно.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПІДОЗРОЮ НА ГКС БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

Діагностика та стратифікація ризику

Діагноз та початкову короткотермінову стратифікацію ризику рекомендовано встановлювати на основі клінічного анамнезу, симптомів, життєво важливих показників, інших фізичних даних, ЕКГ та лабораторних результатів, включно із hs-cTn (І, В). Вимірювати серцевий тропонін слід за допомогою високочутливих аналізів відразу після поступлення пацієнта до лікувального закладу та отримувати результати протягом 60 хв від забору крові (І, В). Також необхідно провести реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях протягом 10 хв після першого звернення хворого та негайно інтерпретувати результати у досвідченого лікаря (І, В). Рекомендовано виконати додаткову ЕКГ у 12 відведеннях у разі повторних симптомів або діагностичної невизначеності (І, С).

Доцільно застосовувати спеціальний алгоритм ESC 0 год / 1 год, що передбачає забір крові одразу після звернення та через 1 год, включно із тестом на hs-cTn, якщо такий доступний (І, В).

Далі потрібно провести додаткове тестування через 3 год, якщо перші два вимірювання серцевого тропоніну згідно із зазначеним алгоритмом не є остаточними, а клінічний стан все ще свідчить про наявність ГКС (*I, B*). Як альтернатива алгоритму ESC 0 год / 1 год рекомендовано діяти за алгоритмом ESC 0 год / 2 год із забором крові негайно після звернення та через 2 год з виконанням тесту на hs-cTn за його доступності (*I, B*).

У разі підозри на наявність ішемії, що триває, слід провести ЕКГ у додаткових відведеннях (V3R, V4R, V7 V9), якщо стандартні не дозволяють достовірно встановити діагноз (*I, C*).

Для досягнення початкових діагностичних цілей не рекомендовано регулярно вимірювати додаткові біомаркери, такі як серцевий білок, що зв'язує жирні кислоти (h-FABP), або копептин (*III, B*).

Візуалізація

Пацієнтам із зупинкою серця або гемодинамічною нестабільністю передбачуваного серцево-судинного походження рекомендовано проводити ехокардіографію (ЕхоКГ) кваліфікованим лікарем негайно після ЕКГ у 12 відведеннях (*I, C*). В осіб без рецидивів болю у грудях, за нормальних показників ЕКГ та рівня серцевого тропоніну (бажано високої чутливості), але із підозрою на ГКС доцільно провести неінвазивний стрес-тест (краще з візуалізацією) на індукбельну ішемію або коронарну комп'ютерно-томографічну ангіографію (ККТА), перш ніж приймати рішення щодо застосування інвазивних методів лікування (*I, B*).

ЕхоКГ необхідна для оцінки регіональної та глобальної функції лівого шлуночка (ЛШ) та з метою диференційної діагностики (*I, C*). ККТА рекомендовано як альтернативу інвазивній коронарній ангіографії для виключення ГКС за низької/середньої імовірності розвитку ІХС, а також коли рівень серцевого тропоніну та/або ЕКГ нормальний або невизначений (*I, A*).

Моніторинг ритму

Рекомендований постійний моніторинг ритму до встановлення або виключення діагнозу NSTEMI в умовах спостережного (моніторингового) відділення (*I, C*). Моніторинг ритму до 24 год або перед ЧКВ слід проводити у пацієнтів із NSTEMI з низьким ризиком серцевих аритмій (*I, C*). Моніторинг ритму >24 год виконують в осіб із NSTEMI за підвищеного ризику серцевих аритмій (*I, C*).

ВИМІРЮВАННЯ БІОМАРКЕРІВ ДЛЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ СТРАТИФІКАЦІЇ

Після встановлення діагнозу слід продовжувати послідовне вимірювання біомаркера hs-cTn для оцінки прогнозу (*I, B*). Визначення рівня додаткових біомаркерів, таких як натрій-уретичний пептид, високочутливий С-реактивний білок, середньорегіонарний проадреномедулін, фактор росту і диференціації-15, копептин та h-FABP, не рекомендоване для рутинної оцінки ризику чи прогнозу (*III, B*).

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГКС БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ЧКВ

Антитромботична терапія

Активация тромбоцитів і каскад згортання крові відіграють ключову роль у початковій фазі та еволюції ГКС без елевації сегмента ST. Отже, достатнє інгібування тромбоцитів та (тимчасова) антикоагуляція є важливими для таких пацієнтів, особливо тих, хто переніс реваскуляризацію міокарда за допомогою ЧКВ. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) вважається наріжним каменем інгібування генерації тромбоксану A2 (рисунок). Застосування АСК починають із навантажувальної дози (НД) 150-300 мг із подальшою підтримувальною терапією у лікувальній дозі (ЛД) 75-100 мг/добу. Отже, приймання АСК рекомендоване всім пацієнтам без протипоказань для тривалого лікування (*I, A*).

На додаток до АСК доцільно застосовувати інгібітор рецептора $P2Y_{12}$ протягом 12 місяців, якщо немає протипоказань або надмірного ризику розвитку кровотечі (I, A).

Терапевтичні варіанти:

- прасугрел у пацієнтів, які не отримували інгібітори рецепторів $P2Y_{12}$, переходили до ЧКВ: НД – 60 мг, ЛД – 10 мг/добу, для осіб віком ≥ 75 років або з масою тіла < 60 кг – 5 мг/добу (I, B);
- тикагрелор незалежно від запланованої стратегії лікування – інвазивної або консервативної: НД – 180 мг, надалі по 90 мг два рази на добу (I, B);
- клопідогрель (НД – 300-600 мг, надалі по 75 мг/добу), лише коли прасугрел або тикагрелор недоступні, погано переносяться або протипоказані (I, C).

Терапію антагоністами GP IIb/IIIa в пацієнтів, у яких коронарна анатомія невідома, не рекомендовано (III, A). Також не слід проводити рутинне попереднє лікування інгібітором рецептора $P2Y_{12}$ пацієнтам, у котрих анатомія коронарних судин невідома, а також заплановане раннє інвазивне втручання (III, A).

Периопераційне антикоагулянтне лікування

Парентеральна антикоагуляція рекомендована усім пацієнтам на додаток до антиагрегантного лікування під час діагностики та, особливо, процедур ревааскуляризації відповідно до співвідношення ризику ішемії/кровотечі (I, A).

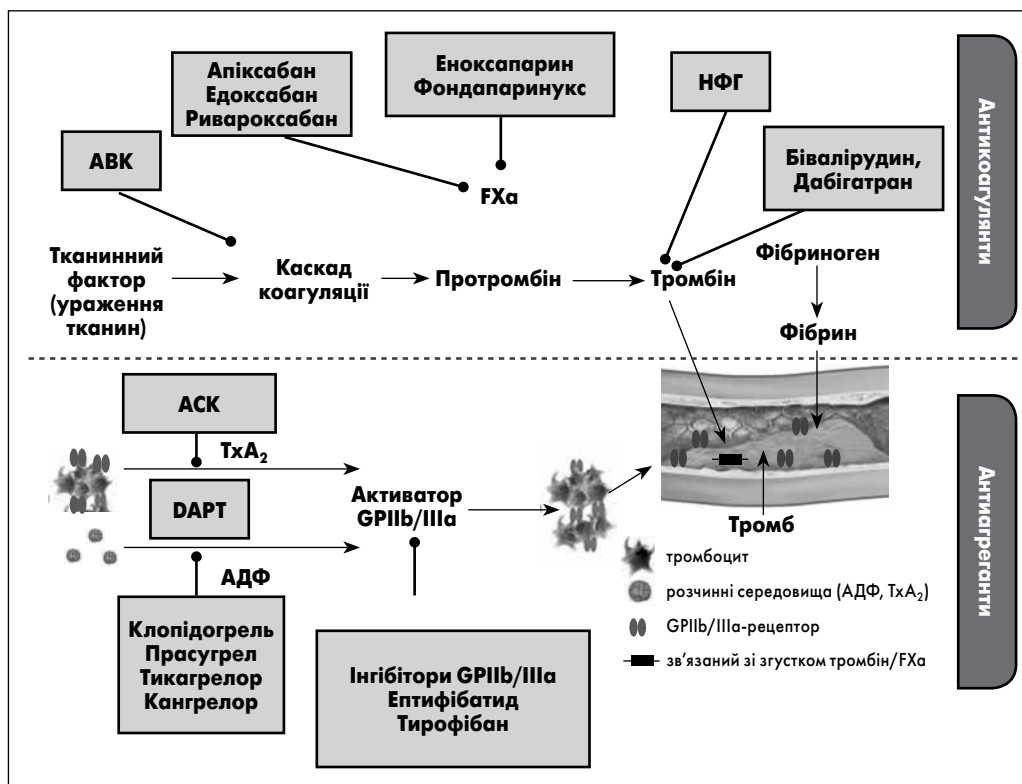


Рисунок. Антитромботичні методи лікування у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST: фармакологічні показники

Примітки: АДФ – аденозиндифосфат, DAPT – подвійна антиагрегантна терапія, FXa – Ха-фактор, GP – глікопротеїн, TxA_2 – тромбоксан A2, НФГ – нефракціонований гепарин, АВК – антагоніст вітаміну К.

Примітка: Адаптовано за Collet et al., 2020.

Пацієнтам після перенесеного ЧКВ, необхідно призначати нефракціонований гепарин (НФГ): з урахуванням ваги внутрішньовенно болюсно під час ЧКВ – 70-100 МО/кг або ж у поєднанні з інгібітором GР IIb/IIIa – 50-70 МО/кг; при використанні інгібітора GР IIb/IIIa цільовий діапазон активованого часу згортання становить 250-350 чи 200-250 с (I, A). У випадках медикаментозного лікування або матеріально-технічних обмежень для переведення хворого на ЧКВ протягом визначеного періоду часу рекомендований фондапаринукс. За таких умов під час ЧКВ варто застосовувати одноразове болюсне введення НФГ (I, B).

Антикоагулянт необхідно підбирати відповідно до ішемічного ризику та ймовірності кровотечі, а також профілю ефективності/безпеки обраного препарату (I, C). Одночасне застосування НФГ та низькомолекулярного гепарину не рекомендоване (III, B).

Постінтервенційне та підтримувальне лікування

У пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST, яким проведено імплантацію коронарного стенту, слід застосовувати подвійну антиагрегантну терапію (DAPT) з інгібітором рецептора P2Y₁₂ на додаток до АСК протягом 12 місяців. При цьому мають бути відсутні протипоказання, як-от надмірний ризик кровотечі (I, A).

Застосування антиішемічних препаратів у гострій фазі ГКС без елевачії сегмента ST

Сублінгвальне або внутрішньовенне призначення нітратів та ранній початок лікування β-блокаторами доцільно застосовувати в осіб із постійними ішемічними симптомами та без протипоказань (I, C). Продовжувати терапію β-блокаторами рекомендовано, якщо у хворого відсутня СН (I, C). Внутрішньовенно нітрати призначають пацієнтам із неконтрольованою АГ або ознаками СН (I, C).

Комбінування антитромбоцитарних та антикоагулянтних засобів у пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST, які потребують тривалої пероральної антикоагуляції

Профілактику інсульту слід проводити у хворих на фібриляцію передсердь (ФП) із ≥1 нестатевим фактором ризику інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc (≥1 у чоловіків або ≥2 у жінок). Для пацієнтів із ≥2 чинниками ризику інсульту, що не є статевими, рекомендовані оральні антикоагулянти (ОАК) (I, A).

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ КОРОНАРНОГО СТЕНТУВАННЯ

Антикоагуляція

Під час ЧКВ рекомендована додаткова парентеральна антикоагуляція, незалежно від часу приймання останньої дози всіх вітамін К-незалежних преоральних антикоагулянтів (НОАК). При цьому міжнародне нормалізоване відношення становить <2,5 у пацієнтів, які отримували препарати групи антагоністів вітаміну К (АВК) (I, C).

Антитромбоцитарне лікування

В осіб із ФП та показниками за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥1 у чоловіків та ≥2 у жінок після короткого періоду потрібної антитромботичної терапії (до одного тижня від гострої події) слід проводити подвійне антитромботичне лікування як стратегію за замовчуванням. При цьому застосовують НОАК у рекомендованій дозі для профілактики інсульту й антитромбоцитарний засіб перорально (переважно клопідогрель) (I, A).

Доцільним є перипроцедурне (терміном до одного тижня) призначення подвійної антиагрегантної терапії, що складається з АСК та клопідогрелю (I, A). Через 12 місяців необхідно припинити антитромбоцитарне лікування у пацієнтів, які отримують ОАК (I, B).

Застосування тикагрелору або прасугрелу в складі потрійної антитромботичної терапії не рекомендоване (III, C).

ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ПРИ ВИКОНАННІ КОРОНАРНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ

Терміни застосування інвазивної стратегії

Негайне інвазивне втручання (<2 год) рекомендоване пацієнтам принаймні з одним із наступних критеріїв дуже високого ризику (I, C):

- гемодинамічна нестабільність або КШ;
- повторний чи рефрактерний біль у грудях незважаючи на медикаментозне лікування;
- аритмії, що загрожують життю;
- механічні ускладнення ІМ;
- СН, чітко пов'язана із ГКС без елевації сегмента ST;
- наявність депресії сегмента ST >1 мм у ≥6 відведеннях із підвищенням рівня сегмента ST у відведеннях aVR та/або V₁.

Раннє інвазивне втручання протягом 24 год після події рекомендоване пацієнтам з будь-яким із наступних критеріїв високого ризику (I, A):

- діагностований NSTEMI;
- динамічні або нові суміжні зміни сегмента ST / зубця Т, які свідчать про ішемію, що триває;
- перехідна висота сегмента ST;
- оцінка ризику за шкалою GRACE >140.

Вибіркова інвазивна стратегія після відповідного тестування на ішемію або виявлення обструктивної ІХС за допомогою ККТА рекомендовані хворим із низьким ризиком (I, A).

Технічні аспекти

Радіальний доступ використовують як стандартний підхід, за винятком випадків, коли є інші важливіші процедурні міркування (I, A). Стенти, що виділяють ліки, застосовувати доцільніше порівняно із металевими стентами для будь-якого ЧКВ, незалежно від клінічної картини, типу ураження, наявності планових некардіальних хірургічних втручань, передбачуваної тривалості DAPT, супутньої антикоагулянтної терапії (I, A).

Вибір стратегії реваскуляризації (ЧКВ *ad hoc*, багатосудинне ЧКВ/АКШ) слід базувати на клінічному статусі та супутніх захворюваннях пацієнта, а також тяжкості патології (тобто розподіл та характеристики ангіографічного ураження, як-то оцінка SYNTAX), відповідно до принципів стабільної ІХС. Однак рішення про негайну ЧКВ стенозу ураженої артерії не потребує консультації кардіологічної команди (I, B).

ВЕДЕННЯ РІЗНИХ КАТЕГОРІЙ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГКС БЕЗ ПІДЙОМУ СЕГМЕНТА ST

Хворі на ІМ з необструктивними коронарними артеріями

В усіх пацієнтів із початковим робочим діагнозом ІМ та необструктивними коронарними артеріями (MINOCA) слід провести диференційну діагностику між істинним MINOCA та альтернативними діагнозами (I, C). Також у всіх осіб із MINOCA без очевидної основної причини необхідно виконати кардіо-магнітний резонанс (I, B). Пацієнтам із початковим діагнозом MINOCA та остаточно встановленою основною причиною доцільно призначити терапію відповідно до специфічних рекомендацій щодо захворювання (I, C).

Пацієнти із ГКС без підйому сегмента ST та СН або КШ

Необхідна екстрена коронарна ангіографія в осіб із ГКС, ускладненим КШ (I, B). Екстрена ЧКВ ураженої судини рекомендована пацієнтам із КШ внаслідок ГКС без елевації ST, незалежно від часу, що минув з початку виникнення симптомів, якщо коронарна анатомія піддається ЧКВ (I, B).

Екстрене АКШ доцільно проводити пацієнтам із КШ, якщо коронарна анатомія не піддається ЧКВ (*I, B*). Необхідно негайно виконати ЕхоКГ, щоб оцінити стан ЛШ та клапанну функцію і виключити механічні ускладнення (*I, C*). У випадках гемодинамічної нестабільності рекомендоване екстрене хірургічне або катетерне відновлення механічних ускладнень ГКС за рішенням кардіологічної команди (*I, C*).

Постійне застосування внутрішньо-аортального балонного насоса (внутрішньоаортальної контрапульсації) пацієнтам із КШ та відсутністю механічних ускладнень через ГКС не рекомендоване (*III, B*). Також не слід проводити рутинну негайну реваскуляризацію неуразених судин у хворих на ГКС без елевації сегмента ST із полісудинною ІХС (*III, B*).

Хворі на цукровий діабет із ГКС без елевації сегмента ST

У хворих на цукровий діабет із ГКС без елевації сегмента ST необхідний частий контроль рівня глюкози у крові (*I, C*). Також слід уникати розвитку гіпоглікемії (*I, B*).

Пацієнти із хронічною хворобою нирок та ГКС без елевації сегмента ST

Рекомендовано застосовувати ті самі діагностичні та терапевтичні стратегії для пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), як для хворих із нормальною функцією нирок; може знадобитися коригування дози (*I, C*).

В усіх пацієнтів слід оцінювати функцію нирок за допомогою eGFR (*I, C*). В межах інвазивних стратегій рекомендовано використовувати низько- або ізоосмолярні контрастні речовини (у мінімально можливому обсязі) (*I, A*).

Популяція похилого віку із ГКС без елевації сегмента ST

Рекомендовано застосовувати ті самі діагностичні та інтервенційні стратегії у пацієнтів похилого віку, що й в інших вікових групах (*I, B*). Вибір антитромботичного засобу та дозування, а також вторинні методи профілактики повинні бути адаптовані до функції нирок та конкретних протипоказань (*I, B*).

МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ГКС БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

Модифікація способу життя на додаток до відповідної фармакологічної стратегії необхідна для зменшення летальних випадків від усіх причин, серцево-судинної захворюваності/смертності та покращення якості життя пацієнтів, пов'язаної зі здоров'ям (*I, A*). Когнітивні поведінкові втручання рекомендовані, щоб допомогти хворим досягти здорового способу життя (*I, A*).

Багатопрофільна кардіологічна реабілітація на основі фізичних вправ рекомендована як ефективний підхід у хворих на ІХС для управління факторами ризику (*I, A*). Вітається залучення мультидисциплінарних медичних працівників (кардіологів, лікарів загальної практики, медсестер, дієтологів, фізіотерапевтів, психологів, фармацевтів) для зменшення загальної й серцево-судинної захворюваності та смертності, а також покращення якості життя пацієнтів, пов'язаної зі здоров'ям (*I, A*). Психологічні втручання є доцільними для усунення симптомів депресії в осіб з ІХС (*I, B*).

Щорічна вакцинація проти грипу рекомендована пацієнтам з ІХС, особливо особам похилого віку, з метою зниження захворюваності (*I, B*).

ДОВГОСТРОКОВА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПІСЛЯ ГКС БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

Варіанти довгострокової медикаментозної терапії у пацієнтів після ГКС без елевації сегмента ST (за винятком антитромботичних методів лікування) наведені нижче.

Гіполіпідемічні засоби

Статини рекомендовані всім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST. Метою є зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на >50% від вихідного рівня та/або досягнення рівня ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) (I, A).

Якщо цільових рівнів ЛПНЩ не досягнуто через 4-6 тижнів при максимально переносимій дозі статину, необхідно призначити його комбінацію з езетимібом (I, B). Якщо цільових рівнів ЛПНЩ через 4-6 тижнів також не досягнуто, незважаючи на терапію статинами та езетимібом у максимально переносимих дозах, слід додати інгібітор PCSK9 (I, B).

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) за непереносимості іАПФ рекомендовані пацієнтам із СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ (<40%), цукровим діабетом або ХХН, якщо це не протипоказано (наприклад, у разі тяжких порушень функції нирок, гіперкаліємії тощо), з метою зменшення загальної та серцево-судинної захворюваності/смертності (I, A).

Бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітори протонної помпи

Бета-блокатори призначають пацієнтам із систолічною дисфункцією ЛШ або СН зі зниженою ФВ ЛШ (<40%) (I, A).

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів рекомендовані особам із СН зі зниженою ФВ ЛШ (<40%), щоб зменшити летальні випадки від усіх причин, серцево-судинну захворюваність і смертність (I, A).

Одночасне застосування інгібітора протонної помпи рекомендоване пацієнтам, які отримують монотерапію АСК, DAPT, подвійну, потрійну антитромботичну терапію або оральні антикоагулянти та мають високий ризик шлунково-кишкових кровотеч, із метою зниження ризику їхнього виникнення (I, A).

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті www.escardio.org

Антитромботична терапія у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, ускладненим кардіогенним шоком або позалікарняною зупинкою серця

Своєчасна ефективна антитромботична терапія має вирішальне значення для поліпшення клінічних наслідків в осіб із гострим коронарним синдромом (ГКС). Мінімізація імовірності тромбозу та кровотеч у хворих на ГКС із дуже високим ризиком, особливо внаслідок кардіогенного шоку (КШ) або успішно реанімованих після зупинки серця у позалікарняних умовах (ЗСПУ), є вкрай важливою. Такі пацієнти мають 30-50% ризик смерті або повторної ішемічної події протягом наступних 30 днів. Робоча група Європейського товариства кардіологів (ESC) з питань тромбозу спільно з Асоціацією спеціалістів із гострої серцево-судинної допомоги (АССА) та Європейською асоціацією черезшкірних кардіоваскулярних втручань (ЕАРСІ) 2020 року представили рекомендації з ведення пацієнтів із КШ або після ЗСПУ ймовірної ішемічної етіології. Також було висвітлено проблеми, пов'язані з ризиком розвитку тромбозу та кровотеч. Пропонуємо до вашої уваги огляд даної настанови.

Автори провели пошук публікацій у базах даних PubMed/MEDLINE, Ovid/Embase та Кокранівській бібліотеці до 1 вересня 2019 р. Систематичний огляд виявлених матеріалів, сучасні рекомендації, вплив перебігу хвороби й дисфункції органів, дані фармакокінетики та фармакодинаміки були використані для оцінки доказової бази антитромботичної терапії та формування консенсусу при прийнятті клінічних рішень.

ВПЛИВ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТА НА ФАРМАКОТЕРАПІЮ

Фармакокінетичні зміни щодо абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції препаратів, які трапляються в пацієнтів у тяжкому стані, можуть чинити суттєвий вплив на фармакотерапію. При КШ ефективність пероральних антитромботичних засобів знижується через відстрочення приймання, зменшення шлункового кровотоку й порушення моторики, затримання спорожнення шлунка та/або зниження абсорбції (Chapman et al., 2007). Також КШ може зменшити печінковий кровоток, збільшити застійні явища та, як наслідок, погіршити функцію печінки, знизивши швидкість біотрансформації ліків (Deitchman, Derendorf, 2014).

Таким чином, регулярний моніторинг антикоагулянтів за допомогою відповідних аналізів має особливе клінічне значення в осіб із КШ, зокрема знизить ризик суб- чи супратерапевтичних доз.

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Ацетилсаліцилова кислота

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є препаратом першого вибору в пацієнтів із ГКС, включно із ЗСПУ або КШ (рис. 1) (Ibanez et al., 2018). АСК слід застосовувати якомога скоріше у навантажувальній дозі 150-300 мг перорально чи внутрішньовенно (в/в). Дані обсерваційних досліджень показали, що пацієнти із КШ, які рідше отримували АСК, ніж такі без КШ, мали гірший прогноз (Krumholz et al., 1995; Dziewierz et al., 2010; Frilling et al., 2001). Серед хворих із КШ та ЗСПУ, яким провели первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), частота раннього тромбозу стенту в осіб із залишковою реактивністю тромбоцитів при стандартному дозуванні АСК становила 21,4% порівняно із 1,8% у тих, хто не мав підвищеної реактивності тромбоцитів (Tilemann et al., 2018).

Дані нещодавно проведеного рандомізованого дослідження показали, що разова доза АСК 250 або 500 мг в/в порівняно із 300 мг перорально забезпечує швидше й повніше пригнічення утворення тромбосану та агрегації тромбоцитів без збільшення кровотечі (Zeumer et al., 2017). У настанові ESC рекомендоване в/в введення АСК у дозі 75-250 мг, якщо пероральне приймання неможливе (Ibanez et al., 2018). Хоча докази обмежені та ґрунтуються лише на дослідженнях фармакокінетики чи фармакодинаміки, в/в АСК, імовірно, є кращим за пероральне використання, принаймні одразу після реанімації (Noc et al., 2014).

Тож робоча група дійшла висновку, що у пацієнтів із КШ або ЗСПУ в/в введення АСК у дозі 75-250 мг є ефективним та може мати переваги перед пероральним застосуванням.

Інгібітори P2Y₁₂-рецепторів

Відмінності у фармакології між пероральними інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів та єдиним доступним парентеральним інгібітором P2Y₁₂ (кангрелором) можуть мати значення для пацієнтів у тяжкому стані. Зниження абсорбції є основним обмеженням призначення пероральних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів при ГКС, особливо в осіб із ШК або ЗСПУ, в яких важливо забезпечити седативний ефект чи цільове регулювання температури (ЦРТ), при блюванні, гастропарезі або неможливості ковтання (Tantry et al., 2018). Клопідогрель асоційований із високою варіабельністю відповіді, включно з неадекватним інгібуванням активації тромбоцитів, індукованої АДФ, та відносно повільним початком дії, особливо у пацієнтів із КШ або ЦРТ (до 24 год) (Schoergenhofer et al., 2018).

До того ж середній рівень гальмування тромбоцитів значно нижчий у хворих при застосуванні клопідогрелю порівняно із прасугрелом або тікагрелором (Bednar et al., 2016).

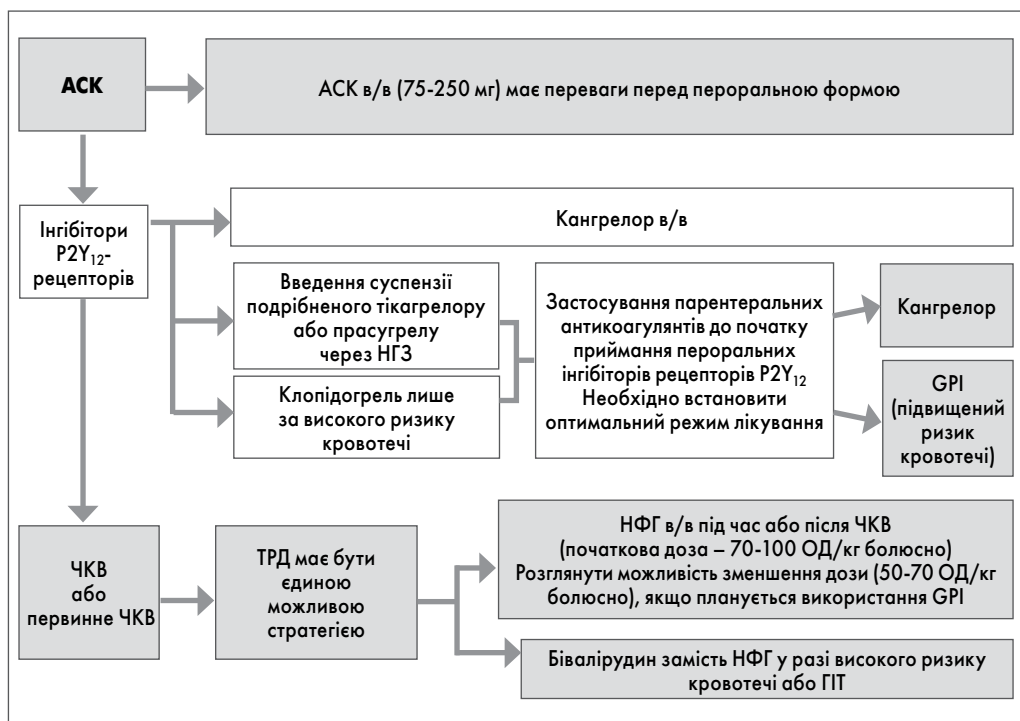


Рис. 1. Початкова антитромботична терапія у пацієнтів із КШ або ЗСПУ

Примітки: GPI – інгібітор рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa, ГІТ – гепарин-індукована тромбоцитопенія; НГЗ – назогастральний зонд, ТРД – транскатетерний доступ, НФГ – нефракціонований гепарин.

Введення суспензії подрібненого тікагрелору або прасугрелу через назогастральний зонд або застосування ородиспергованого тікагрелору може бути оптимальною стратегією подвійної антитромбоцитарної терапії (Qamar et al., 2018; Rollini et al., 2016; Parodi et al., 2015). Тому за відсутності високого ризику кровотечі хворим із КШ чи ЦРТ доцільно призначати прасугрел або тікагрелор. Клопідогрель слід застосовувати лише при ГКС у пацієнтів із КШ та високим ризиком кровотечі (наприклад, із попередньою внутрішньочерепною, нещодавною шлунково-кишковою кровотечею або тих, хто потребує лікування оральними антикоагулянтами). Використання опіатів, таких як морфін та фентаніл, спричиняє затримання всмоктування клопідогрелю, прасугрелу та тікагрелору в кишечнику. Це відстрочує початок дії пероральних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів та підвищує ризик розвитку ішемічних подій (Montalescot et al., 2014; Farag et al., 2018).

Варто розглянути можливість призначення парентеральних антикоагулянтів до початку застосування пероральних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів. Кангрелор має переваги через нижчий ризик кровотечі, якщо під час ЧКВ немає порушення мікроциркуляції обструктивного генезу або потреби у невідкладному відкритому введенні засобу, коли може виникнути необхідність використання інгібітора рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa (GPI).

Інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa

GPI, зокрема абциксимаб, ептіфібатид та тирофібан, здатні зменшити тяжкі кардіальні побічні ефекти, як-то смерть, ГІМ та невідкладна реваскуляризація, особливо у хворих на ГКС із високим ризиком, які перенесли ЧКВ (Safley et al., 2015; Rubboli et al., 2018). У пацієнтів із ГКС, КШ або ЗСПУ, яким провели ЧКВ, GPI може покращити клінічні результати. GPI зазвичай застосовують в/в болюсно з подальшою інфузією, однак було зареєстровано 56 випадків аналогічної ефективності ліків при внутрішньокоронарному чи внутрішньосередковому болюсному введенні (Sun et al., 2017; Elbadawi et al., 2017).

GPI можна використовувати як міст для досягнення достатнього інгібування тромбоцитів за умови очікування початку лікування пероральним інгібітором P2Y₁₂-рецепторів. Ці препарати є особливо прийнятними для пацієнтів у тяжкому стані, для яких важлива коротка тривалість лікування. Оскільки ефект різних GPI зіставний, їх можна використовувати взаємозамінно з урахуванням шляху елімінації та періоду напіввиведення. Однак слід зауважити, що застосування GPI пов'язане з підвищенням ризику кровотечі (Safley et al., 2015; Rubboli et al., 2018).

Гепарини та прямі інгібітори тромбіну

Застосування низькомолекулярного гепарину (НМГ) може бути менш ефективним в умовах КШ, особливо після ЧКВ, через високу частоту гострого ураження нирок та печінки у даній популяції хворих (van Diepen et al., 2017; Thiele et al., 2017).

Крім того, перехресне лікування НФГ та НМГ перешкоджає проведенню ЧКВ.

Нефракціонований гепарин (НФГ) є препаратом вибору для пацієнтів із КШ перед або під час ЧКВ, а також для продовження антикоагуляції після процедури. НФГ у дозі 70-100 ОД/кг в/в болюсно показав користь як стандартний антикоагулянт при ЧКВ у пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST та в осіб з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST. Зменшення дози НФГ (50-70 ОД/кг) слід розглядати у разі запланованого супутнього застосування GPI (Neumann et al., 2019). Дозування НФГ знижують за необхідності ЦРТ, і може знадобитися тривале переривання інфузії, щоб забезпечити адекватний кліренс препарату під контролем активованого часу згортання крові.

Використання еноксапарину можливе як альтернатива НФГ при ЧКВ, особливо у пацієнтів, які попередньо отримували еноксапарин підшкірно (Silvain et al., 2012).

Прямі інгібітори тромбіну в/в мають більш передбачуваний антикоагулянтний ефект порівняно з НФГ через відсутність зв'язування з білками плазми крові та можливої гепарин-індукованої тромбоцитопенії (Alban, 2008; Xiao, The'roux, 1998). Бівалірудин можна розглядати як альтернативу НФГ, особливо у пацієнтів із високим ризиком кровотечі, включно з КШ.

Антитромботичні стратегії відносно радіального та стегового доступу ЧКВ

Згідно з метааналізом даних пацієнтів, які перенесли первинну ЧКВ, включно з тими, хто мав КШ, при трансрадіальному доступі (ТРД) зменшувалася кількість великих кровотеч на >50% та 30-денна смертність на 35-50% порівняно із трансфеморальним доступом (Gandhi et al., 2015; Luca et al., 2013). В іншому метааналізі, який включав 27 491 хворого на ГКС, при ТРД частота кровотеч знижувалася переважно із застосуванням НФГ, тоді як при лікуванні бівалірудином – лише через стеговий доступ (Mina et al., 2016). Тож робоча група підсумувала, що ТРД є тактикою вибору в осіб із ГКС, які перенесли ЧКВ із КШ або ЗСПУ, зокрема інтубованих та вентильованих пацієнтів. ТРД ефективно мінімізує кровотечі у даній когорті хворих.

РАННЯ АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ ПІСЛЯ ЧКВ У ВІТ

Цільове регулювання температури

У пацієнтів відділення інтенсивної терапії (ВІТ), які перенесли ЧКВ, ЦРТ може викликати легку дисфункцію тромбоцитів, хоча це не пов'язано з підвищеним ризиком кровотечі за відсутності ацидозу (Wolberg et al., 2004). У таких хворих АСК в/в може бути варіантом вибору протягом перших 2-3 днів після ЧКВ до переходу на пероральну терапію.

У метааналізі п'ятьох рандомізованих та нерандомізованих досліджень із залученням 290 пацієнтів, яким виконували ЦРТ, приймання тікагрелору та прасугрелу не асоціювалося з нижчою частотою тромбозу стенту або внутрішньолікарняної смертності порівняно із клопидогрелем (Elbadawi et al., 2018). Застосування подрібненого/ородиспергованого тікагрелору або подрібненого прасугрелу, що вводять у вигляді суспензії через назогастральний зонд, або кангрелору в/в можна розглянути у перші 2-3 дні після ЧКВ, перш ніж перейти на пероральну антитромбоцитарну терапію.

При ЦРТ потреба у використанні НФГ різко зменшується. За необхідності застосування НФГ слід титрувати у бік зменшення під ретельним контролем, щоб підтримувати активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) у межах терапевтичного діапазону (рис. 2) (Wahby et al., 2014; Fevold et al., 2015). Також слід уникати рутинного використання GPI при ЦРТ, щоб зменшити ускладнення, пов'язані з кровотечами (Jimenez-Britez et al., 2016).

ГЕМОФІЛЬТРАЦІЯ

Безперервна вено-венозна гемофільтрація зазвичай використовується як замісна ниркова терапія в пацієнтів у критичному стані (рис. 2). Вплив останньої на ефективність антитромботичних препаратів значно варіює та здебільшого непередбачуваний, оскільки фармакокінетичні дані часто відсутні, та може залежати від режиму й тривалості лікування, дозування, площі поверхні, швидкості потоку крові тощо (Roberts et al., 2018; Awdishu, Bouchard, 2011). Регіонарна цитратна антикоагуляція (у разі доступності) та системне застосування НФГ (із моніторингом АЧТЧ) є оптимальною стратегією у пацієнтів, які перенесли безперервну вено-венозну гемофільтрацію (Wu et al., 2012). Хворим на гостру печінкову недостатність та лактоацидоз регіонарна цитратна антикоагуляція протипоказана.

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ У ТЯЖКИХ ХВОРИХ НА ДОПОМІЖНИХ АПАРАТАХ КРОВООБІГУ АБО ЛШ

Пацієнтам із КШ та/або ЗСПУ може знадобитися механічна підтримка кровообігу. Залежно від типу допоміжного апарату часто необхідне проведення антикоагуляції. Це допоможе уникнути кровотеч та ішемічних ускладнень, що нерідко виникають одночасно. За тяжких клінічних умов антикоагуляція зазвичай досягається в/в введенням НФГ (Rossi et al., 2012). Бівалірудин слід розглядати лише тоді, коли НФГ протипоказаний. Ефективність антикоагуляції можна контролювати за допомогою різних тестувань, які включають оцінку АЧТЧ, активованого часу згортання крові, рівня антифактора згортання та тромбоеластографію (Lequier et al., 2014; Winkler, 2017; Koster et al., 2019).

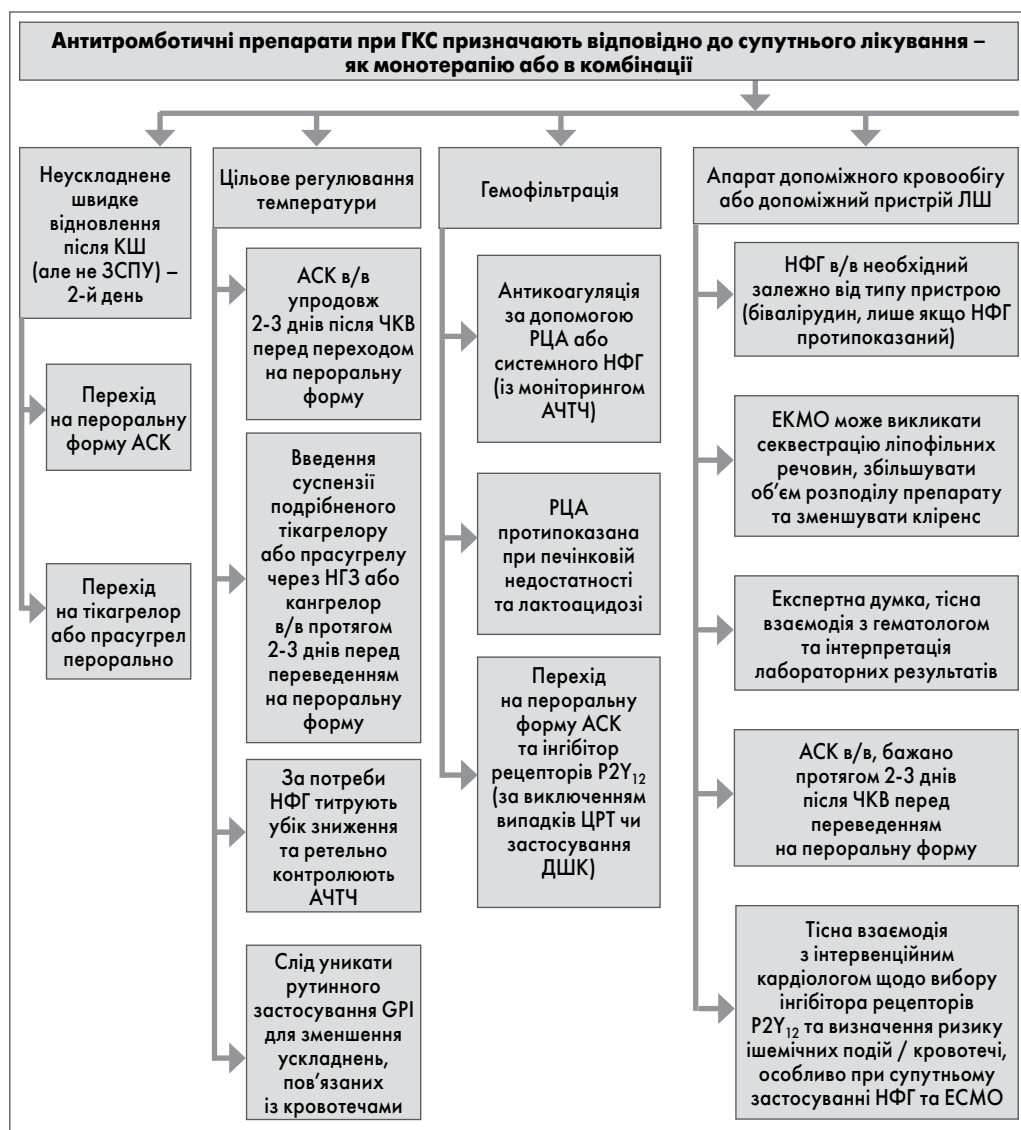


Рис. 2. Подальша антитромботична терапія у пацієнтів із КШ або ЗСПУ

Примітки: GPI – інгібітор рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa; НГЗ – назогастральний зонд, НФГ – нефракціонований гепарин, АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час, РЦА – регіонарна цитратна антикоагуляція, ДШК – допоміжний штучний кровообіг, ЛШ – лівий шлуночок, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Вплив екстракорпоральної мембранної оксигенації на ефективність та безпеку антитромботичних препаратів до кінця не ясний. Пацієнти із ГКС і терміновим ЧКВ повинні отримувати подвійну антитромбоцитарну терапію, що включає АСК та інгібітор рецептора P2Y₁₂ (зазвичай клопідогрель). Застосування кангрелору може бути розглянуте в даних клінічних умовах через швидку нейтралізацію ефекту попереднього лікування у разі виникнення кровотечі. Загалом екстракорпоральна мембранна оксигенація може зумовити секвестрацію ліпофільних речовин, збільшити об'єм розподілу препарату в організмі та зменшити кліренс.

Тож у даній категорії хворих важливим є комплексний підхід, а саме експертна думка, тісна взаємодія з гематологом та інтервенційним кардіологом, а також інтерпретація лабораторних результатів відповідно до клінічної ситуації.

ПАЦІЄНТИ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Фібриляція передсердь (ФП) спостерігається приблизно у 20% пацієнтів із ГКС, ускладненим КШ, порівняно з лише 9% хворих на неускладнений ГКС. В осіб із КШ та ГКС, які на момент госпіталізації мали ФП, летальність вища порівняно з тими, у кого ФП було встановлено вперше (Feistritz et al., 2019; Kalarus et al., 2019). Пацієнтам із раніше виявленою або вперше діагностованою ФП рекомендована потрібна антитромботична терапія, що включає АСК, клопидогрель та антикоагулянт, як початкова стратегія впродовж першого місяця в осіб із ФП та без значного ризику кровотечі (Ibanez et al., 2018; Boriani et al., 2019).

Пацієнтам із ГКС та КШ, які перенесли первинне ЧКВ та отримують антитромбоцитарну терапію, слід призначити додаткові парентеральні антикоагулянти у низьких дозах незалежно від часу приймання останньої дози пероральної форми препаратів. У хворих ВІТ, що є гемодинамічно нестабільними після первинного ЧКВ, найбільш доцільне застосування НФГ. Пацієнти із ГКС, КШ та наявною ФП, які лікуються пероральними антикоагулянтами, мають отримувати стандартну навантажувальну дозу АСК (як і особи без ФП), а клопидогрель (навантажувальна доза – 600 мг) є препаратом вибору з-поміж інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ (Ibanez et al., 2018; Roffi et al., 2016; Lip et al., 2019).

ВИСНОВКИ

Пацієнти із ГКС, що перенесли КШ або ЗСПУ імовірного ішемічного генезу, становлять групу дуже високого ризику, в яких мінімізація ризику тромбозу є критично важливою для поліпшення клінічних наслідків. На ефективність та безпеку антитромботичних препаратів можуть здійснювати значний вплив різні чинники, як-то порушення всмоктування, метаболізму, зміна розподілу та/або виведення, пов'язана з ними поліорганна недостатність, супутнє лікування тощо. Ретельний підбір антитромботичних засобів, мінімізація взаємодії ліків, а також моніторинг факторів, що впливають на їхню ефективність і безпеку, можуть знизити ризик суб- чи супратерапевтичних доз та асоційованих із цим несприятливих явищ.

Потрібні додаткові дослідження з оцінки ефективності антитромботичних препаратів у хворих із КШ або ЗСПУ, їхньої фармакокінетики й фармакодинаміки для досягнення ефективного інгібування тромбоцитів та антикоагуляції з мінімальним ризиком, що є особливо важливим у популяції пацієнтів із ГКС групи високого ризику.

Підготувала Олена Коробка

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.academic.oup.com*

Венозний тромбоемболізм: діагностика та лікування

Оновлену настанову Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2020) було розроблено з метою прискорення діагностики та підвищення ефективності лікування венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у дорослих пацієнтів. До основних проявів ВТЕ належать тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), які можуть бути водночас виявлені в одного хворого. У настанові також враховано найпоширеніші стани, за яких зростає імовірність ВТЕ, зокрема тромбофілію та рак. Також надано доказово обґрунтовані рекомендації з вибору антикоагулянтної терапії в різних клінічних ситуаціях. Пропонуємо до вашої уваги узагальнений огляд алгоритмів ведення пацієнтів із ВТЕ.

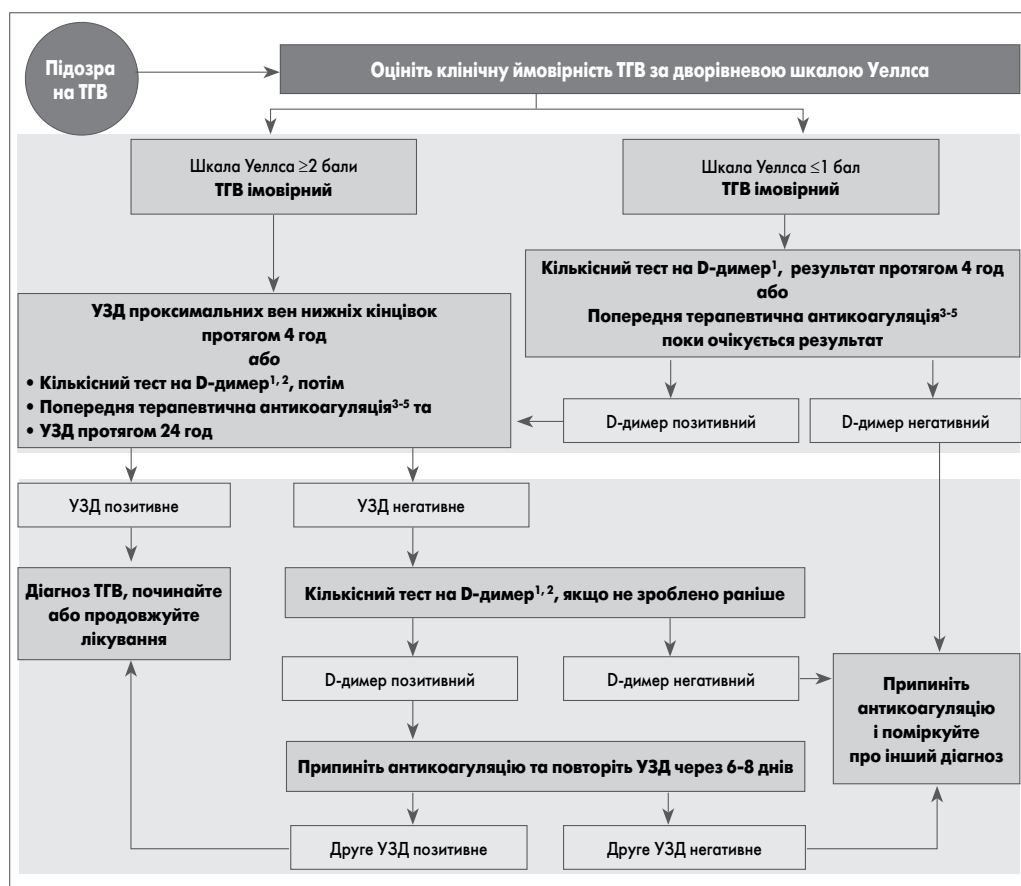


Рис. 1. Підозра на наявність ТГВ: діагноз і початкова тактика

Примітки: УЗД – ультразвукове дослідження. ¹ Лабораторний або швидкий тест. Слід враховувати, що порогові значення відрізняються за віком (для осіб від 50 років). ² Достатньо виконати тест на D-димер лише один раз у процесі діагностики.

³ Варто призначити гемограму, тести на функцію нирок і печінки, протромбіновий та активований частковий тромбoplastинний час, але антикоагулянтну терапію розпочинати до отримання результатів, за потреби переглянути впродовж 24 год.

⁴ За можливості розпочинати з антикоагулянту, який можна буде продовжувати вводити, якщо ТГВ підтвердиться.

⁵ Антикоагулянти прямої дії та деякі гепарини низької молекулярної маси не мають показань для терапії ТГВ.

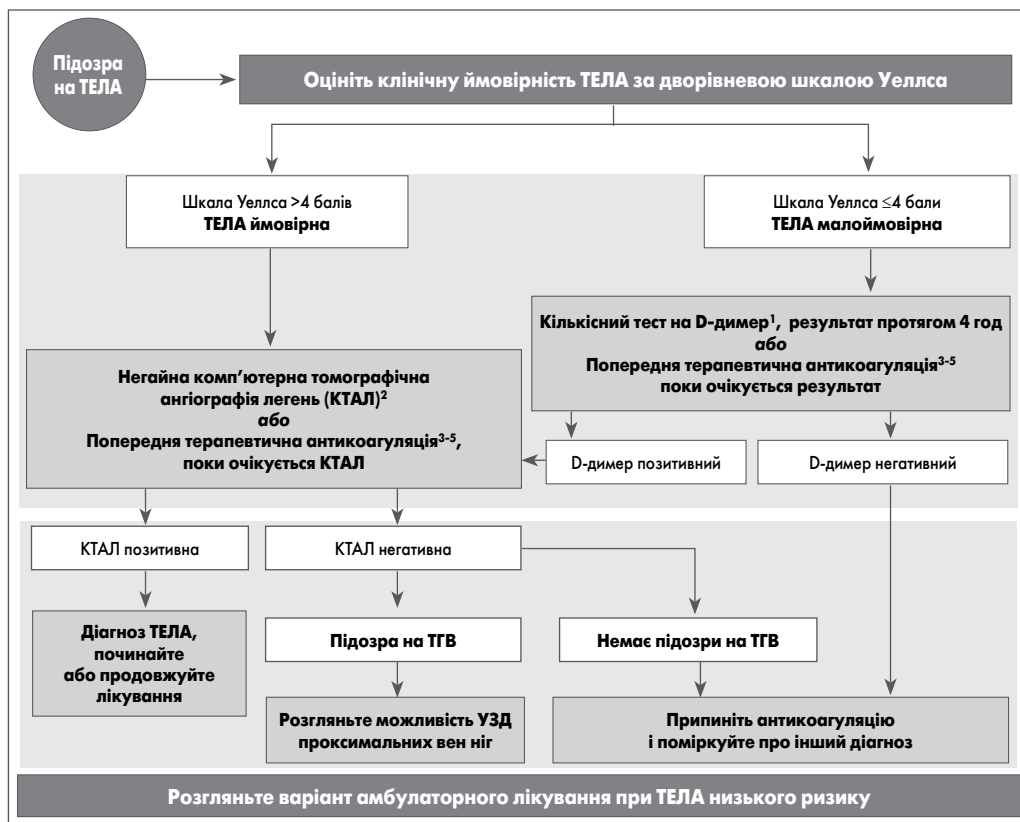


Рис. 2. Підозра на наявність ТЕЛА: діагноз та початкова тактика

Примітки: ¹ Лабораторний або швидкий тест. Слід враховувати, що порогові значення відрізняються за віком (для осіб після 50 років). ² Перед виконанням КТАЛ слід оцінити можливі протипоказання, такі як алергічні реакції, тяжка дисфункція нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв при розрахунку за формулою Кокрофта – Голта) або високий ризик від опромінення.

³ Варто призначити гемограму, тести на функцію нирок і печінки, протромбіновий і активований частковий тромбoplastинний час, але антикоагулянтну терапію розпочинати до отримання результатів, за потреби переглянути впродовж 24 год.

⁴ За можливості розпочинати з антикоагулянту, який можна буде продовжувати вводити, якщо діагноз ТЕЛА підтвердиться.

⁵ Антикоагулянти прямої дії та деякі гепарини низької молекулярної маси не мають показань для терапії підозрюваної ТЕЛА.

Табл. 1. Оцінка клінічної ймовірності ТГВ за дворівневою шкалою Уеллса	
Клінічні ознаки	Бали
Активний рак (лікування триває або проводилося впродовж останніх шести місяців)	1
Параліч, парез або іммобілізація нижніх кінцівок	1
Постійний режим тривалістю від трьох днів або перенесене хірургічне втручання із загальною чи регіональною анестезією впродовж останніх 12 тижнів	1
Чутливість при пальпації по ходу глибоких вен	1
Набряк усієї ноги	1
Набряк гомілки зі збільшенням окружності на 3 см порівняно зі здоровою стороною	1
Пастозний набряк, більший на кінцівці, з боку якої наявні симптоми	1
Візуалізуються колатеральні поверхневі вени (не варикозно розширені)	1
Попередньо документований ТГВ	1
Альтернативний діагноз, який однаково або більшою мірою ймовірний, ніж ТГВ	-2
Інтерпретація результатів: ТГВ ймовірний: ≥2 бали ТГВ. Малоймовірний: ≤1 бал	

Табл. 2. Оцінка клінічної ймовірності ТЕЛА за дворівневою шкалою Уеллса	
Клінічні ознаки	Бали
Клінічні ознаки та симптоми ТГВ (щонайменше набряк кінцівки і біль при пальпації по ходу глибоких вен)	3
Альтернативний діагноз менш ймовірний, ніж ТЕЛА	3
Частота серцевих скорочень ≥100 уд./хв	1,5
Іммобілізація тривалістю більш ніж три дні або перенесене хірургічне втручання впродовж останнього місяця	1,5
Попередні випадки ТЕЛА або ТГВ	1,5
Кровохаркання	1
Активний рак (лікування триває або проводилося впродовж останніх шести місяців)	1
Інтерпретація результатів: ТЕЛА ймовірна: ≥4 балів ТЕЛА малоймовірна: ≤4 балів	

Табл. 3. Антикоагулянтна терапія ТГВ або ТЕЛА

ТЕЛА з нестабільною гемодинамікою	• Призначте гемограму, тести на функцію нирок і печінки, протромбіновий і активований частковий тромбопластиновий час, але антикоагулянтну терапію розпочинайте до отримання результатів. Перегляньте і за потреби відкоригуйте терапію впродовж 24 год • Призначте антикоагулянтну терапію щонайменше на три місяці. Враховуйте протипоказання, супутні стани та побажання пацієнта • Через три місяці (3-6 місяців при активному раку) оцініть переваги та ризики продовження, припинення або зміни лікування антикоагулянтом. Розгляньте варіант довготривалої терапії для вторинної профілактики*			
Маса тіла При масі тіла <50 або >120 кг доцільно контролювати терапевтичний рівень антикоагулянту Враховуйте вимоги інструкцій із підбору доз антикоагулянтів Дотримуйтеся локального протоколу або порад фахівців вищих рівнів	Немає ураження нирок, активного раку, антифосфоліпідного синдрому Гемодинаміка стабільна	Ниркова дисфункція (за кліренсом креатиніну, формула Кокрофта – Голта)	Активний рак (пацієнт отримує цитотоксичну терапію, діагностовано впродовж останніх шести місяців, рецидив, метастатичний або неоперабельний рак)	Антифосфоліпідний синдром (потрійнопозитивний, встановлений діагноз)
Моніторингування МНВ Не слід рекомендувати пацієнтам самотійно моніторувати МНВ	Розгляньте можливість застосування апіксабану або ривароксабану Якщо жоден не підходить, розгляньте наступні варіанти терапії:	Якщо КК 15-50 мл/хв , розгляньте один із наступних варіантів лікування: • апіксабан • ривароксабан • НМГ щонайменше п'ять днів, потім едоксабан або дабігатран, якщо КК ≥ 30 мл/хв • НМГ або НФГ разом із АВК щонайменше п'ять днів або поки не буде досягнуто МНВ 2,0 за результатами двох послідовних аналізів; потім продовжуйте терапію лише АВК	Розгляньте призначення НОАК Якщо НОАК не підходить, розгляньте один із наступних варіантів лікування: • НМГ • НМГ разом з АВК щонайменше п'ять днів або поки не буде досягнуто МНВ 2,0 за результатами двох послідовних аналізів; потім продовжуйте терапію лише АВК	Розгляньте застосування НМГ разом з АВК щонайменше п'ять днів або поки не буде досягнуто МНВ 2,0 за результатами двох послідовних аналізів; потім продовжуйте терапію лише АВК
Ураження нирок або активний рак Деякі НМГ протипоказані при нирковій дисфункції, більшість антикоагулянтів протипоказані при активному раку	• НМГ щонайменше п'ять днів, після чого перейти на дабігатран або едоксабан • НМГ у поєднанні з АВК щонайменше п'ять днів або до досягнення МНВ 2,0 за результатами двох послідовних аналізів; потім продовжуйте терапію лише АВК	Якщо КК <15 мл/хв , розгляньте один із наступних варіантів лікування: • НМГ • НФГ • НМГ або НФГ разом з АВК щонайменше п'ять днів чи поки не буде досягнуто МНВ 2,0 за результатами двох послідовних аналізів; потім продовжуйте терапію лише АВК	Враховуйте вимоги інструкцій із підбору доз антикоагулянтів Дотримуйтеся локального протоколу або порад фахівців вищих рівнів	
Невдале лікування Якщо антикоагулянтна терапія неефективна: • перевірте комплаєнс • виключіть інші стани з гіперкоагуляцією • підвищіть дозу або перейдіть на антикоагулянт з іншим механізмом дії		Враховуйте вимоги інструкцій із підбору доз антикоагулянтів Дотримуйтеся локального протоколу або порад фахівців вищих рівнів		

Примітки: АВК – антагоністи вітаміну К; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; НМГ – низькомолекулярні гепарини; НФГ – нефракціонований гепарин; НОАК – нові пероральні антикоагулянти, КК – кліренс креатиніну.

*Довготривала антикоагуляція для вторинної профілактики тромбоемболій: коментар комітету із розробки настанови. Переваги антикоагулянтної терапії поза межами рекомендованого тримісячного курсу лікування ВТЕ недостатньо вивчені. Тому після трьох місяців (а у хворих на рак – від 3 до 6 місяців) рекомендовано переглянути потребу в антикоагулянтах, оцінити переваги та ризики продовження, припинення або зміни терапії. В цьому проміжку часу мета антикоагуляції змінюється з лікування ВТЕ на зниження ризику рецидиву ВТЕ.

Продовження антикоагуляції за межі трьох місяців має меншу користь для пацієнтів зі спровокованими ТГВ або ТЕЛА, якщо провокувальний фактор усунуто або ж він втратив актуальність, оскільки ризик рецидиву низький порівняно з неспровокованими ТГВ або ТЕЛА. Щодо пацієнтів із неспровокованими ТГВ або ТЕЛА, комітет дійшов згоди, що за умови низької вірогідності кровотеч користь від продовження антикоагуляції перевершує можливі ризики. Шкала HAS-BLED допомагає виявити пацієнтів із неспровокованими ТГВ або ТЕЛА, які мають особливо високий ризик кровотеч і отримують більше користі від припинення антикоагуляції. Натомість немає жодної достатньої надійної шкали для прогнозування рецидивів тромбоемболізму. Комітет вважає, що найкращою опцією для продовження антикоагулянтної терапії має бути той препарат, яким проводилося лікування упродовж перших трьох місяців за умови доброї переносимості. Будь-які переключення з одного антикоагулянту на інший не рекомендовані через можливі нові побічні ефекти, проблеми з комплаєнсом та моніторингом параметрів згортання крові (особливо при переході з НОАК на АВК). Для пацієнтів, яким антикоагулянтну терапію не продовжено, існують докази, що ацетилсаліцилова кислота (АСК) знижує ризик рецидиву ТГВ або ТЕЛА впродовж двох років порівняно з відсутністю будь-якого лікування. Протягом чотирьох років приймання АСК не знижувало частоту тромбоемболічних подій порівняно з відсутністю лікування. Враховуючи ці докази, комітет дійшов згоди, що АСК у дозах 75-150 мг/добу може бути прийнятною опцією для вторинної профілактики ВТЕ у пацієнтів, які не бажають продовжувати антикоагулянтну терапію. У пацієнтів, які отримують тривалу антикоагулянтну терапію або АСК, рекомендовано принаймні щороку проводити переоцінку факторів ризику ВТЕ, кровотеч та загального стану здоров'я.

Підготував **Сергій Романюк**

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

Діагностика та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії

У 2019 р. Європейське товариство кардіологів (ESC) спільно з Європейським респіраторним товариством (ERS) розробило оновлені методичні рекомендації з діагностики та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). У документі узагальнено сучасні наукові докази з метою надання допомоги лікарям у виборі найкращих терапевтичних стратегій для пацієнтів із ТЕЛА в конкретній клінічній ситуації.

Впродовж останніх років ESC та інші організації розробили чимало корисних рекомендацій, зокрема щодо ведення пацієнтів із гострою ТЕЛА. Ці документи покликані сприяти кращому наданню медичної допомоги в Європі зокрема та усьому світі на основі даних, зібраних під час рутинної клінічної практики, навчальних матеріалів, що стосуються професійних потреб кардіологів і спеціалістів суміжного фаху, та всебічного огляду опублікованих доказів щодо лікування ТЕЛА. Робоча експертна група виконала оцінку діагностичних та терапевтичних процедур, зокрема співвідношення ризику й користі. Рівень доказовості та сила рекомендацій щодо конкретних стратегій лікування були зважені й визначені відповідно до заздалегідь сформованої класифікації.

Цей документ базується на попередніх настановах ESC стосовно ведення пацієнтів із ТЕЛА, опублікованих 2000, 2008 та 2014 рр. Автори зберегли багато рекомендацій із підтвердженням або посиленням їхньої обґрунтованості, однак також додали нові дані з оптимальної діагностики, оцінки та лікування осіб із ТЕЛА. Сучасні аспекти були інтегровані в попередні наукові здобутки з метою визначення оптимальних та, за можливості, об'єктивно підтверджених терапевтичних стратегій для пацієнтів із підозрюваною або підтвердженою ТЕЛА.

КОМПЛЕКСНА ДІАГНОСТИКА ТЕЛА ТА КОНТРОЛЬ РИЗИКУ

Підвищення обізнаності про венозну тромбоемболію (ВТЕ) та зростання доступності неінвазивних методів візуалізації, переважно комп'ютерно-томографічної (КТ) ангіографії легень, спонукають клініцистів частіше запідозрювати наявність ТЕЛА та проводити діагностичні обстеження, ніж раніше. В минулому показники підтвердження ТЕЛА були низькими (до 5%), що різко контрастує із оцінкою у 50% ще на початку 1980-х рр. (Righini et al., 2015). Отже, дуже важливо, щоб за допомогою сучасних неінвазивних діагностичних стратегій можна було безпечно виключити ТЕЛА у пацієнтів із досить низькою імовірністю захворювання (Dronkers et al., 2017). І навпаки, позитивний тест повинен характеризуватися адекватною специфічністю для встановлення показань для лікування антикоагулянтами.

Діагностичні стратегії

Для діагностики ТЕЛА використовують різні клінічні оцінювальні методики, вимірювання D-димеру в плазмі крові, процедури візуалізації. За даними 3-місячного спостереження, відмова від антикоагулянтної терапії без дотримання діагностичних стратегій, що ґрунтуються на доказах, була пов'язана з підвищенням частоти епізодів ВТЕ та раптової серцевої смерті (Roy et al., 2006). Науковці визнають, що діагностичний підхід при підозрі на розвиток ТЕЛА може варіювати залежно від наявності й досвіду застосування конкретних тестів у різних лікарнях та клінічних умовах.

Хворі на підозрювану ТЕЛА із гемодинамічною нестабільністю. Клінічна ймовірність ТЕЛА зазвичай висока, і диференційна діагностика включає тампонаду серця, гострий коронарний синдром, розшарування аорти, гостру клапанну дисфункцію та гіповолемію. У разі підозри в пацієнта ТЕЛА високого ризику, на що вказує розвиток гемодинамічної нестабільності, рекомендовано застосовувати приліжкову ехокардіографію (ЕхоКГ) або екстрену КТ-ангіографію легень залежно від клінічних обставин (*I, C*) (Kucher et al., 2003). У хворого з виразною гемодинамічною нестабільністю підтверджена дисфункція правого шлуночка (ПШ) за даними ЕхоКГ є підставою для проведення негайної реперфузії без подальшого обстеження. Це рішення може бути підкріплене візуалізацією тромбів у правих камерах серця (Torbicki et al., 2003; Kos et al., 2016; Pierre-Justin, Pierard, 2005; Ferrari et al., 2005).

Додаткові приліжкові процедури візуалізації включають трансезофагеальну ЕхоКГ, за допомогою якої можна побачити тромби у легеневій артерії та її основних гілках, особливо у пацієнтів із дисфункцією ПШ. Проте слід обережно виконувати дане тестування в осіб із гіпоксемією. Також приліжкова компресійна ультрасонографія (КУСГ) здатна виявити проксимальний тромбоз глибоких вен (ТГВ). Окрім того, у хворих із підозрюваною ТЕЛА високого ризику та гемодинамічною нестабільністю слід негайно виконати внутрішньовенну антикоагуляцію нефракціонованим гепарином (НФГ), включно з болюсною ін'єкцією з коригуванням за вагою (*I, C*).

Хворі на підозрювану ТЕЛА без гемодинамічної нестабільності. При підозрі на наявність ТЕЛА без гемодинамічної нестабільності доцільно використовувати затверджені критерії для діагностики цього стану (*I, B*) (Roy et al., 2006). В осіб із середнім чи високим ризиком ТЕЛА під час обстеження необхідно якомога швидше розпочати антикоагулянтну терапію (*I, C*). Діагностична стратегія має базуватися на клінічній ймовірності, оціненій за клінічним судженням або валідованими правилами прогнозування (*I, A*) (Douma et al., 2012; Le Gal et al., 2006; Ceriani et al., 2010; Wells et al., 2001; Lucassen et al., 2011; Musset et al., 2002). В амбулаторних пацієнтів чи доставлених у відділення невідкладної допомоги з низьким/середнім клінічним ризиком, або осіб із малою ймовірною ТЕЛА для зменшення потреби у проведенні необов'язкової візуалізації та опромінення варто визначати рівень D-димеру в плазмі крові за допомогою високочутливого аналізу (*I, A*) (Perrier et al., 2005; Wells et al., 2001; Anderson et al., 2007; Righini et al., 2008; van Belle et al., 2006; Kruip et al., 2002; Perrier et al., 1999). Альтернативою фіксованому межовому значенню D-димеру може бути негативний результат тесту на D-димер із застосуванням граничного показника, скорегованого за віком (вік $\times$ 10 мг/л у пацієнтів >50 років), для виключення ТЕЛА у хворих із низьким/середнім ризиком або малою ймовірною ТЕЛА (*IIa, B*) (Righini et al., 2014). Іншим варіантом межового значення D-димеру, фіксованого або скорегованого щодо віку, є рівень білкового фрагмента, адаптований до клінічної ймовірності, з метою виключення ТЕЛА (*IIa, B*) (van der Hulle et al., 2017). Визначення D-димеру не рекомендоване у пацієнтів із високим ризиком, оскільки нормальний результат не виключає наявності ТЕЛА навіть при використанні високочутливого аналізу (*III, A*) (Di Nisio et al., 2007; Stein et al., 2004). КТ-ангіографія легеневих артерій є методом другої лінії у більшості медичних центрів в осіб із підвищеним рівнем D-димеру та першої лінії – у пацієнтів із високою клінічною ймовірністю ТЕЛА.

В осіб із низьким або середнім клінічним ризиком або малою ймовірною ТЕЛА при отриманні нормальних даних КТ-ангіографії легень слід виключити діагноз ТЕЛА без наступного тестування (*I, A*) (Perrier et al., 2005; Anderson et al., 2007; Righini et al., 2008; van Belle et al., 2006). Якщо у пацієнта із середнім або високим ризиком після процедури виявлено дефект наповнення сегментарної або проксимальної зон, рекомендовано встановити діагноз ТЕЛА без додаткового обстеження (*I, B*) (Stein et al., 2006).

У хворих із високим ризиком або ймовірною ТЕЛА за нормальних результатів КТ-ангіографії легень потрібно розглянути можливість виключення діагнозу ТЕЛА без подальшої перевірки (IIa, B) (van Belle et al., 2006). Додаткові діагностичні методи візуалізації для підтвердження ТЕЛА можна розглянути у випадках дефектів наповнення судин при виявленні ізольованих суб-сегментарних тромбів. КТ-венографія як доповнення до КТ-ангіографії легень не рекомендована (III, B) (Stein et al., 2006; Righini et al., 2008).

Якщо перфузійне сканування легенів показало нормальні результати, діагноз ТЕЛА можна відхилити без додаткових тестувань (I, A) (Wells et al., 1998; Anderson et al., 2007; Perrier et al., 1999). Якщо вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія (V/Q-сканування) доступна, це оптимальний варіант для пацієнтів із підвищеним D-димером та протипоказанням до проведення КТ-ангіографії легень. Окрім того, варто віддавати перевагу даному методу задля уникнення зайвого опромінення, особливо у пацієнтів молодшого віку та жінок (Brenner, Hall, 2007). Якщо дані V/Q-сканування показують високий ризик ТЕЛА, діагноз має бути підтверджений без додаткових процедур (IIa, B). У пацієнтів із низьким клінічним ризиком та малою ймовірною ТЕЛА доцільно розглянути проведення вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії у поєднанні з негативним проксимальним результатом КУСГ для виключення ТЕЛА (IIa, B) (Wells et al., 1998; Anderson et al., 2007; Perrier et al., 1999). Для діагностики ТЕЛА можна також застосовувати вентиляційно-перфузійну однофотонно-емісійну КТ (IIb, B) (Bajc et al., 2008; Gutte et al., 2009; Collart et al., 2002). Якщо у пацієнта із клінічною підозрою на ТЕЛА внаслідок КУСГ виявлено проксимальний ТГВ, діагноз ВТЕ (та ТЕЛА) має бути підтверджений (I, A) (Righini et al., 2008; Le Gal et al., 2006). Коли ж дані КУСГ демонструють лише дистальний ТГВ, слід розглянути можливість додаткового обстеження для підтвердження діагнозу ТЕЛА (IIa, B) (Righini et al., 2009). Якщо для цього використовують позитивний проксимальний результат КУСГ, потрібно враховувати оцінку тяжкості ТЕЛА для визначення лікування із контролем ризику (IIa, C) (Meyer et al., 2014). Магнітно-резонансна ангіографія для виключення діагнозу ТЕЛА не рекомендована (III, A) (Revel et al., 2012; Stein et al., 2010).

ОЦІНКА СТУПЕНЯ ВИРАЗНОСТІ ТЕЛА ТА РИЗИКУ РАННЬОЇ СМЕРТІ

Стратифікація ризику пацієнтів із гострою ТЕЛА обов'язкова для визначення оптимального терапевтичного підходу. Початкова стратифікація ризику ґрунтується на клінічних симптомах та ознаках гемодинамічної нестабільності, які свідчать про високий ризик ранньої смерті. Серед пацієнтів із ТЕЛА без гемодинамічної нестабільності подальша стратифікація ризику потребує оцінювання двох прогностичних критеріїв, як-от:

- клінічні, візуальні та лабораторні показники тяжкості ТЕЛА, здебільшого пов'язані з дисфункцією ПШ;
- наявність коморбідності та будь-яких інших обтяжувальних станів, які можуть негативно вплинути на ранній прогноз.

Гостра правшлуночкова недостатність являє собою швидко прогресувальний синдром із системним застоєм через порушення наповнення ПШ та/або зменшення відтоку крові з ПШ. Це критичний фактор, що визначає клінічні наслідки при гострій ТЕЛА (Harjola et al., 2016). Тахікардія, низький систолічний артеріальний тиск (АТ), респіраторна недостатність (тахіпное та/або низький рівень сатурації [SaO₂]), синкопе – окремо або в поєднанні, пов'язані з несприятливим короткочасним прогнозом при гострій ТЕЛА.

Для стратифікації раннього ризику в пацієнтів використовують ЕхоКГ-параметри. Загалом дані про дисфункцію ЛШ на ЕхоКГ виявлено у $\geq 25\%$ неселективних хворих на гостру ТЕЛА. Крім того, з цією метою корисними є результати КТ-ангіографії легеневих артерій.

Огляд серця у 4-камерному зрізі за допомогою КТ-ангіографії дозволяє виявити збільшення ПШ як показник його дисфункції.

Серед лабораторних біомаркерів корисними є маркери пошкодження міокарда. Підвищені концентрації тропоніну в плазмі крові при надходженні можуть асоціюватися з гіршим прогнозом у гострій фазі ТЕЛА. Лактат є маркером дисбалансу між поступленням і споживанням тканинами кисню та, як наслідок, тяжкої ТЕЛА з явним або неминучим порушенням гемодинаміки. Підвищений рівень креатиніну в сироватці крові та знижена (розрахункова) швидкість клубочкової фільтрації пов'язані з 30-денною смертністю через будь-які причини при гострій ТЕЛА (Kostrubiec et al., 2019). Вазопресин вивільняється при ендогенному стресі, гіпотонії, низькому рівні СО. Стосовно маркерів дисфункції ПШ, перевантаження ПШ тиском унаслідок гострої ТЕЛА корелює зі збільшенням розтягування міокарда, що призводить до вивільнення натрійуретичного пептиду типу В (BNP) і N-кінцевого (NT)-проBNP. Таким чином, рівень натрійуретичних пептидів у плазмі крові відображає тяжкість дисфункції ПШ та гемодинамічний компроміс у разі гострої ТЕЛА (Henzler et al., 2012).

Прогностична оцінка

Рекомендовано виконувати початкову стратифікацію ризику підозрюваної або підтвердженої ТЕЛА на основі наявності гемодинамічної нестабільності у пацієнтів із високим ризиком ранньої смерті (*I, B*). За відсутності гемодинамічної нестабільності слід проводити подальшу стратифікацію осіб із гострою ТЕЛА для виявлення груп низького та середнього ризику (*I, B*) (Meyer et al., 2014; Jimenez et al., 2016; Hobohm et al., 2016; Becattini et al., 2017). Також у хворих без гемодинамічної нестабільності слід дотримуватися правил клінічного прогнозування з огляду на виразність ТЕЛА та супутні патології, переважно за індексами тяжкості PESI або його спрощеної форми sPESI, для оцінки ризику в гострій фазі ТЕЛА (*Ia, B*) (Aujesky et al., 2011; Jimenez et al., 2010).

Оцінку ПШ за допомогою методів візуалізації, як-то трансторакальна ЕхоКГ та КТ-ангіографія легених артерій, або лабораторних біомаркерів (серцевих тропонінів, натрійуретичних пептидів тощо) слід враховувати навіть за наявності низького показника PESI або негативного – sPESI (*Ia, B*) (Barco et al., 2019). У пацієнтів без гемодинамічної нестабільності можна розглянути використання валідованої оцінки, що поєднує клінічні, візуалізувальні та лабораторні прогностичні фактори, пов'язані з ТЕЛА, для наступної стратифікації тяжкості гострого епізоду ТЕЛА (*Ib, C*) (Jimenez et al., 2016; Hobohm et al., 2016; Fernandez et al., 2015; Bova et al., 2014; Dellas et al., 2014; Lankeit et al., 2013).

СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ОСІБ ІЗ ТЕЛА

Гемодинамічна й респіраторна підтримка пацієнтів

Гіпоксемія є однією з ознак тяжкої ТЕЛА і переважно асоційована з невідповідністю між вентиляцією та перфузією. Використання додаткового кисню показане пацієнтам із ТЕЛА та $\text{SaO}_2 < 90\%$. Необхідно також розглянути подальші методи оксигенації, зокрема подання кисню з високим рівнем потоку та штучну вентиляцію легень у разі, приміром, зупинки серця, з огляду на те, що корекція гіпоксемії неможлива без одночасної реперфузії легень (Messika et al., 2017; Lacroix et al., 2017). Тимчасове використання механічної кардіопульмональної підтримки, переважно за допомогою екстракомпоральної мембранної оксигенації, може бути корисним для пацієнтів із ТЕЛА високого ризику та порушенням кровообігу або зупинкою серця. Невідкладна допомога у разі зупинки серця передбачає застосування розширеного комплексу реанімаційних заходів. Насамперед доцільно розглянути використання тромболітичної терапії.

Після приймання тромболітичного препарату слід проводити серцево-легеневу реанімацію принаймні 60-90 хв, перш ніж припинити спроби (Truhlar et al., 2015). Гостра правощлуночкова недостатність, що призводить до низького системного кровотоку, є основною причиною летальних наслідків серед пацієнтів із ТЕЛА високого ризику. Якщо центральний венозний тиск низький, можна застосовувати помірне (<500 мл) рідинне навантаження, що сприятиме підвищенню серцевого індексу в осіб із гострою ТЕЛА (Mercat et al., 2012). Мінімальне рідинне навантаження може бути доцільним у разі поєднання низького АТ та відсутності підвищення тиску наповнення ПШ. Оцінка центрального венозного тиску за допомогою його моніторингу чи ультразвукової візуалізації положення кава-фільтра може допомогти визначити об'ємне навантаження.

Часто необхідно використовувати вазопресори супутньо або під час очікування фармакологічного, хірургічного чи інтервенційного реперфузійного лікування. Вазодилатори знижують тиск у легеневій артерії та легеневий судинний опір, але можуть погіршити гіпотензію та системну гіперфузію через недостатню специфічність після системного внутрішньовенного введення щодо легеневої судинної системи.

Антикоагулянтна та реперфузійна терапія

Пацієнтам із середньою чи високою клінічною ймовірністю ТЕЛА під час діагностичного обстеження рекомендована негайна антикоагулянтна терапія (*I, C*). Якщо антикоагуляцію розпочато парентерально, більшості хворих доцільно призначати низькомолекулярний гепарин (НМГ) або фондапаринукс (а не НФГ) (*I, A*) (Cossette et al., 2010; Buller et al., 2003, 2004; Robertson, Jones, 2017). При ініціації пероральної антикоагулянтної терапії, за відсутності у пацієнта з ТЕЛА протипоказань для використання нових оральних антикоагулянтів (НОАК), як-от апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан, рекомендовано надавати перевагу цим препаратам перед антагоністами вітаміну К (АВК) (*I, A*). Дабігатран не слід застосовувати пацієнтам із кліренсом креатиніну (КК) <30 мл/хв. Едоксабан потрібно призначати у дозі 30 мг/добу при КК 15-50 мл/хв і не рекомендовано у разі КК <15 мл/хв. Ривароксабан та апіксабан варто використовувати з обережністю хворим із КК 15-29 мл/хв та не рекомендовано при цьому показнику <15 мл/хв. НОАК не слід призначати особам із тяжким порушенням функції нирок, під час вагітності та лактації, а також пацієнтам із синдромом антифосфоліпідних антитіл (*III, C*) (Agnelli et al., 2013; Buller et al., 2012; Schulman et al., 2009, 2014; Buller et al., 2013). Якщо ж хворі отримують АВК, доцільне сумісне застосування парентерального антикоагулянту до досягнення міжнародного нормалізованого відношення 2,5 при діапазоні 2,0-3,0 (*I, A*) (Brandjes et al., 1992; Hull et al., 1990).

Тромболітична терапія рекомендована пацієнтам із погіршенням гемодинамічних параметрів при застосуванні антикоагулянтів (*I, B*) (Martí et al., 2015). Реперфузійна терапія, здебільшого системний тромболізис, є методом вибору в осіб із ТЕЛА високого ризику. Альтернативою може бути хірургічна емболектомія або черезшкірне катетерне втручання в осіб із протипоказанням до зазначеної вище процедури (*IIa, C*). Хворим на ТЕЛА із низьким чи середнім ризиком не варто призначати рутинне використання системного тромболізису (*III, B*) (Meyer et al., 2014). Співвідношення ризику та користі хірургічної емболектомії або катетерних процедур при ТЕЛА низького чи середнього ризику ще не встановлено.

Алгоритм терапевтичного підходу з огляду на ризик гострої ТЕЛА показаний на рисунку 1. Після реперфузійної терапії та стабілізації гемодинаміки пацієнтів із ТЕЛА високого ризику можна переводити з парентерального на пероральне антикоагулянтне лікування. Необхідно дотримуватися вимог щодо вищої початкової дози апіксабану чи ривароксабану (протягом 1 та 3 тижнів після встановлення діагнозу ТЕЛА відповідно) або мінімального загального періоду (п'ять днів) антикоагулянтної терапії гепарином до переходу на дабігатран чи едоксабан.

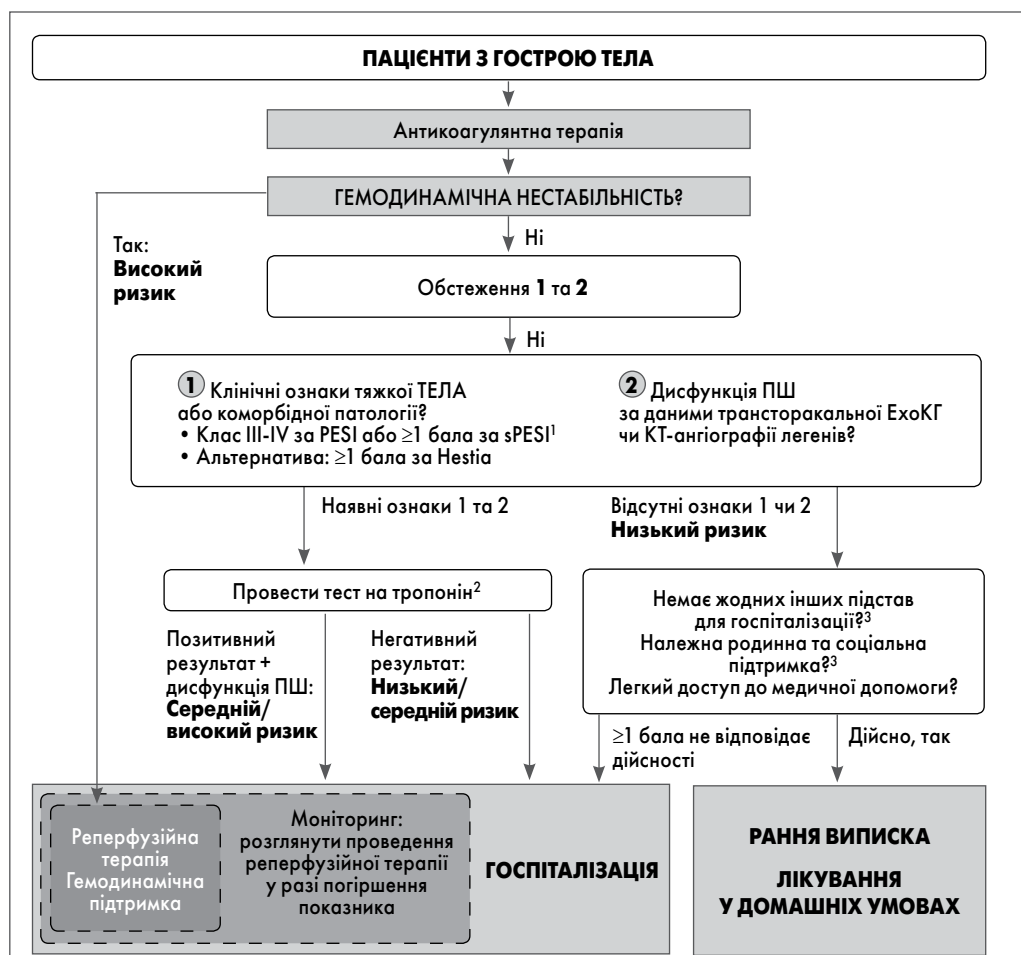


Рис. 1. Алгоритм стратегії лікування пацієнтів із гострою ТЕЛА з огляду на ризик

Примітки: ¹ Рак, серцева недостатність та хронічні захворювання легенів включені до критеріїв PESI та sPESI; ² тест на серцевий тропонін, можливо, вже був виконаний під час початкового діагностичного обстеження; ³ включно за критеріями Hestia.

Необхідно розглянути створення мультидисциплінарної команди та програми з контролю ТЕЛА високого та, в окремих випадках, середнього ризику залежно від медичних ресурсів та клінічного досвіду, наявних у кожній лікарні (Па, С).

Рекомендації стосовно лікування осіб із ТЕЛА низького ризику. При прийнятті рішення щодо раннього виписки та продовження лікування у домашніх умовах пацієнтів із ТЕЛА низького ризику необхідно провести ретельне діагностичне обстеження (Aujesky et al., 2011; Agterof et al., 2010; Zondag et al., 2011; Barco et al., 2020). При цьому варто враховувати наступні критерії:

- наявний низький ризик ранньої смерті, пов'язаної з ТЕЛА, або серйозних ускладнень;
- відсутнє тяжке коморбідне захворювання або обтяжливі обставини, що можуть призвести до госпіталізації;
- буде забезпечено належну амбулаторну допомогу й антикоагулянтне лікування з огляду на дотримання пацієнтом режиму терапії та доступні клінічні можливості в межах системи охорони здоров'я.

У домашніх умовах корисним є застосування критеріїв виключення Hestia, що передбачають простий збір даних біля ліжка хворого. Вони включають аспекти тяжкості ТЕЛА, коморбідності та можливості домашнього лікування. Індекси тяжкості PESI та sPESI шляхом фіксування клінічних параметрів щодо виразності ТЕЛА та супутніх станів дозволяють оцінити загальну 30-денну смертність.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із ТЕЛА середнього ризику. У більшості випадків гострої ТЕЛА без гемодинамічного компромісу оптимальним вибором є парентеральна або пероральна антикоагулянтна терапія (без реперфузії). Як показано на рисунку 1, нормотензивні пацієнти, що мають принаймні один показник підвищеного ризику, пов'язаного з ТЕЛА, обтяжливий стан або супутню хворобу, повинні бути госпіталізовані. Цю групу хворих із ознаками дисфункції ПШ на ЕхоКГ або КТ-ангіографії легень, що супроводжуються позитивним тестом на тропонін, слід контролювати протягом перших годин чи днів через ризик ранньої гемодинамічної декомпенсації та порушення кровообігу (Meyer et al., 2014).

Звичайна реперфузійна терапія, зокрема системний тромболіз із повною дозою, не рекомендована, оскільки ризик виникнення небезпечних для життя ускладнень кровотечі є надто високим при зіставленні з очікуваною користю від лікування (Righini et al., 2009). Пацієнтам з ознаками гемодинамічної нестабільності необхідно призначити тромболітичну терапію чи, як альтернативу, – хірургічну емболектомію або черезшкірне катетерне втручання. Можливою доцільною тактикою для осіб із ТЕЛА середнього та високого ризику є продовження антикоагулянтної терапії НМГ протягом перших 2-3 днів для стабілізування стану перед переведенням на пероральні антикоагулянти.

Рекомендації щодо терапії хворих на ТЕЛА високого ризику. У пацієнтів із ТЕЛА групи високого ризику рекомендовано негайно починати антикоагулянтну терапію НФГ, зокрема болюсну ін'єкцію з коригуванням за вагою (*I, C*). Також доцільно проводити системну тромболітичну терапію (*I, B*) (Marti et al., 2015). Хворим на ТЕЛА групи високого ризику слід призначати хірургічну легеневу емболектомію (*I, C*) або черезшкірне катетерне втручання (*IIa, C*), яким тромболіз протипоказаний чи виявився неефективним (Meneveau et al., 2006). Крім того, у даній популяції пацієнтів варто розглянути застосування норадреналіну та/або добутаміну (*IIa, C*). Використання екстракомпоральної мембранної оксигенації можливе у поєднанні з хірургічною емболектомією або черезшкірним катетерним втручанням в осіб із ТЕЛА та рефрактерною серцевою недостатністю або зупинкою серця (*IIb, C*).

Встановлення кава-фільтрів

Встановлення кава-фільтра у просвіт нижньої порожнистої вени слід розглянути у пацієнтів із гострою ТЕЛА та абсолютними протипоказаннями до антикоагулянтної терапії (*IIa, C*). Також застосування даних пристроїв може бути доцільним у разі розвитку рецидиву ТЕЛА незважаючи на антикоагулянтне лікування (*IIa, C*). Рутинне використання кава-фільтрів не рекомендоване (*III, A*) (Mismetti et al., 2015; PREPIC Study Group, 2005; Decousus et al., 1998).

ТРИВАЛЕ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ

Метою тривалої (рутинної) антикоагулянтної терапії є завершення лікування гострого епізоду ТЕЛА та профілактика рецидиву ВТЕ. Частота рецидивів ВТЕ не залежить від клінічного прояву першої події. Однак у хворих на ТЕЛА ВТЕ частіше рецидивує як ТЕЛА, тоді як у тих, хто мав ТГВ, – знов як ТГВ (Murin et al., 2002). Частота летальних наслідків рецидивувальної ВТЕ у пацієнтів із наявним раніше ТЕЛА вдвічі перевищує випадки повторної ВТЕ після ТГВ (Carrier et al., 2010; Douketis et al., 2007).

Продовження антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ТЕЛА без онкозахворювань

Для всіх пацієнтів із ТЕЛА рекомендовано проводити антикоагулянтну терапію протягом ≥ 3 місяців (*I, A*) (Boutitie et al., 2011). Припинити приймання пероральних антикоагулянтів через три місяці доцільно хворим із першим епізодом ТЕЛА/ВТЕ, яка є вторинною щодо основного тимчасового/зворотного фактора ризику (*I, B*) (Agnelli et al., 2003; Baglin et al., 2003; Iorio et al., 2010). Особам із рецидивувальною ВТЕ (принаймні одним попереднім епізодом ТЕЛА чи ТГВ), що не пов'язана з основним тимчасовим/зворотним фактором ризику, слід продовжувати антикоагулянтну терапію на невизначений термін, але > 3 місяців (*I, B*) (Schulman et al., 1997). Пацієнтам із синдромом антифосфоліпідних антитіл рекомендоване пероральне застосування антикоагулянтів та АВК протягом невизначеного періоду (*I, B*) (Schulman et al., 1998). У хворих із першим епізодом ТЕЛА за відсутності встановленого фактора ризику необхідно розглянути довгострокову пероральну антикоагулянтну терапію невизначеної тривалості (*IIa, A*) (Couturaud et al., 2015; Agnelli et al., 2003; Boutitie et al., 2011; Bauersachs et al., 2010; Weitz et al., 2017; Agnelli et al., 2013).

У пацієнтів із першим епізодом ТЕЛА, що пов'язана зі стійким фактором ризику, відмінним від синдрому антифосфоліпідних антитіл, доречним може виявитися довгострокове використання пероральних антикоагулянтів невизначеної тривалості (*IIa, C*) (Couturaud et al., 2015; Weitz et al., 2017; Agnelli et al., 2003). Крім того, таке лікування, ймовірно, буде доцільним в осіб із першим епізодом ТЕЛА, що асоційована з незначним тимчасовим або зворотним фактором ризику (*IIa, C*) (Couturaud et al., 2015; Weitz et al., 2017). Варто зауважити, що у пацієнтів необхідно оцінити ризик кровотечі для виявлення та лікування модифікованих факторів ризику, що може вплинути на прийняття рішення щодо тривалості та режиму/дозування антикоагулянтів.

У разі продовження пероральної антикоагулянтної терапії після епізоду ТЕЛА у пацієнта без онкозахворювання, через шість місяців слід розглянути зниження дози апіксабану (2,5 мг двічі на день) або ривароксабану (10 мг/добу) (*IIa, A*) (Weitz et al., 2017; Agnelli et al., 2013). Якщо для тривалого антикоагулянтного лікування обрано дабігатран чи едоксабан, доза має лишатися незмінною, оскільки терапевтичні схеми при зменшеній дозі у спеціальних розширених випробуваннях не вивчали.

У пацієнтів, які відмовляються приймати або не переносять пероральні антикоагулянти, в межах тривалого профілактичного лікування ВТЕ можна розглянути застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або сулодексиду (*IIb, B*) (Brighton et al., 2012; Becattini et al., 2012; Andreozzi et al., 2015). У хворих, які продовжують приймати антикоагулянти, рекомендовано проводити регулярну оцінку толерантності та прихильності до терапії, функції печінки та нирок (особливо у тих, хто отримує НОАК), ризику кровотечі тощо (*I, C*) (Andreozzi et al., 2018).

Продовження антикоагулянтної терапії після ТЕЛА у пацієнтів з онкопатологією

У хворих на рак після епізоду ТЕЛА слід розглянути застосування НМГ підшкірно з урахуванням ваги протягом перших шести місяців (*IIa, A*) (Lee et al., 2015; Deitcher et al., 2006; Lee et al., 2003; Meyer et al., 2002). Едоксабан (*IIa, B*) та ривароксабан (*IIa, C*) потрібно розглянути як альтернативу підшкірному введенню НМГ з корегуванням за вагою в осіб без раку шлунково-кишкового тракту (Raskob et al., 2018; Young et al., 2018). У пацієнтів із ТЕЛА та онкологічним захворюванням доречною може стати довгострокова антикоагулянтна терапія (після перших шести місяців) невизначеної тривалості, або ж поки рак не буде вилікований (*IIa, B*) (Napolitano et al., 2014). У хворих на онкопатологію рекомендовано розглянути лікування несистемної ТЕЛА, що є зіставним із такою симптомної ТЕЛА, якщо вона уражає сегментарні або більш проксимальні гілки, кілька підсегментарних судин або підтверджено односудинний ТГВ у підсегментарній частині (*IIa, B*) (den Exter et al., 2011; Dentali et al., 2010).

ЛІКУВАННЯ ТЕЛА У ВАГІТНИХ

Діагностика. У разі підозри на розвиток ТЕЛА під час вагітності або в післяпологовий період рекомендовано виконати діагностичну оцінку за допомогою валідованих методів (*I, B*) (Righini et al., 2018; van der Pol et al., 2019). Для виключення ТЕЛА у цій популяції хворих слід враховувати показники вимірювання D-димеру та критерії клінічного прогнозування (*IIa, B*) (Righini et al., 2018; van der Pol et al., 2019). У вагітних пацієнток при підозрюваній ТЕЛА (особливо за наявності симптомів ТГВ) потрібно розглянути можливість проведення КУСТ для уникнення зайвого опромінення (*IIa, B*) (Righini et al., 2018). Перфузійну скintiграфію або КТ-ангіографію легень (за низької дози радіації) можна застосовувати для виключення підозрюваної ТЕЛА (*IIa, C*) (Sheen et al., 2018; van Mens et al., 2017).

Лікування. У більшості жінок із ТЕЛА без гемодинамічної нестабільності на ранніх термінах вагітності рекомендовано призначити терапію НМГ у фіксованій дозі з урахуванням ваги (*I, B*) (Romualdi et al., 2013; Greer, Nelson-Piercy, 2005). У вагітних із ТЕЛА високого ризику слід розглянути проведення тромболізу або хірургічної емболектомії (*IIa, C*) (Martillotti et al., 2017).

Введення спинальної або епідуральної голки не рекомендоване, якщо не минуло ≥ 24 год із моменту використання останньої дози НМГ (*III, C*). Не варто застосовувати НМГ протягом 4 год після видалення епідурального катетера (*III, C*). Не слід призначати НОАК під час вагітності або годування грудьми (*III, C*). Амніотичну емболію доцільно розглянути у вагітної або жінки після пологів із зупинкою серця нез'ясованої природи, стійкою гіпотензією або дихальною недостатністю, особливо якщо вона супроводжується дисемінованою внутрішньосудинною коагуляцією (*IIa, C*) (Fitzpatrick et al., 2016; Fong et al., 2015; McDonnell et al., 2015).

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ ПІСЛЯ ГОСТРОЇ ТЕЛА

У пацієнтів, що перенесли гострий ТЕЛА, рекомендовано проводити регулярну клінічну оцінку через 3-6 місяців після епізоду (*I, B*) (Konstantinides et al., 2017; Weitz et al., 2017; Agnelli et al., 2013; Albaghdadi et al., 2018). При цьому лікар має відстежувати симптоми, що можуть свідчити про розвиток рецидивів, кровотеч, злоякісних новоутворень або постійні/нові обмеження фізичної активності, а також прийняти рішення щодо продовження антикоагулянтної терапії. Для забезпечення оптимального переходу від стаціонарної допомоги до піклування в домашніх умовах слід застосовувати інтегровану модель догляду за пацієнтами після ТЕЛА із залученням клініцистів, медичних сестер відповідної кваліфікації та лікарів первинної ланки (*I, C*).

Симптоматичних пацієнтів із невідповідними дефектами перфузії, що зберігаються при проведенні V/Q-сканування через три місяці після гострої ТЕЛА, потрібно направити до спеціалізованого медичного центру, беручи до уваги результати ЕхоКГ, вимірювання рівня натрійуретичного пептиду та/або кардіопульмонального навантажувального тесту (КНТ) (*I, C*) (Kim et al., 2013). В осіб зі стійким/новим випадком диспное та/або обмеженням фізичної активності після ТЕЛА, а також у безсимптомних пацієнтів із факторами ризику хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ) слід розглянути проведення подальшого діагностичного обстеження (*IIa, C*) (Perpe-Zaba et al., 2011; Lang et al., 2013; Bonderman et al., 2009; Barco et al., 2018).

Стратегія ведення пацієнтів та діагностичне обстеження щодо довгострокових наслідків ТЕЛА схематично представлені на рисунку 2. Важливо визначити оптимальний підхід щодо подальшого спостереження за хворими з використанням спектра діагностичних процедур, які можуть бути корисними для осіб зі збереженими симптомами та функціональними порушеннями після гострої ТЕЛА. Навіть за відсутності стійких симптомів або обмеження функціональної активності ризик розвитку ХТЕЛГ у таких пацієнтів може бути досить високим. Тож для виявлення та вивчення даної популяції хворих необхідне проведення подальших проспективних когортних досліджень.

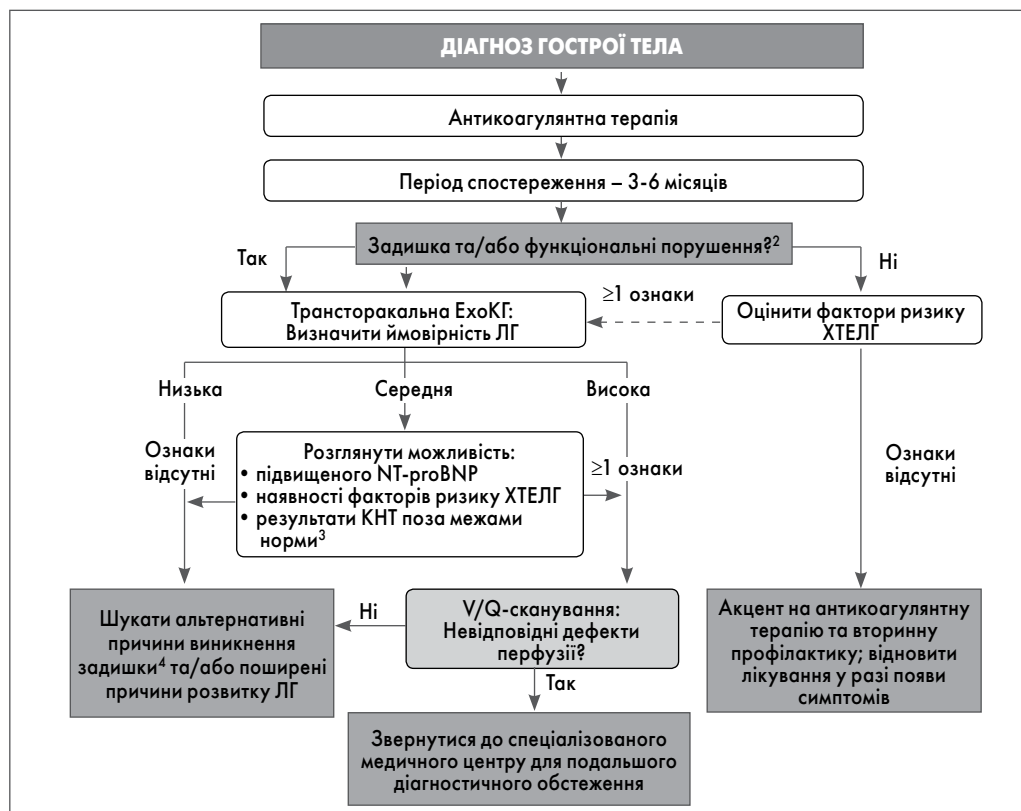


Рис. 2. Стратегія подальшого ведення пацієнтів та діагностичне обстеження щодо довгострокових наслідків ТЕЛА

Примітки: ¹ Слід оцінити стійкість (чи новий випадок) і тяжкість задишки або функціональні порушення, а також перевірити можливі ознаки рецидиву ВТЕ, раку чи ускладнення кровотечі внаслідок антикоагулянтної терапії; ² стандартизовану оцінку задишки можна виконати за допомогою шкали Ради з медичних досліджень, функціонального класу – за критеріями BOO3 (Guerin et al., 2014; Galie et al., 2016); ³ результати поза межами норми включають, зокрема, зменшення максимальної аеробної здатності (пікове споживання кисню), підвищення вентиляційного еквівалента для вуглекислого газу та зниження парціального тиску діоксиду вуглецю у видихуваному повітрі наприкінці видиху; ⁴ необхідно розглянути можливість проведення КНТ при діагностичному обстеженні.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.academic.oup.com

Лікування пацієнтів із відкритим овальним вікном та профілактика вторинних інсультів

Відкрите овальне вікно (ВОВ) характеризується високою поширеністю та виявляється приблизно у 25% дорослої популяції. Терапія пацієнтів із ВОВ та профілактика вторинних інсультів лишаються нагальними питаннями у сучасній медицині. Представляємо до вашої уваги короткий огляд практичних рекомендацій Американської академії неврології (AAN, 2020), що покликані допомогти клініцистам у веденні даних груп хворих.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 1

Обґрунтування

Ішемічний інсульт може бути викликаний різноманітними гетерогенними механізмами. Оптимальна профілактика вторинного інсульту полягає у фокусуванні на етіології попередньої події (Kernan et al., 2014; Chaturvedi et al., 2005). Належне ретельне обстеження залежить від конкретного пацієнта, а також чи було виявлено переконливі етіологічні чинники інсульту.

В усіх рандомізованих дослідженнях за участю популяції пацієнтів, яким виконували процедуру закриття ВОВ, обов'язковою умовою було проведення попереднього досконального обстеження, зокрема комп'ютерно-томографічної (КТА) або магнітно-резонансної ангіографії (МРА) судин голови та шиї у всіх учасників та діагностики гіперкоагуляції у більшості випадків, аби виключити інші механізми розвитку захворювання. Крім того, в усіх випробуваннях виконували трансезофагеальну ехокардіографію (ТЕЕ) для визначення характеристик ВОВ та підтвердження етіології первинного інсульту.

Продовжують накопичуватися дані з приводу того, що фібриляція передсердь (ФП) невідомого походження становить значну частку випадків криптогенного інсульту (Sanna et al., 2014). У жодному випробуванні за участю пацієнтів із виконанням закриття ВОВ не було умови проведення тривалого моніторингу перед включенням, враховуючи, що дослідження були ініційовані до того, як контроль ФП став рутинним. Хоча важливо зазначити, що частота ФП значною мірою корелює з віком та є малоймовірною у пацієнтів до 50 років. Інші фактори ризику та біомаркери, що корелюють із ФП і можуть посилити підозру клініциста щодо її наявності, включають системну артеріальну гіпертензію (АГ), ожиріння, апное уві сні, збільшення лівого передсердя, гіпертиреоз, цукровий діабет (ЦД), зловживання алкоголем, куріння, зростання рівня сироваткового N-кінцевого поліпептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP), часті передчасні скорочення передсердь та підвищення дисперсії зубця Р на електрокардіограмі (ЕКГ) (Thijs, 2017; January et al., 2014).

Показано, що транскраніальна доплерографія (ТКДГ) має схожі чутливість та специфічність до ТЕЕ при оцінці функціонування шунтування справа наліво. Хоча ТКДГ не виключає інших кардіоемболічних джерел, які спостерігаються на ТЕЕ, і не може оцінити морфологію ВОВ, зокрема анатомічний розмір, розташування та довжину тунелю (Katsanos et al., 2016). У багатьох дослідженнях було виявлено зв'язок між ВОВ та іншими криптогенними інсультами зі зростанням частоти ВОВ у молодших пацієнтів, що перенесли інсульт, та тих, у кого відсутні основні фактори серцево-судинного ризику, як-то АГ, гіперхолестеринемія та ЦД (Overell et al., 2000; Handke et al., 2007; Kent et al., 2013).

Ризик рецидиву інсульту в осіб із BOB та без іншої виявленої етіології низький, приблизно 1% на рік, а лікування є медикаментозним. Цей показник зазвичай менший, ніж імовірність інсульту, спричинена альтернативними механізмами розвитку інсульту (Amarenco et al., 2016). Таким чином, якщо буде виявлений інший переконливий механізм виникнення інсульту із вищим ризиком, BOB, імовірно, вважатиметься так званим феноменом «невинного спостерігача».

Рівні рекомендацій

У пацієнтів, яким може бути рекомендоване закриття BOB, клініцисти мають забезпечити проведення належного ретельного обстеження, щоб виключити альтернативні механізми інсульту; такі заходи здійснювалися у всіх дослідженнях щодо закриття BOB із позитивними результатами (*рівень В*). Окрім того, у цій групі хворих потрібно провести томографію мозку для підтвердження розміру та локалізації вогнища інсульту, а також визначення, чи є він емболічним, чи лакунарним (переважно із залученням глибокої перфорантної вени діаметром <1,5 см) (*рівень В*). На додачу, в кандидатів для проведення закриття BOB слід виконати васкулярну візуалізацію (МРА чи КТА) шийних та внутрішньочерепних судин для виявлення дисекції судин, васкулопатії та атеросклерозу (*рівень В*). Також у таких хворих важливо виконати базову ЕКГ з метою визначення наявності/відсутності ФП (*рівень А*).

В окремій групі пацієнтів із ризиком розвитку ФП, в яких може знадобитися проведення процедури закриття BOB, слід виконувати безперервний моніторинг серця принаймні 28 днів (*рівень В*). Фактори ризику ФП включають вік ≥ 50 років, АГ, ожиріння, апное уві сні, збільшення лівого передсердя, підвищення рівня NT-proBNP, дисперсії зубця Р, часті передчасні скорочення передсердь.

У нещодавно опублікованих рекомендаціях Американської асоціації серця (АНА), Американського коледжу кардіологів (ACC) та Товариства ритму серця (HRS) вказано на доцільність проведення пролонгованого ЕКГ-моніторингу після перенесеного криптогенного інсульту в пацієнтів віком від 40 років. Хоча необхідні додаткові дослідження для визначення діагностичної значущості методу в молодих пацієнтів та осіб із BOB (January et al., 2019).

У кандидатів для здійснення процедури закриття BOB клініцисти мають виконати трансторакальну ехокардіографію (ТТЕ) з метою виявлення кардіоемболічних джерел та згодом провести ТЕЕ, якщо при першому обстеженні не вдалося встановити механізму розвитку інсульту високого ризику. В межах досліджень для оцінки шунтування справа наліво та визначення його об'єму потрібно використовувати міхурцеве контрастування з/без маневру Вальсальви (*рівень В*).

На додачу, в даній групі хворих необхідно виконати діагностику гіперкоагуляції (*рівень В*). Отримані результати свідчатимуть про ймовірний механізм розвитку інсульту високого ризику, що може вплинути на зміни в лікуванні, наприклад, необхідність проведення позитивної антикоагулянтної терапії (до прикладу, за середнього або високого титру антифосфоліпідних антитіл у пацієнтів молодшого віку після криптогенного інсульту) (Tektonidou et al., 2019).

У кандидатів для закриття BOB можна здійснювати ТКДГ з ефектом контрастування за використання фізіологічного розчину як скринінгової оцінки шунтування справа наліво. Проте необхідність у проведенні ТТЕ та ТЕЕ лишається для виключення альтернативних механізмів розвитку кардіоемболії (*рівень С*). Перед процедурою закриття BOB пацієнта має обстежити лікар, що спеціалізується на веденні осіб після інсульту, щоб переконатися, що BOB є найбільш імовірним механізмом розвитку інсульту (*рівень В*). Якщо встановлено альтернативний механізм інсульту з вищим ризиком, клініцист не повинен рекомендувати обов'язкове виконання закриття BOB (*рівень В*).

На додаток, перш ніж виконати закриття BOB, пацієнт повинен пройти обстеження для оцінки величини шунтування та анатомічних особливостей BOB. Лікар має визначити, чи є проведення закриття BOB можливим, чи існують інші фактори, які можуть вплинути на ступінь ризику процедури, та розглянути подальше лікування (*рівень B*).

Пацієнтам із виявленим після інсульту BOB, у разі відсутності інсульту іншої етіології внаслідок ретельного обстеження, слід повідомити, що BOB є поширеним явищем. Воно зустрічається приблизно в 1 з 4 дорослих у загальній популяції. Крім того, важко чітко визначити, чи був інсульт спричинений BOB. Також важливо поінформувати хворих, що закриття BOB, імовірно, знижує ризик розвитку повторного інсульту в окремій групі пацієнтів (*рівень B*).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 2

Обґрунтування

У пацієнтів віком до 60 років із BOB, в яких інша етіологія інсульту шляхом ретельного діагностичного обстеження не підтвердилася, транскатетерне закриття BOB, імовірно, знижує ризик повторних подій: різниця в сумарній частоті становить -0,67% за рік, 95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,39 до -0,94% ($I^2=0$). При цьому лікування потребують 29 хворих для уникнення одного інсульту впродовж п'яти років.

Проведення закриття BOB корелює з незначним ризиком розвитку асоційованих із процедурою ускладнень (кумулятивний ризик – 3,9%; 95% ДІ 2,3-5,7%) та не пов'язаної з нею ФП (різниця в сумарній частоті – 0,33% за рік; 95% ДІ 0,04-0,65%). Хоча є дані, що більшість таких подій самостійно минають та мають невизначені довгострокові клінічні наслідки, враховуючи нижчу частоту розвитку інсульту в пацієнтів після виконання закриття BOB.

Аналіз різних підгруп хворих показав, що загальна користь від процедури закриття BOB, продемонстрована у випробуваннях, може не поширюватися на пацієнтів з невеликими шунтами та малими інсультами у глибоких структурах мозку. Варто зауважити, що деякі невеликі інсульти у глибоких структурах мозку можуть бути викликані емболією, найчастіше у молодих пацієнтів без поширених факторів судинного ризику.

Аналіз різних підгруп хворих не виявив зв'язку між перевагами закриття BOB та наявністю/відсутністю аневризми міжпередсердної перегородки. Лише у деяких дослідженнях повідомлялося про потребу у встановленні більшого шунта та вищий ризик рецидиву інсульту за її наявності (Snijder et al., 2016; Mas et al., 2001). Окрім того, метааналіз не показав різниці в ефективності процедури закриття BOB у пацієнтів віком 45-60 та <45 років. Також є дані про те, що BOB може мати значення при розвитку криптогенних інсультів у хворих після 60 років, а у випробування DEFENSE-PFO були включені особи, старші за 60 років (Handke et al., 2007; Lee et al., 2018; Mazzucco et al., 2018).

Рівні рекомендацій

У пацієнтів віком до 60 років із BOB та емболічним інсультом за відсутності іншого механізму його розвитку клініцисти можуть рекомендувати закриття BOB після обговорення можливих переваг (зниження імовірності рецидиву інсульту) й ризиків (процедурні ускладнення та ФП) (*рівень C*). Хворим варто повідомити, що при встановленні великого шунта, ймовірно, процедура демонструватиме клінічні переваги. І навпаки, можливість позитивного ефекту в пацієнтів із невеликим шунтом або одиничним малим інсультом у глибоких структурах мозку без емболії є нижчою. Також невідомо, чи впливає аневризма міжпередсердної перегородки за відсутності великого шунта на ймовірність отримати користь від закриття BOB (*рівень C*).

Закриття ВОВ може бути рекомендоване іншим популяціям пацієнтів, наприклад особам віком 60-65 років з обмеженою кількістю основних судинних факторів ризику (як-то АГ, ЦД, гіперліпідемія чи куріння). При цьому мають бути відсутні інші механізми виникнення інсульту після ретельного обстеження, включно із тривалим моніторингом ФП (*рівень С*). Окрім того, закриття ВОВ можна рекомендувати пацієнтам молодшого віку (<30 років) після одичного малого інсульту в глибоких структурах мозку (<1,5 см), великим шунтом та відсутністю будь-яких судинних факторів ризику, які могли б призвести до розвитку хвороби малих судин, як-от АГ, ЦД або гіперліпідемія (*рівень С*).

При розгляді питання щодо проведення закриття ВОВ клініцист та пацієнт повинні прийняти спільне рішення, враховуючи те, чи відповідають характеристики хворого тим, що мали місце в учасників дослідження закриття ВОВ із позитивними результатами. Також потрібно зважати на побажання та занепокоєння пацієнтів із приводу ризику рецидиву інсульту та розвитку несприятливих явищ (*рівень В*).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 3

Обґрунтування

Усім пацієнтам із раніше перенесеним інсультом слід призначити антитромботичну терапію на невизначений термін, якщо немає протипоказань, пов'язаних із ризиком кровотеч, незалежно від наявності/закритого ВОВ (Kernan et al., 2014). Однак на сьогодні немає чітко визначеного антитромботичного лікування пацієнтів після інсульту, спричиненого ВОВ. У проведених рандомізованих дослідженнях, присвячених порівнянню антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії, не було показано, що якась стратегія лікування виявилася кращою (відносний ризик – 0,73; 95% ДІ 0,45-1,17). Однак висновки, що закриття ВОВ знижує ризик повторного інсульту, вказують на те, що парадоксальна емболізація є механізмом розвитку значної частки повторних інсультів.

Окрім того, існують переконливі докази, що антикоагулянтна терапія є ефективнішою за антитромбоцитарну при венозній тромбоемболії (Castellucci et al., 2002; Weitz et al., 2017). Користь від проведення закриття ВОВ у пацієнтів, які отримують антикоагулянтне лікування, не визначено.

Рівні рекомендацій

Пацієнтам, які вирішили застосовувати лише медикаментозну терапію без проведення закриття ВОВ, клініцисти можуть рекомендувати антиагреганти, як-то ацетилсаліцилова кислота, або антикоагулянти (з використанням антагоніста вітаміну К, прямого інгібітора тромбіну або інгібітора Ха-фактора) (*рівень С*).

Хворим, які вважалися б хорошими кандидатами для проведення процедури закриття ВОВ, але потребують тривалої антикоагулянтної терапії через підозрювану або підтверджену гіперкоагуляцію (визначена тромбофілія, неспровоковані тромбоз глибоких вен чи тромбоемболія легеневої артерії), потрібно повідомити, що ефективність закриття ВОВ додатково до застосування антиагрегантів не є підтвердженою або спростованою (*рівень В*).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.aan.com

ЗВІЛЬНИСЬ ВІД КАПКАНА БОЛЮ*

- ✓ **Ефективна**
терапія подагри
- ✓ **Пригнічення**
утворення
сечової кислоти
- ✓ **Європейська** якість,
українська ціна**



ЕФСТАТ, Р.П. UA/17530/01/01; UA/17530/01/02

Склад: діюча речовина: febuxostat; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Фебуксостат. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Для дозування 80 мг та 120 мг. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. Для дозування 120 мг. Лікування та профілактика гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних зловиясних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП). Лікарський засіб показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від вживання їди. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози фебуксостату до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри становить не менше 6 місяців. Синдром лізису пухлини (СЛП). Рекомендована доза становить 120 мг 1 раз на добу. Застосовують перорально, незалежно від вживання їди. Застосування Ефстату слід розпочинати за два дні до початку цитотоксичної терапії і продовжувати щонайменше 7 днів, однак прийом лікарського засобу можна продовжити до 9 днів відповідно до тривалості хіміотерапії та клінічної оцінки. **Спосіб застосування.** Застосовують перорально незалежно від прийому їди. Діти. Застосування фебуксостату пацієнтам віком до 18 років не показано через відсутність досвіду його застосування в педіатрії. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, які застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції були у більшості випадків, легкого та середнього ступеня тяжкості. Під час постмаркетингового нагляду були повідомлення про рідкісні випадки серйозних реакцій гіперчутливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері; по 2 блистери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Заваник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Виробник.** Дженефарм С.А. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 18 км Мерезонів Аве, Палліні Attiki, 15351, Греція.

* Даний вираз є рекламним слоганом та не свідчить про гарантований ефект від застосування лікарського засобу.

** Лікарський засіб виробляється на виробничій площадці у ЄС.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

Застосування уратознижувальної терапії у пацієнтів із подагрою

Подагра — найпоширеніша форма запального артриту, викликана утворенням кристалів моноурату натрію під час тривалої гіперурикемії. Це захворювання супроводжується повторюваними болісними нападами артриту і за відсутності терапії може призвести до розвитку тофусів та деструктивної артропатії. Подагра нерідко асоційована з супутніми захворюваннями серцево-судинної (СС) системи, нирок, метаболічними порушеннями, що погіршує прогноз хворих. Метою довготривалого лікування є запобігання загостренням та ускладненням патології шляхом розчинення патогенних уратів. Робоча група T. Pascart et al. Французького товариства ревматологів (SFR) розробила рекомендації щодо застосування уратознижувальної терапії (УЗТ) у пацієнтів із подагрою на допомогу клініцистам для призначення оптимального лікування. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього документа, опублікованого у виданні Joint Bone Spine (2020; 87: 395-404).

Останніми роками під егідою низки міжнародних ревматологічних товариств, серед яких Американська колегія ревматологів (ACR), Європейська антиревматична ліга (EULAR) та Британське товариство ревматологів (BSR), вийшли настанови щодо лікування осіб із подагрою. Однак вони мають певні розбіжності через брак загальних неспростовних доказів (Khanna et al., 2012; Richette et al., 2017; Hui et al., 2018). Метою робочої групи T. Pascart et al. (2020) було узагальнити та надати у доступній формі рекомендації з УЗТ при подагрі на основі оновлених даних.

Для роботи над рекомендаціями були залучені 15 осіб: дев'ятеро ревматологів, троє лікарів загальної практики, нефролог, кардіолог та пацієнт. Автори виконали систематичний огляд літератури у базі даних MedLine (через PubMed), що охоплював період між січнем 2016 та квітнем 2019 рр. Увагу було приділено всім аспектам, пов'язаним із довгостроковим лікуванням подагри, з акцентом на ефективності й переносимості доступних методів УЗТ та асоційованих із ними ренальних і СС-подіях за результатами переважно рандомізованих контрольованих або великих обсерваційних досліджень. Якість даних аналізували за допомогою системи оцінки доказовості та сили клінічних даних (GRADE).

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

Інформування та освіта пацієнтів мають важливе значення для успіху довгострокового лікування подагри (*рівень доказовості 1b, клас рекомендації A*) (Doherty et al., 2018). Хворих слід активно залучати до терапевтичного процесу, особливо під час перших візитів (Rees et al., 2013). Вони повинні знати, що загострення хвороби стається через хронічне відкладення уратів, і метою лікування є постійне зниження їхнього рівня у сироватці крові для повного розчинення, усунення клінічних симптомів та запобігання ускладненням подагри (*рівень доказовості 2a, 4, клас рекомендації B-D*) (Bursill et al., 2018). Як відомо, солі сечової кислоти (СК) у високій концентрації викликають спалахи подагри шляхом активації запального процесу, накопичуються в суглобах і спричиняють подагричну ерозію кісток (Martinon et al., 2006). Позбавлення кристалів солей СК приводить до зникнення приступів подагри, тофусів та запобігання розвитку або зменшення уратної артропатії (Bardin, 2015).

Пацієнтові варто донести інформацію про (рівень доказовості 2a/2c, клас рекомендації B):

- важливість досягнення цільового рівня уратів у сироватці крові для розчинення кристалів солей СК;
- важливість тривалого дотримання режиму УЗТ;
- потенційний ризик спалаху подагри при УЗТ;
- імовірність розвитку метаболічних, ниркових та СС-подій, пов'язаних із подагрою;
- необхідність адаптації щоденних звичок до лікувального процесу (уникати вживання алкоголю та підсолоджених напоїв, підтримувати регулярну фізичну активність і нормальну вагу).

Інформування хворих про особливості захворювання та терапевтичні аспекти відіграє центральну роль в успішному лікуванні подагри та є нелегким завданням для клініцистів у щоденній практиці (Abhishek et al., 2017). Розчинення кристалів моноурату натрію – повільний процес, який потребує тривалого приймання гіпоурикемічних препаратів (Dalbeth et al., 2019; Ellmann et al., 2019).

Застосування УЗТ корелює з можливим підвищенням ризику спалаху подагри (Schumacher et al., 2008). Обізнаність хворих про цей тимчасовий ризик допомагає запобігти самостійному перериванню лікування при загостренні хвороби, адже належний комплаєнс також є важливою складовою успішної терапії (Yin et al., 2018; Scheepers et al., 2018). На додаток, пацієнти мають розуміти, що подагра інколи супроводжується коморбідними захворюваннями, які можуть впливати на їхню якість життя та асоціюватися зі смертністю (Bardin et al., 2017; Rai et al., 2018; Serlachius et al., 2017; Kuo et al., 2016). Тож модифікація способу життя має неабияке значення для ефективного лікування подагри (Choi, Curhan, 2008; Juraschek et al., 2018).

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Постійна УЗТ показана в міру встановлення діагнозу подагри (рівень доказовості 4, клас рекомендації D)

Перед призначенням будь-якого препарату потрібно ретельно оцінити співвідношення користі/ризiku від лікування. УЗТ пов'язана з можливими побічними явищами, тому спершу слід проаналізувати такі індивідуальні чинники пацієнта, як молодий вік, кількість тофусів, наявність сечокам'яної хвороби, хронічної хвороби нирок (ХХН), серцево-судинних захворювань (ССЗ) тощо (Khanna et al., 2012; Richette et al., 2017; Hui et al., 2018). Крім того, варто враховувати той факт, що подагра є потенційним незалежним фактором ризику передчасної смерті, а ССЗ, хвороби нирок й асоційовані з ними фактори ризику є вік-залежними, що ускладнює лікування подагри у літніх осіб (Bardin et al., 2017; Perez-Ruiz et al., 2019; Pagidipati et al., 2018).

Також слід зазначити, що при відстроченні УЗТ кристалічні відкладення збільшуються, тому систематичне застосування УЗТ одразу ж після встановлення діагнозу може запобігти хронічному загостренню хвороби. Спалахи подагри зазвичай супроводжуються нестерпним болем, тому важливо позбутися ризику рецидивів якомога раніше. На противагу, немає чітких доказів того, що лікування безсимптомної гіперурикемії надає клінічні переваги, тоді як ризик побічних ефектів лишається. Тому діагноз подагри та показання для призначення УЗТ мають бути чіткими.

Цільовий рівень уратів у сироватці крові становить <360 мкмоль/л (60 мг/л), але за можливості – нижче за 300 мкмоль/л (50 мг/л) у всіх пацієнтів із подагрою. При досягненні цільового показника лікування слід продовжити під контролем вмісту уратів 1-2 рази на рік (рівень доказовості 2b/3a, клас рекомендації B/C)

Як було зазначено вище, розчинення кристалів моноурату натрію – повільний процес. Дослідження двоенергетичної комп'ютерної томографії показали, що воно було неповним навіть через два роки лікування, коли цільовий рівень уратів у сироватці крові становив <360 мкмоль/л (Dalbeth et al., 2019; Ellmann et al., 2019).

З огляду на наявні дані щодо зв'язку між зниженням сироваткового рівня уратів та зменшенням загострень подагри, рекомендоване цільове значення становить 300 мкмоль/л (Pascart et al., 2018; Dalbeth et al., 2018; Doherty et al., 2018). Цей показник є цільовим не лише для пацієнтів із підшкірними тофусами, а для всіх хворих на подагру для скорочення часу збереження кристалів солей СК в організмі. Моніторинг рівня уратів у сироватці крові є виправданим навіть при використанні препаратів у фіксованих дозах (Robinson et al., 2018).

Алгоритм вибору препаратів для УЗТ є таким (рівень доказовості 1b/4, клас рекомендації A-D):

- якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) перевищує 60 мл/хв/1,73 м², лікуванням першої лінії є алопуринол у початковій дозі 50-100 мг/добу, яку слід збільшувати на 50-100 мг кожні 2-4 тижні до досягнення цільового рівня уратів у сироватці крові;
- якщо рШКФ становить 30-60 мл/хв/1,73 м², алопуринол слід використовувати обережно, ефективним альтернативним варіантом є фебуксостат;
- якщо рШКФ <30 мл/хв/1,73 м², рекомендовано уникати застосування алопуринолу, а перевагу надавати фебуксостату;
- варто обережно призначати фебуксостат пацієнтам із тяжкими ССЗ.

На даний час алопуринол лишається лікуванням першого ряду в пацієнтів із подагрою та нормальною функцією нирок. Однак його застосування супроводжується можливими тяжкими шкірними побічними реакціями, тому розпочинати терапію слід з мінімальної дози, поступово збільшуючи її (Stamp et al., 2016). Також необхідно обережно призначати препарат особам із ХХН та уникати – у пацієнтів із рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² (Stamp et al., 2011).

Фебуксостат є дієвою альтернативою алопуринолу у хворих на ХХН, оскільки виводиться нирками лише частково. За даними невеликих ретроспективних досліджень, препарат показав ефективність і безпеку навіть у пацієнтів із рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² (Juge et al., 2017; Kim et al., 2019). За результатами дослідження CARES, не варто застосовувати фебуксостат в осіб із ССЗ в анамнезі, як-то інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, транзиторна ішемічна атака, цереброваскулярні події, захворювання периферичних артерій, реваскуляризація коронарних чи сонних артерій, ускладнений цукровий діабет тощо (White et al., 2018). Також при раптовому припиненні лікування підвищувався ризик розвитку СС-подій (Ghang et al., 2019). Тому якщо розглядається можливість терапії фебуксостатом, за наявності серйозних ССЗ в анамнезі доцільно спершу направити пацієнта до кардіолога.

В осіб із рШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м², особливо при ССЗ в анамнезі, варіантом вибору може бути алопуринол, але його застосування потребує підвищеної обережності. Починати слід з низької дози 50 мг/добу та повільно титрувати вгору з урахуванням показника кліренсу креатиніну в пацієнта. За даними нещодавніх випробувань, через невелику вибірку хворих та рідкісні тяжкі шкірні побічні реакції чітких рекомендацій щодо безпеки збільшення дози препарату вище дозволених ниркових меж використання не надано (Stamp et al., 2017).

Профілактика загострень подагри, викликаних ініціюванням УЗТ, передбачає одночасне використання з УЗТ колхіцину в добовій дозі 0,5-1 мг протягом щонайменше шістьох місяців за відсутності протипоказань, при цьому слід розпочинати з низької дози та поступово її нарощувати (рівень доказовості 1с, клас рекомендації A)

Початок УЗТ зазвичай асоційований із підвищеним ризиком спалахів подагри порівняно із плацебо, який знижується через 6-12 місяців після досягнення сироваткового цільового рівня уратів (Doherty et al., 2018). Отримані дані свідчать, що при ініціації лікування з низьких доз та подальшому поступовому нарощуванні як алопуринолу, так і для фебуксостату вдалося ефективно зменшити загострення подагри (Yamanaka et al., 2018). Показано, що колхіцин у мінімальних дозах також зменшує спалахи подагри, зумовлені УЗТ (Borstad et al., 2004). Колхіцин може мати несприятливі наслідки для пацієнтів із порушеннями функції нирок або при супутньому прийманні з препаратами, що перешкоджають його метаболізму, особливо з циклоспорином, кетоконазолом, макролідами, ритонавіром та, меншою мірою, верапамілом (Montseny et al., 1996; Terkeltaub et al., 2011; Pascart, Richette, 2018). За цих умов доцільно провести ретельне обстеження хворих щодо наявності побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, та зменшити дозування колхіцину. Також, імовірно, слід уникати використання препарату в осіб із термінальною нирковою недостатністю, але бракує точних даних на підтвердження цього висновку.

Супутні захворювання у пацієнтів із подагрою (рівень доказовості 4, клас рекомендації D): необхідні скринінг та контроль хворих щодо наявності коморбідних ССЗ та пов'язаних із ними факторів ризику, метаболічного синдрому і ХХН

Подагра є хронічним захворюванням, що часто асоційоване з супутніми патологіями, як-то артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, ниркова хвороба та ССЗ, які погіршують прогноз пацієнтів порівняно із загальною популяцією (Richette et al., 2014). Належна діагностика та лікування цих небезпечних для життя станів дуже важливі. Крім того, деякі коморбідності є причиною розвитку гіперурикемії, особливо ожиріння та гіпертригліцеридемія, терапія яких також відіграє певну роль у зниженні рівня уратів у сироватці крові (Larsson et al., 2018; Li et al., 2019).

Скринінг, терапія та моніторинг ХХН посідають центральне місце у лікуванні подагри. По-перше, між зниженням функції нирок та підвищенням рівня уратів у сироватці наявний причинно-наслідковий зв'язок, а по-друге, від цих кроків залежить вибір методів УЗТ і профілактики спалахів подагри (рисунок) (Stack et al., 2019).

ОБГОВОРЕННЯ

Подагра – поширене серйозне захворювання. За неналежного лікування подагра суттєво погіршує функціонування пацієнтів та якість життя, а також зменшує його тривалість (Scire et al., 2013; Chandratre et al., 2018; Becker et al., 2009; Perez Ruiz et al., 2019). Часта коморбідність подагри з іншими захворюваннями значно ускладнює терапію (Bardin, Richette, 2017; Kuo et al., 2016). Незважаючи на це, подагра є найбільш вивченим та виліковним ревматологічним захворюванням, а цілеспрямоване зменшення солей СК дозволяє розчиняти кристали моноурату натрію та зменшувати ознаки патології. З цієї метою робоча група SFR при розробці рекомендацій фокусувалася на найважливіших моментах для поліпшення терапії подагри.

Освіта пацієнтів є ключовою складовою успішного лікування. Адже часто хворі сприймають подагру як гостре захворювання, спалахи якого є дуже болючими, але тимчасовими і супроводжуються повним відновленням ураженого суглоба. Це оманливе сприйняття хвороби подагричними пацієнтами є головною перешкодою для ефективної УЗТ, яка має бути тривалою, щоб позбутися патогенних кристалів (Doherty et al., 2012). Тому хворих слід інформувати про патофізіологію захворювання, зокрема зв'язок між хронічною гіперурикемією та прогресивним відкладенням надмірних солей СК.

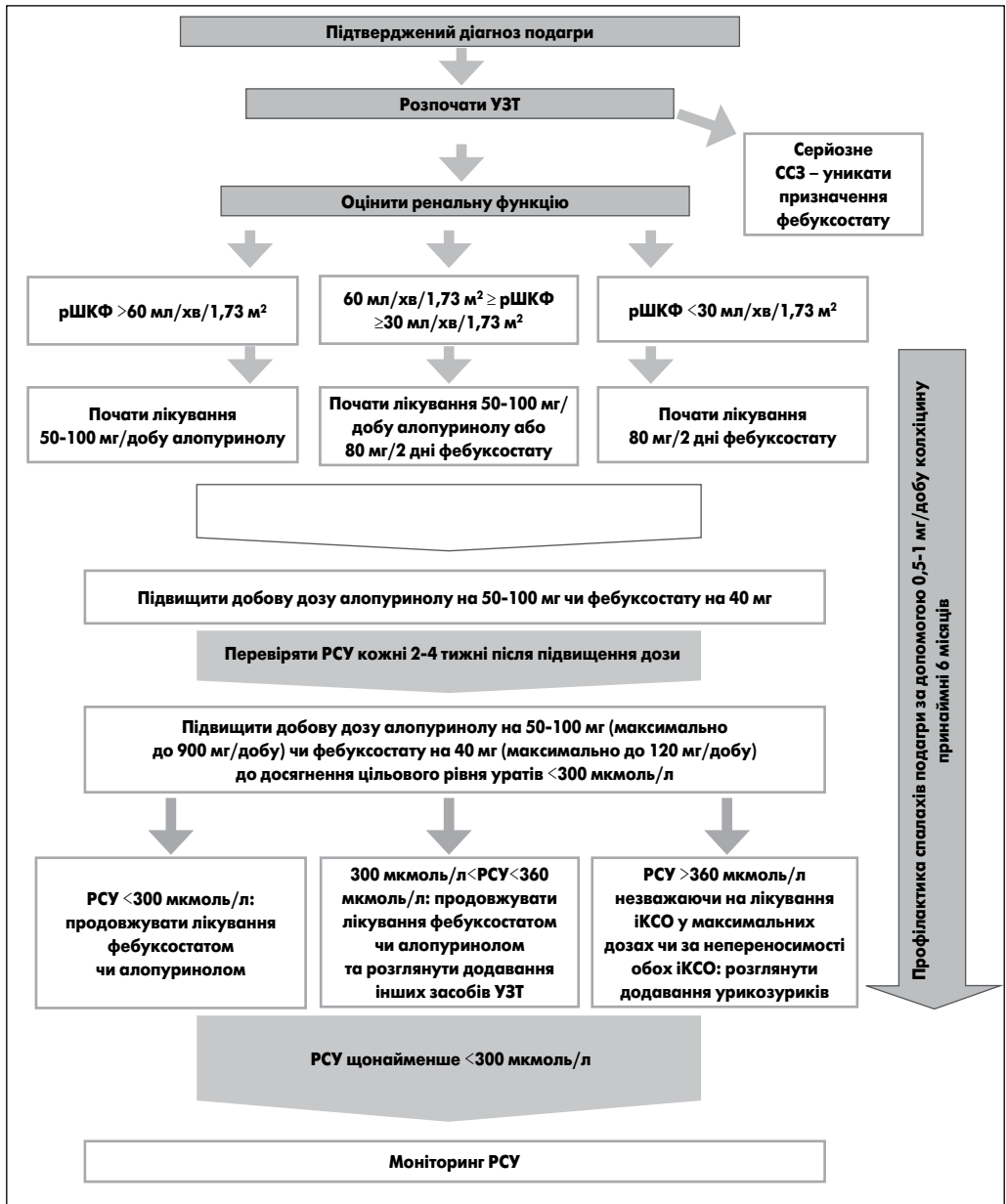


Рисунок. Алгоритм УЗТ відповідно до рекомендацій SFR (2020)

Примітки: PCY – рівень сироваткових уратів, іКСО – інгібітори ксантиноксидази.

Крім того, слід зазначити, що хворим необхідно донести важливість дотримання режиму призначеного лікування, щоб забезпечити розчинення кристалів моноурату натрію, яке є повільним, і запобігти рецидивам хвороби. Пацієнти мають знати, що лікування на початкових етапах може супроводжуватися загостреннями подагри, та, зокрема, важливість застосування профілактичних препаратів (Briesacher et al., 2008).

На додачу, лікарі мають враховувати роль генетичних факторів у патофізіології хвороби. Адже розвиток подагри може бути спричинений не лише неправильним способом життя, включно з порушенням харчової поведінки та зловживанням алкоголю.

Робоча група SFR настійно рекомендувала цільову стратегію УЗТ відповідно до інших ревматологічних товариств (Khanna et al., 2012; Richette et al., 2017 Kiltz et al., 2016). Для всіх пацієнтів із подагрою був обраний цільовий рівень уратів <300 мкмоль/л (50 мг/л), з огляду на те, що при показнику 360 мкмоль/л відбувалося повільніше розчинення кристалів солей СК (Doherty et al., 2018; Perez-Ruiz et al., 2002; Ebstein et al., 2018). Це призводило до відстрочення позитивних клінічних наслідків та можливої відмови пацієнта продовжувати УЗТ.

Окрім того, така тактика зменшує імовірність клінічної інерції, під якою мається на увазі застосування препарату в недостатньо ефективній дозі протягом тривалого часу, що не дозволяє досягти цільового рівня уратів у сироватці (Magavic et al., 2018). Як фебуксостат, так і алопуринол за повільного та безпечного титрування доз сприяють досягненню цільового показника майже у всіх хворих протягом кількох місяців (Liote et al., 2013).

У разі розвитку в пацієнтів коморбідних ССЗ для зниження СС-ризiku слід заохочувати їх до коригування способу життя, зокрема, відмовитися від куріння, скинути вагу за наявності ожиріння та займатися регулярними фізичними вправами.

ВИСНОВКИ

Розроблена настанова містить прості та зрозумілі рекомендації, що покликані допомогти лікарям прийняти раціональне рішення при призначенні УЗТ хворим на подагру. Відповідно до ключових положень, за умови встановлення чіткого діагнозу, що виключає осіб із безсимптомною гіперурикемією, доцільно призначати УЗТ всім пацієнтам із подагрою навіть за першого спалаху хвороби. У разі рШКФ >60 мл/хв/1,73 м² рекомендовано застосовувати алопуринол, при 30-60 мл/хв/1,73 м² алопуринол слід призначати обережно, альтернативним препаратом є фебуксостат. Якщо ж рШКФ становить <30 мл/хв/1,73 м², однозначні переваги має фебуксостат. Робоча група дійшла одностайного висновку, що потенційна користь для пацієнтів перевищує можливі ризики, властиві УЗТ, за належного та своєчасного лікування.

*Підготувала **Олена Коробка***

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

Лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних, кульшових та кистьових суглобів

Остеоартроз (ОА) – найпоширеніша форма артрити, яка вражає понад 300 млн людей у всьому світі та є провідною причиною інвалідності серед літніх осіб. ОА супроводжується деградацією хряща, ремоделюванням кісток, утворенням остеофітів та запаленням синовіальної оболонки, що призводить до розвитку болю, ригідності, набрякlostі та порушення функції суглоба. Від ОА найчастіше страждають суглоби кінцівок, а терапія недуги передбачає застосування медикаментозних та немедикаментозних стратегій, часто в комбінації. Американська колегія ревматології (ACR) та Фонд боротьби з артритом (AF) 2019 р. розробили рекомендації щодо комплексного лікування ОА кистьових, кульшових та колінних суглобів на підставі оновлених даних доказової медицини. Настанова містить положення, що мають допомогти лікарям та пацієнтам обирати оптимальні серед доступних нині методів терапії. Представляємо до вашої уваги огляд рекомендацій з акцентом на медикаментозному лікуванні.

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

Рекомендації ACR/AF (2019) щодо лікування ОА ґрунтуються на найкращих доступних доказах користі, безпеки та переносимості фізичних, освітніх, поведінкових, психосоціальних, психосоматичних та фармакологічних стратегій. Також під час роботи над документом брали до уваги консенсусне судження клінічних експертів. При розробці настанови автори спиралися на систему оцінки доказовості та сили клінічних даних (GRADE). Відповідно до неї рекомендація може підтримувати чи не підтримувати зазначене втручання і бути настійною або умовною (Guyatt et al., 2008). В основу рекомендацій 2019 р. покладений систематичний огляд даних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), виконаний авторами S.L. Kolasinski et al., на відміну від документа 2012 р., що базувався на результатах метааналізів інших науковців (Hochberg et al., 2012). До оновлених настанов включені систематичні огляди незалежних дослідників, що містять важливу додаткову інформацію, наприклад, щодо віддалених несприятливих подій, які не можна зафіксувати у короткочасних РКД.

Автори проводили пошук англomовних публікацій, які вийшли до серпня 2018 р. Загалом над створенням настанов працювали: керівна група, що контролювала та координувала проєкт на основі принципів PICO (популяція, втручання, порівняння, наслідки); команда, яка займалася оглядом джерел літератури та узагальненням даних; експертна колегія, що брала участь у формуванні клінічних питань; консенсусна група (лікарі-ревматологи, терапевти, фізіотерапевти, фахівці з трудотерапії та пацієнти), яка оцінювала переваги та недоліки доступних лікувальних тактик; окрема незалежна група пацієнтів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Комплексний підхід до ведення осіб з ОА може включати освітні, поведінкові, психосоціальні, фізичні, психологічні та фармакологічні методи лікування (топічна, пероральна форма препаратів, внутрішньосуглобові засоби). Певні терапевтичні аспекти підходять для всіх хворих на ОА для контролю симптомів. В окремих пацієнтів з цією метою може бути достатньо застосування однієї з зазначених стратегій, інші ж потребуватимуть використання низки методів послідовно або в комбінації, що є суто індивідуальним.

Деякі рекомендації стосуються конкретного суглоба, наприклад кульшового, колінного, над-колінно-стегнового, зап'ястно-п'ястного суглоба (ЗПС) великого пальця, або окремої групи пацієнтів (наприклад, з ерозивним ОА). Алгоритм комплексного підходу до ведення осіб з ОА наведений на рисунку 1 на основі сили рекомендацій. На рисунку 2 узагальнено лікувальні тактики, які призначати недоцільно.

Автори зауважують, що при прийнятті рішень стосовно лікування клініцист має враховувати індивідуальні характеристики, клінічний стан та побажання пацієнта. Дану настанову призначено для осіб з ОА, які не мають специфічних протипоказань до рекомендованої терапії. Однак у кожному випадку слід оцінювати аспекти, які можуть вплинути на вибір оптимального лікувального підходу:

- наявність супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, серцево-судинні патології, серцева недостатність, ризик шлунково-кишкової кровотечі, хронічна хвороба нирок тощо, які можуть збільшувати ризик виникнення побічних ефектів при використанні певних фармакологічних засобів;

- наявність травм;
- тяжкість захворювання;
- хірургічні втручання в анамнезі;

- доступність медичних послуг (можливість відвідувати медзаклад та суміщати лікування з роботою, вартість терапії, страхове покриття).

Таку оцінку слід проводити до призначення індивідуального режиму терапії. При визначенні фармакологічних методів лікування варто розпочинати із застосування препаратів, що мають найменшу системну токсичність.

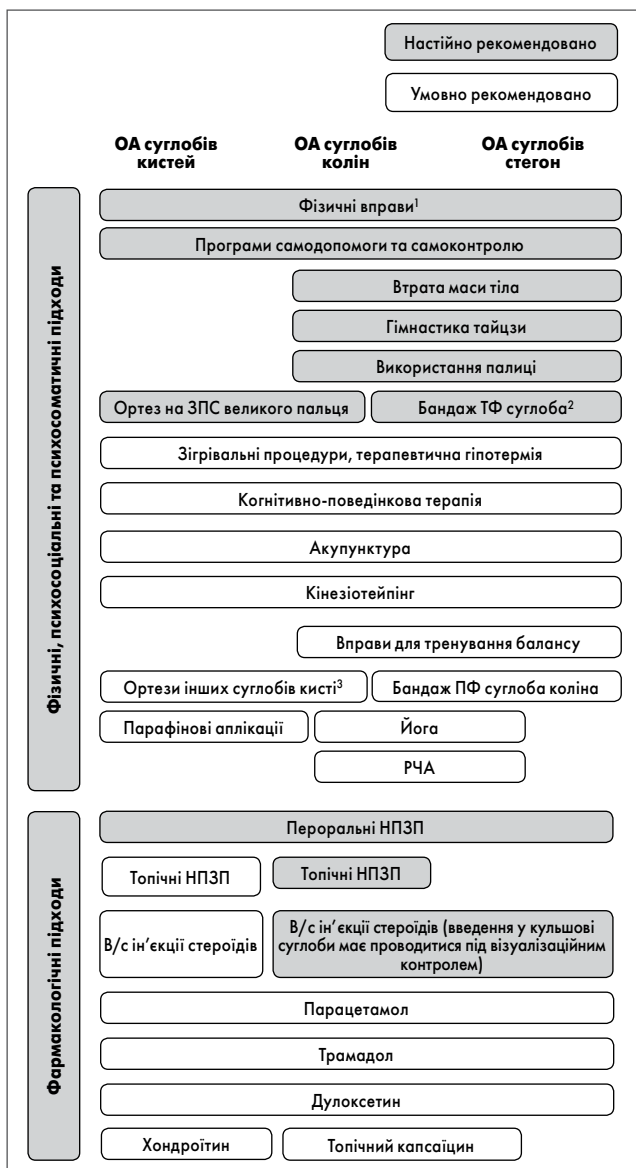


Рис. 1. Рекомендовані методи лікування ОА колінних, кульшових та кистевих суглобів

Примітки: РЧА – радіочастотна абляція; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; в/с – внутрішньосуглобовий.

¹ Вправи для колінного та кульшового суглобів можуть включати ходьбу, силові навантаження, зміцнення нервово-м'язового апарату та водні вправи; при належному нагляді можливо отримати позитивний результат; ² рекомендації щодо носіння бандажу для колінного суглоба: при ОА тибіофemorального (ТФ) суглоба (настійно рекомендовано), пателофemorального (ПФ) суглоба (умовно рекомендовано); ³ рекомендації щодо носіння ортезу на кисті: неопрезовий або жорсткий ортез на ЗПС великого пальця (настійно рекомендовано), ортези для суглобів кисті, крім ЗПС великого пальця (умовно рекомендовано).

Адаптовано за Kolasinski et al., 2019.

У пацієнтів можуть бути наявні різноманітні додаткові симптоми, пов'язані з болем та функціональними обмеженнями, зумовленими ОА та/або коморбідними захворюваннями. До них належать розлади настрою, як-от депресія і тривога, порушення сну, хронічний генералізований біль, неможливість впоратися із проблемною ситуацією тощо. Заходи, спрямовані на поліпшення настрою та фізичної форми, зменшення стресу, боротьбу з безсонням, корекцію маси тіла, здатні покращити загальне самопочуття та успішність лікування хворого. Як зазначили А.С. Skelly et al. (2018), втручання, користь яких було продемонстровано при терапії хронічного болю, можуть бути дієвими при ОА, навіть якщо дані щодо цієї групи пацієнтів обмежені.

На думку авторів, рекомендації стосовно фізичного, психосоціального та психосоматичного підходів передбачають, що пацієнт додаватиме подібні втручання до стандартного лікування, якщо не вказано інше. Відповідно до настанови, стандартна терапія включає використання безрецептурних пероральних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та/або парацетамолу в максимальних рекомендованих дозах або таких, які найліпше переносяться, про що зазвичай свідчать дані клінічних досліджень нефармакологічних методів терапії.

Фармакологічне лікування

Рекомендації щодо медикаментозного лікування у пацієнтів з ОА колінних, кульшових та кистевих суглобів наведені у таблиці.

Застосування топічних НПЗП настійно рекомендоване пацієнтам з ОА колінного суглоба та умовно рекомендоване особам з ОА суглобів кисті

Відповідно до принципу, за яким слід віддавати перевагу лікам із найменшою системною дією, пріоритетним вибором мають бути НПЗП для місцевого використання, а не пероральні форми.

			ОА суглобів кистей	ОА суглобів колін	ОА суглобів стегон
Фізичні, психосоціальні та психосоматичні підходи			Настійно не рекомендовано		
			Умовно не рекомендовано		
			ЧЕСН		
	Лікарський електрофорез		Мануальна терапія (з/без фізичних вправ)		
			Масажні процедури		
			Коригувальне взуття		
			Ортопедичні устілки		
			Вібраційна імпульсна терапія		
Фармакологічні підходи			Бісфосфонати		
			Глюкозамін		
			Гідроксихлорохін		
			Метотрекат		
			Інгібітори ФНП		
			Антагоністи рецепторів ІЛ-1		
			Збагачена тромбоцитами плазма		
			Ін'єкції стовбурових клітин		
	Хондроїтин		Хондроїтин		
	Гіалуронова кислота в/с		Гіалуронова кислота в/с		
			Ботулінічний токсин в/с		
	Топічний капсаїцин		Пролотерапія		
			Колхіцин		
		Опіоїди (не трамадол)			
		Риб'ячий жир			
		Вітамін D			

Рис. 2. Нерекондовані методи лікування ОА суглобів колінних, кульшових та кистевих суглобів

Примітки: ЧЕСН – черезшкірна електрична стимуляція нерва; ФНП – фактор некрозу пухлини; ІЛ-1 – інтерлейкін 1; в/с – внутрішньосуглобово.

Адаптовано за Kolasinski et al., 2019.

Через відсутність прямих доказів ефективності призначенню топічних форм НПЗП при ОА суглоба кисті надано умовну рекомендацію. Застосування даних препаратів при ОА кульшового суглоба не вивчали у зв'язку з сумнівною користю, адже він знаходиться досить глибоко відносно поверхні шкіри.

Призначення топічної форми капсаїцину умовно рекомендоване пацієнтам з ОА колінних і кистевих суглобів та умовно не рекомендоване особам з ОА суглобів кисті

Присудження такої сили рекомендації щодо лікування ОА колінного суглоба пов'язане з незначними розмірами ефекту й широкими довірчими інтервалами у доступній літературі. Також автори настанов умовно не рекомендують використовувати топічну форму капсаїцину при ОА кистевих суглобів через брак прямих доказів щодо позитивного результату та підвищений ризик потрапляння препарату в очі.

Таблиця. Рекомендації щодо фармакотерапії у пацієнтів з ОА колінних, кульшових та кистевих суглобів

Терапевтичні стратегії	Суглоби		
	кистеві	колінні	кульшові
Топічні форми НПЗП			
Топічна форма капсаїцину			
Пероральні НПЗП			
Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів			
Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів під ультразвуковим контролем			
Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів порівняно з іншими ін'єкціями			
Парацетамол			
Дулоксетин			
Трамадол			
Опіоїди (не трамадол)			
Колхіцин			
Риб'ячий жир			
Вітамін D			
Бісфосфонати			
Глюкозамін			
Хондроїтину сульфат			
Гідроксихлорохін			
Метотрексат			
Внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти	Зап'ястно-п'ястний суглоб великого пальця		
Внутрішньосуглобові ін'єкції ботулотоксину			
Пролотерапія			
Збагачена тромбоцитами плазма			
Ін'єкції стовбурових клітин			
Біологічні препарати (інгібітори фактора некрозу пухлини, антагоністи рецепторів інтерлейкіну 1)			

Примітки: темно-сірим кольором позначено те, що настійно рекомендовано, сірим – умовно рекомендовано, світло-сірим – умовно не рекомендовано, чорним – настійно не рекомендовано, білим – рекомендацій немає.
Адаптовано за Kolasinski et al., 2019.

Стосовно ОА кульшового суглоба, лікарський засіб навряд чи матиме значущу користь, тож його застосування не вивчали (з тієї ж причини, що й топічні форми НПЗП). Даних для надання рекомендацій щодо терапії місцевими препаратами лідокаїну при ОА недостатньо.

Використання пероральних НПЗП настійно рекомендоване пацієнтам з ОА суглобів коліна, стегна та/або кисті

Слід зауважити, що призначення пероральних НПЗП залишається основним принципом фармакотерапії ОА незалежно від анатомічного розташування. Короточасну ефективність даних ліків встановлено у багатьох випробуваннях. Хоча у цій настанові не розглядаються відносні переваги окремих НПЗП, наявні дані дозволяють припустити, що деякі з них мають сприятливіший профіль безпеки, ніж інші (Chan et al., 2017; Nissen et al., 2016; Solomon et al., 2017). Із метою зниження ризику розвитку побічних ефектів, асоційованих із таким лікуванням, варто застосовувати препарати у найменших ефективних дозах та за можливості якомога менш тривало.

Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів настійно рекомендовано застосовувати пацієнтам із ОА колінних та/або кульшових суглобів та умовно рекомендовано — особам з ОА суглобів кисті

Результати досліджень, присвячених вивченню внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикоїдів, показали їхню короточасну ефективність при ОА колінного суглоба. З огляду на брак доказів щодо використання при ОА кистьових суглобів, такій терапії надано умовну рекомендацію. Крім того, недостатньо даних, щоб віддати перевагу тому чи іншому препарату короткої або тривалої дії, а також застосуванню низьких чи високих доз. Як вважають Т.Е. McAlindon et al. (2017), застосування деяких стероїдів (або певна частота їхніх ін'єкцій) призводить до деградації хряща, але клінічну значущість цього висновку не було підтверджено, тим паче що зміна товщини хряща не асоціювалася з посиленням болю, погіршенням функціонування або іншими рентгенологічними ознаками.

Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів при ОА кульшових суглобів настійно рекомендовано використовувати під контролем ультразвукової візуалізації

Ультразвуковий контроль при введенні ін'єкцій стероїдів забезпечує точну доставку препарату в суглоб, але при ОА колінних та кистьових суглобів у цьому немає потреби. Однак візуальний контроль за допомогою ультразвукового апарата при застосуванні ін'єкцій у кульшові суглоби настійно рекомендований.

Застосування внутрішньосуглобових ін'єкцій саме глюкокортикоїдами, а не іншими препаратами умовно рекомендоване хворим на ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів

Зазвичай при ОА суглобів кінцівок умовно рекомендоване внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів, а не інших засобів, зокрема препаратів гіалуронової кислоти. Проведено недостатньо прямих порівняльних досліджень, але докази щодо ефективності ін'єкцій глюкокортикоїдів є значно потужнішими, ніж інших препаратів.

Терапія парацетамолом умовно рекомендована пацієнтам з ОА суглобів колін, стегон та/або кистей

За результатами випробувань, розмір ефекту парацетамолу при ОА суглобів колін, стегон та/або кистей несуттєвий, а дані метааналізу свідчать, що монотерапія препаратом може бути недієвою.

Триваліше лікування не є ефективнішим за приймання плацебо для більшості хворих. Тож автори настанови дійшли висновку, що для переважної частки пацієнтів парацетамол не є ефективним. Проте через непереносимість або протипоказання до терапії НПЗП парацетамол може бути корисним для короткочасного та епізодичного застосування. Необхідний регулярний моніторинг гепатотоксичності у хворих, які отримують парацетамол на постійній основі, особливо при рекомендованій максимальній дозі 3 г/добу, розділений на частини.

Лікування дулоксетином умовно рекомендоване хворим на ОА суглобів колін, стегон та/або кистей

Незважаючи на те що ефективність дулоксетину переважно вивчали у пацієнтів з ОА колінних суглобів, найімовірніше, вона є зіставною і щодо ОА кульшових та кистьових суглобів. Для терапії хронічного болю використовували різні лікарські засоби центральної дії (як-от прегабалін, габапентин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, трициклічні антидепресанти), проте лише стосовно дулоксетину є належні докази для надання рекомендації щодо застосування при ОА. Однак при спільному прийнятті рішення лікарем та пацієнтом щодо індивідуального лікування мають бути розглянуті усі вищезазначені препарати.

Зважаючи на ефективність цих засобів щодо зменшення болю загалом, їхнє використання може стати прийнятною мішенню для вивчення впливу в осіб з ОА у майбутніх дослідженнях. За наявними даними, дулоксетин корисний при ОА у монотерапії або в поєднанні з НПЗП, однак необхідно контролювати переносимість та побічні реакції, пов'язані з його використанням. Рекомендації щодо ефективності інших препаратів центральної дії у хворих на ОА не сформовано через брак відповідних досліджень.

Застосування трамадолу умовно рекомендоване у пацієнтів з ОА колінного та/або кульшового суглоба

У дослідженні J.W. Busse et al. (2018) було продемонстровано незначний сприятливий ефект полегшення неракового болю при довгостроковому (від 3 місяців до 1 року) лікуванні опіоїдами. Проте за певних обставин застосування трамадолу та інших опіоїдів може бути доцільним при ОА, зокрема, за наявності у хворих протипоказань до НПЗП, неефективності інших терапевтичних підходів або неможливості хірургічних втручань. Визнано як потенційну можливість формування залежності при використанні цих препаратів, так і потребу в них за умови неієвності інших терапевтичних методів. Однак даних РКД щодо використання трамадолу та інших опіоїдів упродовж періоду, що перевищує рік, немає. У клінічних випробуваннях було показано деяку симптоматичну ефективність цих ліків, хоча побоювання відносно можливого розвитку небажаних явищ лишаються.

При розгляданні можливості призначення терапії опіоїдами слід віддавати перевагу трамадолу (умовно рекомендований) перед іншими препаратами даної групи.

Опіоїди (але не трамадол) умовно рекомендовано використовувати в осіб із ОА колінного, кистьового та/або кульшового суглоба з огляду на окремі обставини, особливо за умов, якщо альтернативні варіанти вичерпано

Як зазначалося вище, наявні дані свідчать про незначні переваги тривалої опіоїдної терапії та високий ризик токсичності й формування залежності від цих препаратів. Тож доцільно застосовувати опіоїди в найменших ефективних дозах упродовж якомога коротшого періоду. Це твердження підкріплене даними систематичного огляду та метааналізу, згідно з якими полегшення симптомів під час довгострокової опіоїдної терапії у пацієнтів із нераковим хронічним болем було несуттєвим (Busse et al., 2018).

Застосування колхіцину умовно рекомендоване у пацієнтів з ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів

У двох невеликих дослідженнях колхіцин продемонстрував анальгезивний ефект при ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів, але якість даних була низькою. Крім того, при лікуванні колхіцином можливе виникнення потенційних несприятливих явищ, а також взаємодія з іншими ліками.

Риб'ячий жир умовно рекомендований хворим на ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів

Риб'ячий жир – одна з найпоширеніших харчових добавок (Clarke et al., 2015). Проте лише в одному дослідженні вивчали його можливий ефект при ОА. Отримані дані не виявили ефективності вищої дози риб'ячого жиру порівняно з нижчою.

Вітамін D умовно рекомендовано застосовувати в осіб з ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів

У низці випробувань показано незначний розмір ефекту від лікування осіб з ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів вітаміном D, тоді як в інших – жодного, до того ж об'єднання даних дало нульові результати. У серії досліджень також було отримано обмежені й сумнівні переваги від приймання вітаміну D (Ong et al., 2018; Pilz et al., 2016).

Лікування бісфосфонатами настійно не рекомендоване в осіб із ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів

Результати невеликого дослідження ефективності використання пероральних бісфосфонатів показали ймовірну анальгетичну дію препаратів при ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів. Проте переважна більшість даних не свідчить про зменшення болю або поліпшення функціональних результатів у хворих на ОА при застосуванні цих засобів.

Застосування глюкозаміну настійно не рекомендоване у пацієнтів з ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів

Вплив препаратів глюкозаміну у хворих на ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів вивчали в багатьох випробуваннях. Однак розбіжності опублікованих результатів щодо дієвості лікарських засобів викликали серйозні занепокоєння дослідників (Runhaar et al., 2017; Wandel et al., 2010). Крім того, бракує чіткої біологічної основи розуміння того, як ефективність може варіювати залежно від типу солі глюкозаміну. До того ж результати з найменшою систематичною похибкою не виявили важливих переваг засобу перед плацебо. Якщо у попередній настанові лікування глюкозаміном було умовно рекомендоване, то сила оновлених доказів свідчить про брак дієвості та вищий ефект плацебо. Хоча потенційна токсичність глюкозаміну низька, у деяких пацієнтів, які його приймають, може спостерігатися підвищення рівня глюкози в сироватці крові (Biggee et al., 2007).

Хондроїтину сульфат настійно не рекомендовано застосовувати у пацієнтів із ОА колінного та/або кульшового суглоба, як і комбіновані засоби, що включають глюкозамін та хондроїтину сульфат, але зазвичай умовно рекомендовано особам з ОА суглобів кисти

В одному дослідженні показано анальгетичну ефективність хондроїтину сульфату при ОА кистьових суглобів без ознак шкоди.

Гідроксихлорохін настійно не рекомендовано призначати хворим на ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів

Результати добре спланованих РКД, в яких вивчали вплив гідроксихлорохіну в пацієнтів із ерозивною формою ОА, не продемонстрували ефективності препарату.

Використання метотрексату настійно не рекомендоване в осіб з ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів

За даними добре спланованих РКД, присвячених вивченню ефекту метотрексату в пацієнтів із ерозивною формою ОА, препарат виявився недієвим.

Внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти умовно не рекомендовано застосовувати у пацієнтів із ОА суглобів коліна та/або ЗПС великого пальця і настійно не рекомендовано — в осіб з ОА кульшового суглоба

У попередніх систематичних оглядах повідомлялося про очевидні переваги ін'єкцій гіалуронової кислоти при ОА. Проте в них не було враховано ризику систематичної похибки окремих первинних досліджень. Відповідно до оновлених даних, про користь гіалуронової кислоти при ОА повідомлялося за результатами випробувань із високою імовірністю викривлення результатів. На відміну від цього, метааналіз A.W. Rutjes et al. (2011) показав, що у роботах із низьким ризиком систематичної похибки розмір ефекту ін'єкцій гіалуронової кислоти порівняно з таким фізіологічного розчину наближався до нуля. Проте у клінічній практиці використання ін'єкцій гіалуронової кислоти в пацієнтів з ОА колінного суглоба за неадекватної відповіді на нефармакологічні методи терапії, НПЗП (для місцевого та перорального застосування) та стероїди (внутрішньосуглобово) зумовлює більші переваги, ніж відсутність будь-якого лікування (Zhang, Doherty, 2018). Таким чином, умовну рекомендацію проти використання ін'єкцій гіалуронової кислоти було надано в контексті необхідності спільного прийняття рішення лікарем та хворим. При цьому їм має бути відомо про обмежені докази користі такої терапії, коли інші альтернативи вичерпано або задовільних результатів, пов'язаних із ними, немає.

На противагу, дані щодо відсутності ефекту використання ін'єкцій гіалуронової кислоти при ОА кульшового суглоба є переконливими. Тому автори рекомендацій наполегливо не рекомендують призначення такої терапії.

Внутрішньосуглобові ін'єкції ботулотоксину умовно не рекомендовано застосовувати у пацієнтів з ОА колінних та/або кульшових суглобів

Результати невеликої кількості випробувань, присвячених вивченню внутрішньосуглобового використання ботулінічного токсину при ОА суглобів коліна чи стегна, свідчать про недостатню ефективність препарату. Таке лікування не оцінювали у хворих на ОА кистьових суглобів, відповідно, жодних рекомендацій не надано.

Проліфераційна терапія умовно не рекомендована в осіб з ОА колінних та/або кульшових суглобів

В обмеженій кількості випробувань за участю невеликої вибірки пацієнтів показано незначний розмір ефекту пролотерапії при ОА колінного або кульшового суглоба. Однак у дослідженнях були наявні суттєві розбіжності щодо режимів ін'єкцій, місць введення та препаратів порівняння. До того ж доцільність такого лікування не було оцінено при ОА суглобів кисті, отже, рекомендацій щодо його застосування немає.

ОБГОВОРЕННЯ

У контексті акцентування уваги на медикаментозних стратегіях при ОА в настанові ACR/AF (2019) були надані настійні рекомендації щодо ефективності застосування топічних форм НПЗП при ОА колінного суглоба та пероральних – при ОА кистьових, колінних та/або кульшових суглобів, а також внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикоїдів при ОА суглобів коліна та/або стегна. Умовні рекомендації автори надали щодо лікування НПЗП для місцевого застосування, внутрішньосуглобовими ін'єкціями стероїдів та хондроїтином сульфатом (при ОА кистьових суглобів), топічною формою капсаїцину (при ОА суглоба коліна), парацетамолом, дулоксетином і трамадолом. Для деяких пацієнтів із патологією помірного ступеня тяжкості, які потребують призначення фармакотерапії, топічні форми НПЗП є варіантом першого вибору. Для інших хворих, особливо тих, які страждають на ОА кульшового суглоба або поліартрикулярні ураження, доцільнішим є застосування пероральних НПЗП. Доцільність використання інших пероральних засобів, зокрема парацетамолу та опіоїдів, надалі вивчатиметься у межах досліджень (Rubin, 2019; Zeng et al., 2019; Leopoldino et al., 2019).

Незважаючи на наявні терапевтичні методи при веденні осіб з ОА, деякі пацієнти можуть не досягти належного контролю симптомів, інші ж мають несприятливі наслідки, пов'язані з їхнім використанням. За цих умов клініцисти повинні обирати лікувальні тактики з найнижчим ризиком шкоди. Щодо тлумачення деяких отриманих доказів точаться суперечки, особливо це стосується застосування глюкозаміну та хондроїтину, а також внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти. Однак процес оновлення рекомендацій дозволяє перевірити актуальні дані літератури та виявити критичні прогалини в доступній інформації щодо найкращої клінічної практики.

Серед обмежень, що могли вплинути на результати, на думку авторів настанови, варто виділити використання результатів короточасних РКД. Адже в них неможливо отримати адекватні прогностичні дані щодо такого складного захворювання, як ОА, за якого патофізіологічні процеси повільно прогресують протягом десятиліть. Окрім того, на формулювання остаточних рекомендацій могли вплинути: систематична похибка, пов'язана з наданням переваги публікаціям із позитивними результатами випробувань перед такими з негативними результатами; неадекватне засліплення та недостатнє забезпечення активними препаратами порівняння та плацебо-альтернативами.

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи, автори рекомендацій зазначають, що для надання оптимальної медичної допомоги потрібне застосування комплексного мультимодального підходу до терапії осіб з ОА кистьових, кульшових та/або колінних суглобів у контексті спільного прийняття рішень лікарем і хворим для вибору найбільш безпечного та ефективного лікування. Необхідне подальше проведення якісних клінічних досліджень із метою пошуку й розробки дієвих методів терапії, вдосконалення та індивідуалізації стратегій ведення пацієнтів з ОА. Важливі напрями випробувань мають включати, з-поміж іншого, оцінку належного використання пероральних, топічних та ін'єкційних форм препаратів, зокрема у поєднанні, та вивчення ефективності засобів для профілактики й лікування ОА, яким притаманні нові механізми дії.

Підготувала **Олена Коробка**

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

Ревматологічна допомога в умовах пандемії COVID-19

Цьогоріч на початку квітня опубліковано настанову Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE), яку було розроблено за прискореною процедурою з метою максимально убезпечити пацієнтів із ревматологічними захворюваннями та медичний персонал від інфікування під час пандемії COVID-19. Надані поради з оптимізації процесів консультування хворих, спрямовані на зниження частоти візитів та дотримання карантинного режиму. Також за кілька днів вийшли рекомендації Британського товариства ревматологів (BSR), в яких розглянуто особливості діагностики та лікування деяких аутоімунних і запальних захворювань сполучної тканини в умовах коронавірусної загрози. Враховано додаткові ризики, пов'язані з використанням імуносупресантів та препаратів базисної терапії.

ОРГАНІЗАЦІЯ ДОПОМОГИ, АЛЬТЕРНАТИВНІ ФОРМИ КОМУНІКАЦІЇ

При наданні медичної допомоги потрібно звести до мінімуму безпосередній контакт із пацієнтами:

- скасувати консультації без нагальної потреби (пріоритет ургентним станам);
- запропонувати телефонні або відеоконсультації;
- спілкуватися за допомогою текстових повідомлень або електронної пошти;
- використовувати для комунікації веб-сайт лікувального закладу, сторінку відділення;
- розглянути альтернативні шляхи доставки ліків, такі як поштові сервіси, волонтери, попутний транспорт;
- радити пацієнтам скористатися найближчими до них лабораторіями для виконання необхідних аналізів.

Клініцисти мають нагадати хворим, які все ж потребують візитів до ревматолога, дотримуватися обмежувальних заходів, зокрема соціальної дистанції, а також використовувати захисні засоби під час перебування в місцях скупчення людей. При спілкуванні з пацієнтами варто намагатися підтримувати їхнє психічне благополуччя, допомогти у подоланні тривоги та страху перед COVID-19.

ПРИЙОМ ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ПІДОЗРИ НА COVID-19

Якщо пацієнтові належить відвідати ревматологічне відділення, слід попросити його прийти без супроводу члена сім'ї або доглядальника, якщо це можливо, для зниження ризику інфікування і поширення хвороби. Також треба заохочувати хворих використовувати власний транспорт і добиратися до відділення самостійно. Якщо планується візит дитини, лікарі мають рекомендувати приходити в супроводі одного дорослого члена родини або доглядача.

Шляхи мінімізації ризику інфікування під час перебування в лікарні або амбулаторії:

- радити пацієнтам не приходити на прийом заздалегідь;
- скористатися текстовим повідомленням при готовності до прийому, щоб хворі могли очікувати поза лікарнею, наприклад, у своєму автомобілі;
- скласти та дотримуватися «чистого» маршруту лікарнею до відділення;
- скоротити до мінімуму час, який пацієнти проводять в очікуванні, шляхом ретельного планування візитів;
- за можливості прискорити процеси огляду, надання допомоги, виписки рецептів.

ПРОТИРЕВМАТИЧНА ТЕРАПІЯ: ЯК ЗНИЗИТИ РИЗИКИ

Лікарі мають обговорювати з кожним пацієнтом потенційні переваги терапії ревматичного захворювання порівняно з ризиком інфікування і тяжчого перебігу інфекції через імовірний вплив ліків з імуносупресивною дією. Варто поміркувати про можливість внесення змін до режиму лікування (دوزи, шляхи і частота введення), які могли б знизити частоту візитів або час перебування в лікувальному закладі під час пандемії. Крім того, потрібно заохочувати хворих до участі в терапії, допомагаючи, якщо можливо, проводити її в домашніх умовах.

Для пацієнтів, яким необхідно розпочати терапію хворобомодифікувальними препаратами, слід надати перевагу лікам із коротшим періодом напіввиведення. Наприклад, якщо прийнятно за показаннями, варто обрати сульфасалазин та/або гідроксихлорохін замість метотрексату і лефлуноміду.

На додачу, клініцисти повинні обговорювати із хворими можливі ризики біологічної терапії: імовірність інфекційних ускладнень максимальна в перші 4-6 місяців після початку лікування. Треба переконатися, що пацієнт дійсно потребує такої терапії через високу активність захворювання та усвідомлює ризики. В іншому ж разі BSR рекомендує відтермінувати початок біологічної терапії на 2-3 місяці. Серед біологічних препаратів доцільно вибирати ті, що мають найкоротший період напіввиведення, приміром етанерцепт, інгібітори янус-кіназ (JAK).

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ

Якщо пацієнт приймає нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) впродовж тривалого періоду для лікування хронічного захворювання, наприклад ревматоїдного артриту, не слід припиняти це робити. Особам із підозрою на COVID-19 або відомим статусом інфікування BSR рекомендує застосовувати парацетамол замість НПЗП.

КОРТИКОСТЕРОЇДИ

У ситуації пандемії та високого ризику інфікування кортикостероїди можуть нанести потенційну шкоду пацієнтам, що знаходяться в інкубаційному періоді, а також у яких незабаром почнеться COVID. З іншого боку, кортикостероїди при багатьох ревматичних захворюваннях підтримують ремісію, і раптове припинення терапії може бути небезпечним. Загальний принцип, рекомендований BSR, – приймання препарату в найменшій клінічно ефективній дозі протягом найкоротшого часу. До того ж варто повідомити пацієнтам, які застосовують преднізолон, що не слід припиняти лікування раптово. Для терапії виразних запальних загострень необхідно використовувати лише метилпреднізолон. Можливість перорального приймання кортикостероїдів доцільно розглянути, якщо пацієнт отримує їх в ін'єкційній формі.

Рекомендації з дозування пероральних кортикостероїдів (у преднізолоновому еквіваленті):

- максимум 15 мг (0,5 мг/кг) на день для лікування нових випадків поліартриту (включно з ювенільним дебютом) або ревматичної поліміалгії;
- максимум 40 мг (0,75 мг/кг) на день при гігантоклітинному артеріїті (ГКА);
- максимум 60 мг (1 мг/кг) на день при ГКА із залученням ока, великих судин або при васкуліті;
- максимум 30 мг/добу впродовж одного тижня при загостренні подагри, якщо НПЗП та колхіцин протипоказані, а внутрішньосуглобові ін'єкції неможливі.

Внутрішньосуглобові ін'єкції слід використовувати тільки при запалених суглобах з активним синовітом ± випотом та у найменших клінічно ефективних дозах (максимум 40 мг метилпреднізолону / тріамцінолону ацетоніду у великі суглоби, 20 мг – у менші).

У дітей та молодих осіб з ювенільним ідіопатичним артритом доцільно розглянути застосування тріамцінолону ацетоніду замість гексацетоніду, особливо якщо належить виконати ін'єкції у множинні суглоби.

БІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ

Необхідно оцінити можливість переведення хворого із внутрішньовенної терапії на підшкірні ін'єкції (наприклад, для тоцилізумабу, абатацепту, белімумабу). Для пацієнтів, які лікуються інфліксимабом, потрібно розглянути доцільність переходу на альтернативний інгібітор фактора некрозу пухлин із підшкірним шляхом введення. Крім того, варто оцінити можливість скорочення підтримувального лікування ритуксимабом до пульс-терапії або збільшення проміжків між введеннями препарату.

ІМУНОГЛОБУЛІНИ

Лікарі повинні проаналізувати можливість зниження частоти внутрішньовенних уведень імуноглобулінів у пацієнтів, які для цього відвідують амбулаторію або денний стаціонар.

БІСФОСФОНАТИ ТА ДЕНОСУМАБ

Не варто відкладати терапію деносумабом. Застосування золедронату може бути відтерміноване до шести місяців.

ЛІКУВАННЯ ДИГІТАЛЬНИХ ВИРАЗОК

Слід переконатися, що пацієнти, які використовують препарати простагландинів внутрішньовенно (наприклад, ілопрост, епопростенол), вже отримують максимальну дозу силденафілу. Також доцільно оцінити можливість переведення хворого на бозентан.

МОНІТОРУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ

Для кожного пацієнта необхідно оцінити можливість збільшення інтервалів між плановими аналізами крові, особливо якщо результати щоквартальних тестів лишалися стабільними протягом більш як двох років. Категорії хворих, які розпочинають терапію протиревматичними хворобомодифікуювальними засобами, слід дотримуватися рекомендованих інтервалів моніторингу. Якщо такої можливості немає, вони мають одразу ж повідомляти про це лікарів.

СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКІВ

BSR виділило три категорії ризику залежно від перебігу хвороби та терапії, яку наразі отримують пацієнти (таблиця). Особи з ревматоїдним артритом або інтерстиціальним ураженням легень, пов'язаним із захворюванням сполучної тканини, мають підвищений ризик і можуть потребувати особливого захисту. До категорії найвищого ризику слід відносити всіх пацієнтів із легеневою гіпертензією.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПІДОЗРОЮ НА COVID-19 АБО ВІДОМИМ СТАТУСОМ ІНФІКУВАННЯ

Якщо у пацієнта підозрюється або встановлено COVID-19, слід дотримуватися відповідних локальних настанов із профілактики й контролю цієї інфекції, зокрема рекомендацій щодо переведення (транспортування) таких хворих і дій медичного персоналу в амбулаторних відділеннях. Стосовно лікування ревматологічних захворювань, яке було призначене раніше, в осіб із підозрою або підтвердженням COVID-19 доцільно дотримуватися наступних терапевтичних заходів:

Таблиця. Категорії ризику залежно від перебігу хвороби та терапії

Пацієнти потребують особливого захисту (найвищий ризик)	Рекомендовано самоізоляцію або дотримання соціальної дистанції (помірний ризик)	Рекомендоване дотримання соціальної дистанції (мінімальний ризик)
• Доза кортикостероїду ≥ 20 мг/добу в преднізолонівому еквіваленті більш як 4 тижні - Циклофосамід перорально в будь-якій дозі або внутрішньовенно впродовж останніх 6 місяців • Доза кортикостероїду ≥ 5 мг/добу в преднізолонівому еквіваленті більш як 4 тижні плюс принаймні один імуносупресивний препарат¹, біологічний/моноклональний засіб² або низькомолекулярний супресант (інгібітор JAK)³ • Будь-які два призначення з числа імуносупресантів, біологічних/моноклональних препаратів або низькомолекулярних супресантів - Інші коморбідні стани⁴	Пацієнти з добре контрольованим захворюванням мінімальної активності без коморбідності, які отримують: • один з імуносупресантів або низькомолекулярний супресант • один з імуносупресантів плюс сульфасалазин та/або гідроксихлорохін • один з імуносупресантів у стандартній дозі (наприклад, метотрексат по 25 мг на тиждень) плюс один біологічний препарат (анти-ФНП або інгібітор JAK)	Пацієнти, які отримують: • лише 5-аміносаліцилат (наприклад, месалазин) • лише 6-меркаптопурин • лише інгаляційний або ректальний імуносупресант • гідроксихлорохін • сульфасалазин

Примітки: ¹ До імуносупресантів належать: азатіоприн, лефлуномід, метотрексат, мікофенолат (мікофенолату мофетил або мікофенолова кислота), циклоспорин, циклофосамід, такролімус, сиролімус. Імуносупресантами не вважати: гідроксихлорохін та сульфасалазин поодиночі або в комбінації. ² До біологічних/моноклональних препаратів належать: ритуксимаб впродовж останніх 12 місяців; всі анти-ФНП-препарати (етанерцепт, адалімумаб, інфліксимаб, голіумаб, цертолізумаб та їхні біосиміляри); тоцилізумаб, абатацепт, белімумаб, анакінра, сеукінумаб, іксекізумаб, устекінумаб, сарілумумаб. ³ До малих молекул належать: всі інгібітори JAK – барацитиніб, тофацитиніб тощо. ⁴ Під коморбідністю мається на увазі: вік >70 років, цукровий діабет, будь-яке захворювання легень, ураження нирок, ішемічна хвороба серця або артеріальна гіпертензія.

- продовжувати застосовувати гідроксихлорохін та сульфасалазин;
- не припиняти раптово лікування преднізолоном;
- продовжувати використання ін'єкцій кортикостероїдів, лише якщо у пацієнта висока активність захворювання і немає альтернативи;
- тимчасово припинити терапію іншими протиревматичними засобами, що змінюють перебіг захворювання, інгібіторами JAK та біологічними препаратами.

Варто мати на увазі, що на тлі імуносупресивної терапії COVID-19 іноді перебігає атипово. Наприклад, у пацієнтів, які приймають преднізолон, гарячка буває відсутня. При лікуванні інгібіторами інтерлейкіну-6 може не підвищуватися рівень С-реактивного білка.

Підготував **Сергій Романюк**

За матеріалами
www.nice.org.uk
ma.rheumatology.org.uk

Діагностика та лікування гігантоклітинного артеріїту

Гігантоклітинний артеріїт (ГКА) – васкуліт великих артерій, що вражає осіб похилого віку, з найвищою захворюваністю у групі 70-79 років. ГКА характеризується запаленням стінок артерій великого та середнього калібру, гіперплазією інтими. Це невідкладний стан, що потребує швидкого початку лікування навіть у випадках обґрунтованої підозри, перш ніж діагноз буде остаточно підтверджений. На основі найкращої практики і доказової бази 2020 р. Британське товариство ревматологів (BSR) розробило оновлені рекомендації щодо діагностики й терапії пацієнтів із ГКА. Представляємо до вашої уваги ключові положення цього документа.

Ішемія органів, які живляться від уражених артерій, залежно від локалізації зумовлює розвиток типових клінічних проявів ГКА у вигляді переміжної дисфункції жувальних м'язів, язика або кінцівок. Унаслідок артеріальної оклюзії ГКА може ускладнюватися втрата зору або інсультом [5, 6]. Наприклад, за даними дослідження, проведеного у Великій Британії, з 271 випадку ГКА частота незворотної втрати зору становила 17%, інсульту – 1% [7].

Головний біль, чутливість скальпу, переміжна дисфункція нижньої щелепи, втрата зору та інсульт класифікуються як черепні прояви ГКА [4]. Зазвичай при ГКА наявне також запалення аорти та/або її проксимальних гілок, що часто кваліфікують як «васкуліт великих артерій поза межами голови і шиї» (ВА-ГКА).

Такий васкуліт може бути асимптомним або проявлятися неспецифічними загальними симптомами, як-от лихоманка чи схуднення. Візуалізаційні методи дослідження при ГКА демонструють залучення великих судин, зазвичай із деяким ступенем аортиту до 83% випадків [8]. Це запалення великих артерій може надалі призводити до розвитку стенозів, аневризм, дилатацій, дисекцій або розривів [9]. Пацієнти з ВА-ГКА звертаються до лікаря із проявами системного запального синдрому, який може набувати форми ревматичної поліміалгії (РПМ), без класичних черепних проявів ГКА [4]. Справжня поширеність такого поєднання невідома, оскільки хворим на РПМ зазвичай не призначають візуалізаційні обстеження судин.

ГКА як невідкладний стан потребує негайного початку лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) незалежно від етапу медичної допомоги та спеціальності лікаря, який запідозрив це захворювання. Останніми роками з'явилося багато нових даних щодо діагностики та терапії ГКА, тому порівняно з попередніми рекомендаціями BSR 2010 р. нова редакція містить суттєві зміни [10]. Розроблена настанова охоплює питання надання допомоги пацієнтам із підозрою та підтвердженим діагнозом ГКА. Не враховано аспекти лікування артеріїту Такаясу та РПМ (якщо не поєднується із ГКА).

СИЛА РЕКОМЕНДАЦІЙ ТА ЯКІСТЬ ДОКАЗІВ

Якість доказів оцінювали згідно з методикою GRADE за наступною градацією [20, 21]:

1. Докази високої якості (позначені +++) – дуже мала ймовірність того, що подальші дослідження змінять оцінку ефекту.
2. Докази середньої якості (++) – подальші дослідження можуть змінити оцінку ефекту.
3. Докази низької якості (+) – подальші дослідження з високою ймовірністю змінять оцінку ефекту.
4. Докази дуже низької якості (–) – будь-яка оцінка ефекту є дуже неточною.

З огляду на якість доказів були розроблені рекомендації у формі відповідей на ключові клінічні запитання. Методика GRADE передбачає два рівні рекомендації, як-от «сильна» та «опціональна» [24]. Рівень рекомендації визначається не лише якістю доказів, але й співвідношенням потенційних бажаних і небажаних ефектів, потребами та очікуваннями пацієнтів, доступністю ресурсів. З урахуванням всіх розглянутих чинників робоча група приймала рекомендації шляхом голосування, і кожній присвоювали рівень консенсусу за 10-бальною шкалою.

КЛЮЧОВІ ПРИНЦИПИ

Як лікувати пацієнта з підозрою на ГКА?

Хворому з обґрунтованою підозрою на ГКА слід негайно призначити високу дозу ГКС (*рівень консенсусу 9,61*). Під «обґрунтованою підозрою» мається на увазі, що ГКА більшою мірою, ніж інші стани відповідає симптомам пацієнта. Ризик побічних ефектів короткочасної терапії ГКС вважається прийнятно низьким, якщо при подальшому обстеженні хворому буде встановлено інший діагноз.

Як швидко спеціаліст має оглянути пацієнта з підозрою на ГКА?

ГКА – невідкладний стан. Клінічний маршрут особи з підозрою на ГКА слід розробити для кожного закладу охорони здоров'я, зокрема для лікарів первинної ланки та відділень невідкладної допомоги. Ідеально, якщо фахівець огляне пацієнта впродовж одного робочого дня, в будь-якому разі – не пізніше ніж трьох днів (*рівень консенсусу 9,17*). При підозрі на ГКА слід розпочинати терапію ГКС на первинній ланці, не чекаючи консультації фахівця. За результатами ретроспективних досліджень, первинне діагностичне обстеження та лікування в межах перших 24 годин знижують ризик втрати зору [27, 28].

До кого слід спрямовувати осіб із підозрою на ГКА?

Ідеально, якщо пацієнта впродовж першої доби огляне ревматолог із досвідом лікування ГКА, а у разі наявності очних симптомів – також офтальмолог (*рівень консенсусу 9,61*).

Як клінічні обстеження достатньо провести, для того щоб розпочати терапію?

Перед початком терапії ГКС або відразу ж після введення першої дози слід задокументувати симптоми та ознаки, зробити загальний аналіз крові з гемограмою, визначити С-реактивний білок (СРБ) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). При обґрунтованій підозрі на ГКА першу дозу ГКС потрібно вводити, не очікуючи на результати з лабораторії (*рівень консенсусу 9,61*).

Як обстеження необхідно зробити невдовзі після початку терапії?

Пацієнтів, які розпочали лікування ГКА, слід обстежувати на предмет інших проявів захворювання, що можуть вплинути на прогноз, як-от клінічні та лабораторні ознаки запальної відповіді, ішемічні пошкодження органів, порушення зору, ознаки уражень аорти та великих судин. Також необхідно виявляти коморбідні стани, що пов'язані з ризиками терапії ГКС, зокрема цукровий діабет (ЦД), артеріальну гіпертензію, ризик переломів кісток (*рівень консенсусу 9,53*). Обстеження, які необхідно проводити в усіх осіб із ГКА, деталізовані в таблиці 1.

? Як має бути індивідуалізоване подальше лікування ГКА?

З огляду на повну картину захворювання, супутні стани, потреби та очікування пацієнта, можна поступово відмінити застосування ГКС та розпочати додаткову терапію, яка дозволить зменшити кумулятивну дозу ГКС (ГКС-зберігальна терапія, див. рекомендації з лікування). Залучення та інформування лікарів первинної ланки критично важливе в цьому процесі, особливо при множинних супутніх захворюваннях (*рівень консенсусу 9,67*). Стандартні режими терапії ГКС наведені в таблиці 2.

? Що необхідно повідомити пацієнтам із ГКА?

Усіх пацієнтів із ГКА слід поінформувати стосовно ГКА та лікування, надати рекомендації з харчування, фізичної активності, припинення куріння (*рівень консенсусу 9,47*). Дієтичні поради мають на меті протидію небажаним ефектам ГКС, зокрема збільшенню маси тіла, постпрандіальної гіперглікемії, ризику переломів кісток. Щодо фізичної активності, можна використовувати рекомендації для осіб із запальними артритидами та остеоартритом, що, імовірно, будуть корисними і при васкулітах, але варто враховувати індивідуальні потреби пацієнта із ГКА [55, 56].

? Як планувати дії за можливих майбутніх рецидивів ГКА?

На етапі поступового зменшення дози ГКС пацієнта слід поінформувати стосовно симптомів (зокрема нових), що можуть вказувати на рецидив ГКА, і надати рекомендації, як і до кого з медперсоналу звернутися по допомогу (*рівень консенсусу 9,81*). Приклади дій у разі появи симптомів рецидиву наведені в таблиці 3.

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯ СПЕЦИФІЧНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ МЕТОДІВ ПРИ ПІДОЗРІ НА ГКА

У настанові 2010 р. зазначалося, що біопсія скроневої артерії є основним методом підтвердження діагнозу в усіх випадках підозри на ГКА. В новій редакції цю рекомендацію переглянуто з огляду на нові дані щодо методів візуалізації.

? Які додаткові методи для підтвердження діагнозу слід застосовувати в усіх пацієнтів із підозрою на ГКА?

Порівняно з біопсією методи візуалізації судин, такі як ультразвукове сканування, мають перевагу в тому, що дозволяють повністю дослідити обидві скрові артерії. Більшість досліджень діагностичної точності методів візуалізації при ГКА присвячені ультразвуковому скануванню або магнітно-резонансній томографії (МРТ) артерій голови [19, 57-68, 71-76]. За отриманими даними, ані клінічні критерії ГКА, зокрема Американської колегії ревматологів (ACR), ані результати біопсії скроневої артерії не визнані ідеальними референтними стандартами для оцінки діагностичної точності ультразвукового методу, оскільки жодна із зазначених процедур сама по собі не забезпечує 100% точності при встановленні діагнозу ГКА. Клінічний діагноз базується на сукупності симптомів, ознак та показників лабораторних тестів, а поодинокі їх не можна вважати маркерами ГКА.

Позитивний результат біопсії скроневої артерії демонструє типові для ГКА ознаки запалення, зокрема наявність гігантських клітин або панартеріїту, що підтверджує діагноз ГКА [69]. Хоча справжня чутливість біопсії точно не відома, прийнято вважати, що вона сягає 100% [19].

За даними досліджень, ультразвуковий метод виявився більш чутливим, але менш специфічним, ніж біопсія для діагностики ГКА [19]. Він економічно вигідний і зменшує потребу в проведенні біопсії. Загалом науковці дійшли висновку на користь використання ультразвукового сканування для виключення ГКА у випадках низької клінічної імовірності та для підтвердження ГКА за високої клінічної імовірності такого діагнозу.

Табл. 1. Рекомендований перелік обстежень, які слід проводити пацієнтам із підозрою на ГКА

Анамнез і первинний огляд	Обстеження
- Вимірювання зросту і ваги - Оцінювання проявів ГКА, що можуть вплинути на прогноз: гарячка, пітливість, втрата ваги, ішемічні ураження (переміжна дисфункція щелепи, язика) - Аналіз симптомів та ознак, що вказують на ураження позачерепних артерій, як-от синці, різний артеріальний тиск на руках, переміжна кульгавість - Огляд офтальмолога за наявності порушень зору - Оцінка анамнезу приймання ліків та супутніх станів, що можуть впливати на безпеку терапії ГКС, як-то інфекції, гіпертонія, ЦД, остеопороз, низькотравматичні переломи, дисліпідемія, пептична виразка, психічні розлади	- Маркери активності ГКА: СРБ, ШОЕ або в'язкість плазми, повна гемограма (при ГКА може збільшуватися кількість тромбоцитів) - Електрофорез білків сироватки, визначення співвідношення білка Бенс-Джонса в сечі / вільних легких ланцюгів імуноглобулінів сироватки, якщо ШОЕ підвищена непропорційно до СРБ - Глюкоза плазми, лабораторні тести функції печінки, нирок, кальцій, лужна фосфатаза - Скринінгові тести на серйозні інфекції згідно з локальними протоколами (наприклад, рентгенографія органів грудної клітки, інші тести на латентний туберкульоз) - Скринінгові тести на остеопороз (тиреотропний гормон, вітамін D, мінеральна щільність кісток або двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія)

Табл. 2. Рекомендовані режими терапії ГКС

Добова доза преднізолону	Етапи зниження дози	Коментарі
40-60 мг – початкова доза для пацієнтів з активним ГКА	Продовжувати до зникнення симптомів та маркерів гострої фази	Мета – індукція клінічної ремісії
Ремісія за приймання дози >20 мг	Знижувати на 10 мг через два тижні	Намагатися знизити дозу до 20 мг через 4-8 тижнів після входження у ремісію
Ремісія за приймання дози 10-20 мг	Знижувати на 2,5 мг через 2-4 тижні	У разі повернення симптомів на етапі зниження дози див. таблицю 3
Ремісія за приймання дози <10 мг	Знижувати на 1 мг через 1-2 місяці	

Табл. 3. Симптоми, які можуть вказувати на рецидив ГКА на етапі відміни ГКС, рекомендовані дії для дообстеження і корекції терапії

Симптоми	Інтерпретація	Дії
Повернення головного болю	Можливо, рецидив ГКА без ішемічних проявів	Повернутися до попередньої (вищої) дози преднізолону
Переміжна дисфункція нижньої щелепи або язика	Можливо, рецидив ГКА з ішемічними проявами	Розглянути можливість приймання високих доз преднізолону перорально (40-60 мг) та інших рекомендованих при ГКА препаратів
Втрата маси тіла, лихоманка, анемія, запальна відповідь гострої фази, нові або повторні симптоми ПРМ, переміжна кульгавість, біль у животі або спині	Можливо, ГКА із запаленням аорти та/або її проксимальних гілок	Виконати візуалізаційні дослідження судин: МРТ, КТ або ПЕТ-КТ. Розглянути можливість підвищення дози преднізолону та/або призначення інших рекомендованих при ГКА препаратів

Примітки: МРТ – магнітно-резонансна томографія, КТ – комп'ютерна томографія, ПЕТ-КТ – позитронно-емісійна комп'ютерна томографія.

МРТ-ознаками ГКА можуть бути набряк артеріальної стінки та підсилення сигналу від контрасту. МРТ черепних артерій буває корисною для виключення ГКА у разі негативного результату, проте може давати хибно-позитивний результат. Тому МРТ не слід застосовувати як першочерговий метод для підтвердження діагнозу ГКА.

На відміну від попередньої настанови 2010 р., в якій зазначалося про перспективність візуалізаційних методів, наразі вже достатньо нових даних, щоб визнати їхню користь в діагностиці ГКА. Пацієнтові з підозрою на ГКА слід провести принаймні одне з підтверджувальних досліджень, яким може бути біопсія скроневої артерії або ж ультразвукове сканування скроневої та підпахвової артерії. При цьому дані процедури різняться за точністю позитивного й негативного результатів, тому біопсія має вищу цінність для підтвердження діагнозу ГКА, а ультразвук – для виключення ГКА.

Отже, вибір найбільш відповідного діагностичного методу потребує попереднього оцінювання претестової вірогідності діагнозу з урахуванням клінічних проявів та лабораторних тестів, як обговорюється в інших джерелах [77]. На рисунку наведено можливий алгоритм вибору та інтерпретації даних ультразвукового дослідження (УЗД) або біопсії.

При ультразвуковому скануванні найбільш імовірною ознакою, що свідчить на користь ГКА, є нестискуваний «гало»-сигнал [78]. Ультразвукове гало зменшується в розмірах протягом першого тижня терапії ГКС. Тому чутливість ультразвуку залежить від затримки між початком ГКС та проведенням дослідження. Ультразвук найдоцільніше застосовувати в амбулаторній практиці як доступний та недорогий метод.

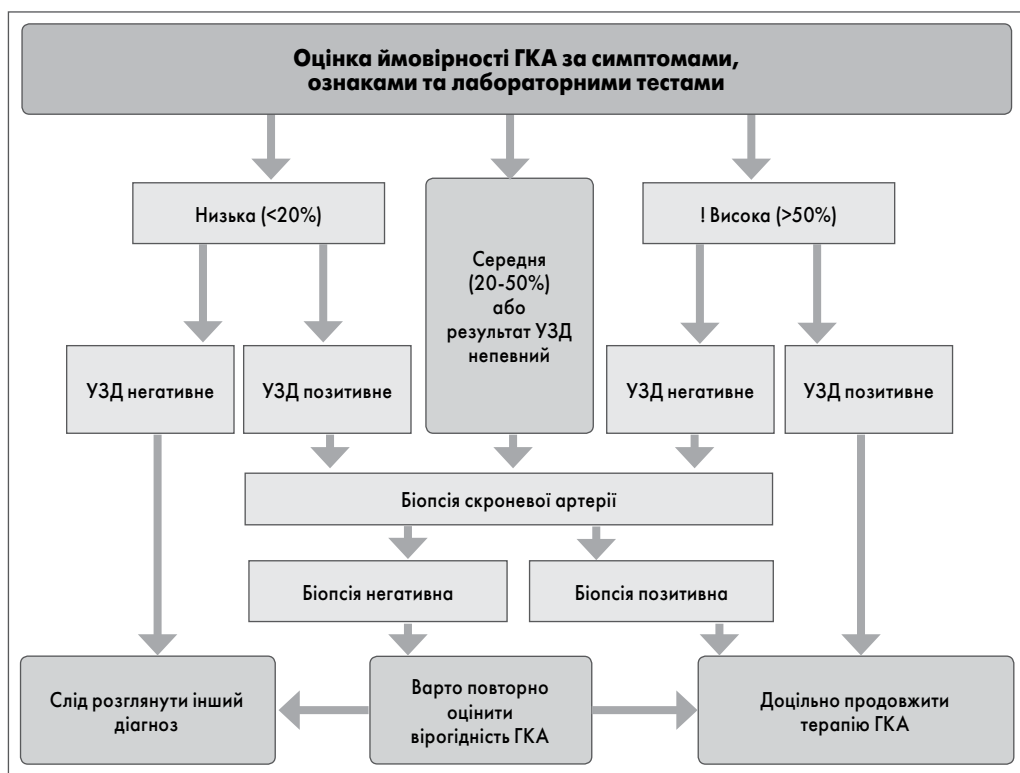


Рисунок. Можливий алгоритм застосування УЗД і біопсії скроневої артерії для підтвердження діагнозу ГКА

Біопсію скроневої артерії має виконувати хірург із досвідом проведення цієї процедури. Довжина зразка повинна становити не менш ніж 1 см після фіксації. Патолог, який оцінює зразок, має володіти досвідом діагностики ГКА. У порівняльному дослідженні біопсії та ультразвуку відмічали суттєві розбіжності в гістологічній інтерпретації між різними патологами [19]. Тому за неоднозначності результатів біопсії (наприклад, при низькому рівні запалення, обмеженому лише адвентиційною оболонкою) патологу слід обговорити їх із клініцистом, який підозрює діагноз ГКА. У разі відсутності запального інфільтрату знахідка загоєного артеріїту недостатня для діагнозу ГКА. Ізольований васкуліт *vasa vasorum* також не є приводом для підтвердження діагнозу. Контралатеральна біопсія здатна дещо підвищувати діагностичну цінність методу, але зазвичай у ній немає потреби. Біопсія може лишатися позитивною протягом кількох тижнів після початку терапії ГКС [79]. Якщо немає доступу до ультразвуку чи біопсії, але є нагода виконати МРТ, слід отримати ЗТ-зображення черепних артерій високої роздільної здатності.

Сильна рекомендація. Пацієнтам із підозрою на ГКА слід виконати підтверджувальне дослідження, як-от біопсія скроневої артерії з довжиною зразка принаймні 1 см, УЗД скрових і підпавхових артерій або обидві процедури за можливості (*якість доказів* ++, *рівень консенсусу* 9,33).



Які обстеження слід провести для оцінки залучення аорти та її проксимальних гілок при ГКА?

У межах дослідження позитронно-емісійна томографія з 18F-фтордезоксиглюкозою (18F-ФДГ-ПЕТ) порівняно із клінічним діагнозом ГКА забезпечувала чутливість 67% і специфічність 100%. КТ-ангіографія асоціювалася з чутливістю 73% і специфічністю 78% [80]. За іншими даними 18F-ФДГ-ПЕТ (за критерієм накопичення 18F-глюкози у грудній клітці) порівняно з біопсією скроневої артерії мала чутливість 54% та специфічність 86% у підтвердженні діагнозу ГКА [81]. Не знайдено досліджень МРТ у діагностиці ВА-ГКА, але є досвід її застосування для виявлення набряку стінки артерій, що є ознакою запалення, а також для точної оцінки люмінального діаметра при дилатації або стенозі великих судин в осіб з артеріотом Такаюсу. МРТ із контрастуванням гадолінієм може допомогти виявити аортит, але результати дуже чутливі до терапії ГКС [84].

На додачу до візуалізації запалення у великих судинах, ФДГ-ПЕТ/КТ здатна виявляти злоякісні пухлини або інфекції, тому може бути корисною для диференційної діагностики. КТ із контрастуванням органів грудної клітки і черевної порожнини також застосовується у клінічній практиці як метод виключення прихованої інфекції або пухлини. Під час КТ із контрастуванням виявлення потовщення стінки аорти може допомогти в підтвердженні діагнозу ГКА, хоча й із нижчою чутливістю, ніж ФДГ-ПЕТ/КТ, а тому використовується у закладах, де ПЕТ недоступна. Ультразвукове сканування також придатне для візуалізації сонних артерій, меншою мірою – підключичних, хребтових артерій і частково аорти, але потребує певного досвіду оператора.

Опціональна рекомендація. 18F-ФДГ-ПЕТ, МРТ, КТ-ангіографію або ультразвукове сканування можна застосувати для оцінки залучення аорти та її проксимальних гілок при ГКА (*якість доказів* +, *рівень консенсусу* 9,36).

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ГКА



Які дози і шляхи введення ГКС найкращі для початкової терапії ГКА у пацієнтів без ішемічних порушень зору?

Клінічних досліджень щодо порівняння різних доз пероральних ГКС при ГКА проведено не було. За клінічним досвідом більшість пацієнтів відповідають на стартову терапію преднізолоном у дозі 40-60 мг. Симптоми полегшуються впродовж перших 1-7 днів, не беручи до уваги можливі незворотні наслідки, як-то втрата зору, інсульт чи некроз тканин. Відсутність відповіді на таку дозу має слугувати сигналом для перегляду діагнозу.

У кількох клінічних дослідженнях початкову дозу преднізолону призначали в розрахунок на масу тіла, як це робиться на практиці при інших системних васкулітах [87-89]. Хоча переваги визначення дозування строго за вагою порівняно з фіксованою дозою не були підтверджені, масу тіла все ж слід брати до уваги при виборі початкової дози преднізолону. Супутні захворювання також варто враховувати, оскільки токсичність ГКС зростає залежно від дози. Доцільно розглянути високу дозу в межах 40-60 мг для лікування пацієнтів, які мають ішемічні черепні прояви ГКА, зокрема ішемічні порушення зору, дисфункцію язика або щелепи з огляду на те, що доказова база є обмеженою.

У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) вивчали внутрішньовенну (в/в) терапію ГКС у пацієнтів із першим неускладненим епізодом ГКА (без історії нещодавньої втрати зору, *amaurosis fugax* або транзиторної ішемічної атаки). У РКД із подвійним засліпленням пацієнти отримували в/в інфузії метилпреднізолону в дозі 15 мг/кг/добу впродовж трьох днів або плацебо та 40 мг/добу преднізолону перорально [90]. У відкритому РКД у дослідній групі однократно в/в вводили 240 мг метилпреднізолону, після чого продовжували терапію пероральним преднізоном по 0,7 мг/кг [87]. У першій контрольній групі застосовували лише пероральний преднізон у дозі 0,7 мг/кг, у другій – в/в інфузії 240 мг метилпреднізолону, а потім 0,5 мг/кг преднізону перорально.

Необхідно зауважити, що докази середньої якості з першого дослідження вказують на можливість зменшити кумулятивну дозу ГКС при застосуванні початкової в/в пульс-терапії [90]. На 78-му тижні лікування медіана кумулятивної дози становила 5636 мг у дослідній групі порівняно з 7860 мг – у контрольній. Пульс-терапія в кумулятивній дозі ГКС не враховувалася. За іншими даними, переваги пульс-терапії щодо зменшення кумулятивної дози ГКС у контрольних точках 1, 2, 6 і 12 місяців не відмічалось (докази дуже низької якості) [87].

Докази низької якості свідчать про вищу ймовірність досягнення ремісії у групі застосування інфузій метилпреднізолону в пацієнтів, які отримували надалі ≤ 5 мг преднізону перорально [90]. Показники відносного ризику (ВР) у трьох контрольних точках становили: 2,46 на 36-му тижні, 5,11 – на 52-му, 2,57 – на 78-му. Не було розбіжності між групами пульс-терапії та контролем за частотою припинення терапії ГКС через 12 місяців, кількістю пацієнтів із принаймні одним рецидивом на 78-му тижні та частотою досягнення ремісії без ліків на 78-му тижні [87, 90]. За частотою основних побічних ефектів ГКС-терапії дослідні та контрольні групи не відрізнялися.

Таким чином, можливо отримати деякі переваги від застосування початкової пульс-терапії, зокрема у вигляді зменшення кумулятивної дози ГКС. Але зважаючи на підвищений ризик побічних ефектів, користь в/в введення ГКС у пацієнтів без гострої або переміжної втрати зору при ГКА залишається невідомою.

Опціональна рекомендація. Стандартна початкова доза ГКС для лікування ГКА має становити 40-60 мг/добу перорально у преднізолоновому еквіваленті (якість доказів +, рівень консенсусу 9,44).



Які дози і шляхи введення ГКС найкращі для початкової терапії ГКА за наявності ішемічних порушень зору?

Клінічні дослідження за участю пацієнтів із гострою ішемією ока на сьогодні не проводили. Однак, згідно з даними спостережень, переважна кількість випадків втрати зору при ГКА мала місце до початку терапії ГКС. Гостра втрата зору внаслідок окулярної ішемії при ГКА потребує невідкладних дій [29]. Введення ГКС в/в (метилпреднізолону) застосовують при системних васкулітах для лікування захворювання, що загрожує життю або органам [91].

Внутрішньовенний шлях забезпечує швидку доставку ГКС до місця дії, висока доза – швидкий початок дії через негеномні ефекти ГКС, тоді як для реалізації геномних через транскрипцію генів необхідно кілька годин [92, 93]. ГКС-терапію в/в використовують також у разі гострої або переміжної втрати зору внаслідок ГКА. Якщо неможливо ввести ГКС в/в, слід приймати по 60-100 мг преднізолону на день перорально тривалістю до трьох послідовних днів.

Опціональна рекомендація. Пацієнти із ГКА, що проявляється гострою або переміжною втратою зору, можуть спочатку отримувати метилпреднізолон в/в у дозі 500-1000 мг впродовж трьох днів, перш ніж перейти на пероральну терапію предніз(ол)оном. Якщо немає швидкого доступу до в/в терапії, не слід затримувати початок перорального застосування предніз(ол)ону (*якість доказів +, рівень консенсусу 9,00*).



Яким чином необхідно виконувати відміну ГКС при ГКА?

В одноцентровому відкритому двомісячному РКД порівнювали різні режими відміни у 35 пацієнтів із новим епізодом ГКА [94]. У перші п'ять днів доза ГКС була однаковою, а надалі застосовували різні режими зниження. Не відмічалось різниці за частотою рецидивів або втрати зору впродовж двох місяців лікування.

У багатоцентровому РКД тоцилізумабу при ГКА було дві групи плацебо [52]. В одній групі преднізон поступово відміняли протягом шістьох, в іншій – 12 місяців. Серед пацієнтів, в яких преднізон відміняли швидше, спостерігалось більше рецидивів, хоча кумулятивна доза ГКС була однаковою.

Опціональна рекомендація. Дозу ГКС слід поступово знижувати до повної відміни впродовж 12-18 місяців та спостерігати, чи не повертаються симптоми ГКА або лабораторні маркери запалення. Швидше зменшення дози можливе у пацієнтів, які мають високий ризик розвитку побічних ефектів ГКС та/або отримують одночасно іншу терапію, що економить дозу ГКС (*якість доказів +, рівень консенсусу 8,81*).



З якою кратністю слід приймати ГКС пацієнтам із ГКА?

В одноцентровому РКД із невстановленою тривалістю спостереження порівнювали ефекти перорального застосування 15 мг преднізону кожні вісім годин з однократним щоденним прийманням 45 мг преднізолону. В третій групі пацієнти отримували 90 мг преднізону через день. В усіх трьох групах терапія в перші п'ять днів розпочиналася однаково – 20 мг преднізону перорально кожні вісім годин [95]. Частота ремісій та рецидивів на 4-му тижні не відрізнялася між групами однократного приймання і розділення добової дози.

Також не було різниці за частотою таких побічних ефектів ГКС, як гіперкортицизм, переломи, ЦД та глюкокортикоїдна міопатія. При порівнянні груп щоденного дозування та застосування через день на 4-му тижні в першій відмічався вищий рівень ремісій (ВР 2,67; ДІ 1,32-5,39) та була нижчою частота рецидивів (ВР 0,11; ДІ 0,02-0,80). Гіперкортицизм частіше траплявся у групі щоденного дозування (ВР 5,95; ДІ 1,57-22,57), проте за частотою переломів, нових випадків ЦД та міопатії групи не відрізнялися.

Таким чином, докази, хоча й низької якості, вказують на вищу ймовірність рецидивів при використанні ГКС через день. Розподіл добової дози на кілька приймань не надає жодних переваг у лікуванні ГКА, проте несе потенційний ризик розладів добового ритму, зокрема сну [96, 97]. Отже, при ГКА раціонально призначати ГКС для приймання всієї добової дози зранку [12, 91].

Опціональна рекомендація. Краще застосовувати ГКС один раз на добу щодня, ніж через день або з поділом добової дози на кілька приймань (*якість доказів +, рівень консенсусу 9,53*).

? Чи слід застосовувати преднізон модифікованого вивільнення замість стандартної терапії?

Наразі немає ані результатів РКД, ані достатнього клінічного досвіду, для того щоб рекомендувати преднізон модифікованого вивільнення за розвитку ГКА (рівень консенсусу 9,72).

? Коли слід додавати інші небіологічні імуносупресанти до ГКС при лікуванні ГКА?

Ефекти метотрексату вивчали у трьох РКД. В одноцентровому 24-місячному РКД із подвійним засліпленням у 42 пацієнтів з новим епізодом ГКА оцінювали ефекти додавання метотрексату в дозі 10 мг на тиждень порівняно із плацебо до перорального преднізолону в початковій дозі 60 мг/добу [98]. В багатоцентровому 12-місячному РКД із подвійним засліпленням в осіб із новим епізодом ГКА (n=98 замість 300 запланованих) аналізували додавання метотрексату по 15 мг на тиждень проти плацебо до перорального преднізону в початковій дозі 1 мг/кг/добу [88]. У меншому одноцентровому РКД із подвійним засліпленням 21 хворому на ГКА, що вже отримував знижену дозу преднізону 30 мг/добу, додатково призначали метотрексат по 7,5 мг на тиждень або плацебо. Початкова доза ГКС лишалася на розсуд лікарів, і деякі пацієнти з очними симптомами отримували в/в пульс-терапію [99].

Об'єднані результати двох більших РКД надали докази середньої якості (+++) щодо здатності метотрексату знижувати частоту рецидивів протягом 1-2 років (ВР 3,20; 95% ДІ 1,49-6,87) [88, 98]. У меншому дослідженні не виявлено різниці в частоті рецидивів між групами метотрексату і плацебо [99]. У жодному випробуванні групи не відрізнялися за кумулятивною дозою ГКС та тривалістю терапії.

Стосовно переносимості метотрексату, за даними трьох досліджень не спостерігалось підвищення частоти відміни через побічні ефекти або посилення окремих несприятливих явищ, зокрема зростання активності печінкових трансаміназ, нудоти/блювання, тромбоцитопенії, оральних виразок, алопеції, діареї та дискомфорту в шлунку [88, 98, 99]. Проте слід зважати, що жодне випробування не мало достатньої статистичної потужності, щоб виявити різницю в частоті побічних реакцій.

До огляду додатково був включений метааналіз індивідуальних даних учасників трьох РКД, в яких вивчали ефект метотрексату [100]. У групі метотрексату порівняно із плацебо мало місце помірне зниження ризику першого і наступного рецидивів, більше ремісій без ГКС (за критерієм повної відміни ГКС протягом 24 тижнів) і зменшення кумулятивної дози ГКС (середня різниця – 1,1 г; p=0,007 на 96-му тижні) [100].

Таким чином, за даними трьох невеликих РКД можна отримати переваги від додавання метотрексату до ГКС у вигляді зниження ризику рецидиву і кумулятивної дози ГКС. У дослідженнях метотрексат вивчали в дозуваннях 7,5-15 мг щотижня. У клінічній практиці застосовують дози до 25 мг щотижня перорально або в підшкірних ін'єкціях.

В одноцентровому 52-тижневому РКД аналізували ефекти додавання азатіоприну до терапії ГКС [101]. Оскільки у дослідження було залучено лише 18 пацієнтів із ГКА, воно не відповідало критеріям включення до огляду, тому жодних рекомендацій стосовно застосування азатіоприну не надано. Також було проведене одне відкрите РКД із дапсоном та ще два – з циклоспорином [102-104]. Потенційна токсичність дапсону та циклоспорино, ймовірно, перевершує будь-які можливі переваги, тому їх не рекомендовано використовувати. За відсутності РКД лефлуноміду при ГКА опубліковані лише поодинокі докази його ефективності, отримані на серіях випадків та у відкритих нерандомізованих дослідженнях [105-107]. У клінічній практиці мікофенолату мофетил або циклофосфамід час від часу призначали як імуносупресори при тяжкому ГКА за аналогією з використанням при інших системних васкулітах, але формально ці засоби при ГКА не вивчали.

Опціональна рекомендація. Метотрексат можна розглядати як додаткову терапію на етапі зниження дози ГКС у пацієнтів із високим ризиком побічних ефектів ГКС або при рецидиві. Недостатньо доказів, щоб рекомендувати будь-які інші імуносупресори при ГКА, включно з аза-тіоприном, лефлуномідом та мікофенолату мофетилем (*якість доказів ++, рівень консенсусу 8,92*).

Які біологічні препарати можна застосовувати при ГКА на додачу до стандартної терапії?

Тоцилізумаб був схвалений для лікування ГКА у США та Європейському союзі 2017 р. на підставі результатів двох РКД [52, 89]. У дослідженні взяли участь особи з першим епізодом ГКА в житті, а також пацієнти з рецидивами [52]. Останніх включали за умови, що попередній курс лікування завершився більш ніж чотири роки тому. Тоцилізумаб додавали на етапі зниження дози преднізолону, за шість місяців до повної відміни ГКС. Учасники групи плацебо отримували терапію преднізоном за одним із двох альтернативних режимів, із поступовим зниженням дози до повної відміни впродовж шести місяців або одного року, якщо пацієнт залишався в ремісії. Якщо відбувався рецидив, дозу преднізону підвищували за рішенням лікаря.

Первинної кінцевої точки (стабільної ремісії впродовж одного року за умови повного виконання протоколу відміни ГКС, за критерієм ремісії, що включав зниження рівня СРБ) було досягнуто в 56% пацієнтів, які щотижня отримували підшкірні ін'єкції тоцилізумабу, та у 53% тих, кому його вводили через тиждень. У групі плацебо стабільної ремісії вдалося досягти у 14% хворих, в яких преднізон відміняли впродовж шести місяців, та у 18% – протягом року. При порівнянні тоцилізумабу (щотижневі ін'єкції) з плацебо (плюс 6-місячний режим поступової відміни ГКС) відношення шансів на досягнення стабільної ремісії становило 4,0 (95% ДІ 1,97-8,12; висока якість доказів). Порівняльні аналізи між іншими групами виявили схожі результати зі значеннями відношення шансів від 3,01 до 3,79.

У меншому дослідженні також відмічалось збільшення безрецидивної виживаності протягом одного року (висока якість доказів) та зменшення кумулятивної дози ГКС у групах терапії тоцилізумабом (середня різниця – 1434 мг) [89]. Незважаючи на скорочення загального навантаження ГКС внаслідок додавання тоцилізумабу, випробування не мали достатньої статистичної потужності для підтвердження зниження частоти глюкокортикоїдних побічних ефектів.

Зазначалося, що ГКС-зберігальна терапія тоцилізумабом може бути найбільш економічно доцільною в таких підгрупах пацієнтів із ГКА:

- в осіб, які потребують ескалації дози ГКС через рецидив хвороби;
- у хворих, які мають підвищений ризик несприятливих реакцій ГКС (наприклад, через супутні патології або інші фактори ризику глюкокортикоїдної токсичності).

Абатацепт вивчали як терапію ГКА у невеликому дослідженні [108]. Всі пацієнти отримували препарат від початку додатково до ГКС. Ті, що досягли ремісії, були рандомізовані на 12-му тижні для продовження терапії абатацептом або плацебо. Первинною кінцевою точкою був період часу до рецидиву. За цим критерієм результати дослідження з високою статистичною значущістю свідчили на користь абатацепту. Апостеріорний аналіз для порівняння частки пацієнтів, які лишалися в ремісії на 12-му місяці, не виявив значущої різниці між групами (ВР 1,50; ДІ 0,71-3,17; середня якість доказів), імовірно, через недостатню чисельність вибірки. Наразі абатацепт не має офіційного схвалення від регуляторних органів як засіб лікування ГКА.

Інгібітори фактора некрозу пухлин (TNF) вивчали у двох РКД [109, 110]. В обох випробуваннях ефективності виявлено не було, але мало місце зростання частоти інфекцій. Третє невелике дослідження впливу етанерцепту не задовольняло критеріям включення в огляд [111].

Хоча було показано зниження кумулятивної дози ГКС у групі етанерцепту, за первинною кінцевою точкою його ефективність у лікуванні ГКА не підтвердилася. З огляду на ці результати, інгібітори TNF не можуть бути рекомендовані при ГКА.

Сильна рекомендація. Тоцилізумаб можна розглядати як терапію ГКА додатково до ГКС на етапі зниження дози, особливо у пацієнтів із високим ризиком глюкокортикоїдної токсичності або рецидивами. Інгібітори TNF не рекомендовані при ГКА (*якість доказів +++*, *рівень консенсусу 9,61*).



Чи слід призначати антикоагулянти або антиагреганти при ГКА?

РКД із використанням ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або інших антиагрегантів/антикоагулянтів при ГКА не проводили. У кокранівському огляді не було виявлено доказів РКД для оцінки ефективності та безпеки низької дози АСК як додаткової терапії ГКА [112]. Тож рутинне застосування антикоагулянтів або антиагрегантів при ГКА не рекомендоване через брак доказів (*рівень консенсусу 9,28*).



Чи варто призначати холестерин-знижувальні засоби при ГКА?

РКД із використанням таких засобів не проводили. При прийнятті рішення стосовно призначення статинів або інших холестерин-знижувальних препаратів слід керуватися відповідними експертними настановами із вторинної профілактики коронарних та інших атеросклеротичних судинних захворювань. Таким чином, рутинне застосування холестерин-знижувальних засобів, таких як статини, при ГКА не рекомендоване через брак доказів (*рівень консенсусу 9,53*).

ПРАКТИЧНЕ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ І МОЖЛИВІ ПЕРЕПОНИ

Ця настанова окреслює основні підходи, в межах яких рекомендовано надавати медичну допомогу пацієнтам із запідозреним ГКА. Проте індивідуальні обставини можуть чинити значний вплив, тому в складних випадках клініцисти мають погоджувати клінічні рішення з пацієнтами. Крім того, певні обмеження системи охорони здоров'я та організаційні недоліки на практиці можуть перешкоджати впровадженню рекомендацій. Зокрема, можливість швидкого підтвердження діагнозу судинним УЗД залежить від наявності не лише відповідного обладнання та спеціаліста, але й затвердженого клінічного маршруту пацієнтів із підозрою на ГКА у лікувально-профілактичних закладах, з урахуванням ургентності стану та необхідності швидкої інтерпретації даних первинного огляду.

Іншим етапом надання допомоги, що потребує додаткової організаційної роботи, є спостереження за хворим, який отримує терапію ГКС, із контрольними оглядами кожні 2-8 тижнів у перші шість місяців. Для цього необхідна обов'язкова співпраця спеціалізованої ланки (ревматолога) із первинною ланкою медичної допомоги.

*Підготував **Сергій Романюк***

*Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті
www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov*

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Засновник

Ігор Іванченко

Видавець

Видавництво ТОВ «МЕДІАПРОСТІР
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Генеральний директор

Ігор Іванченко

Редакційний відділ

(044) 521-86-86

Відділ реклами

(044) 521-86-91

**Відділ передплати
та розповсюдження**

(044) 364-40-28

podpiska@health-ua.com

Адреса редакції:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 14877-3848Р від 15.01.2009

Підписано до друку: грудень 2020 р.

Друк – ФОП Ленко Ігор Валерійович
вул. Симиренка, 5-В, оф. 32, м. Київ, 03134

Загальний наклад – 15 000 прим.

Редакція має право публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів. За достовірність
фактів, цитат, імен, географічних назв та інших
відомостей відповідають автори. Передрук
матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Відповідальність за зміст рекламних
та інформаційних матеріалів несуть особи,
які подали їх для розміщення у виданні.

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



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



Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомированість. **Повна інформація** знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк KGaA, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інфор-

мація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

АТ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353: 9–13.

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

MERCK

acino

Швейцарські стандарти якості