



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 4 (89)
2023 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37639



Докторка медичних наук,
професорка

Лариса Яковлева

Місце β -блокаторів
у лікуванні
артеріальної гіпертензії

Читайте на сторінці **8**



Докторка медичних наук,
професорка

Віра Целуйко

Роль статинотерапії
у профілактиці серцево-
судинних захворювань
і лікуванні атеросклерозу

Читайте на сторінці **10**



Докторка медичних наук,
професорка

Єлизавета Студіна

Біль
у практиці ревматолога:
основні
ключові точки

Читайте на сторінці **20**



Доктор медичних наук,
професор

Дмитро Лашкул

Персоналізований
підхід
у веденні пацієнта
з артеріальною
гіпертензією

Читайте на сторінці **29**

Диклоберл®

diclofenac sodium



**ДИКЛОФЕНАК
№1 В УКРАЇНІ**
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ЛІКАРІВ¹



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл N75.
Склад: Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенату натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенату натрію). Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.
Показання. Диклоберл® N75
Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального більового синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри; м'язової та білярної колики; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.
Противпоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровоотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровоотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровоотечі). Перетливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV).

Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.
Спосіб застосування та дози.
Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів.
Дорослі. Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. Діти. Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.
Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсуліт, порушення кровотоку (анемія, нейлопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, ексема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергичний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.
За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №657 від 07.04.2023). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського

засобу, а саме повний перелік побічних ефектів, особливостей застосування, спосіб застосування та дози.
Виробник. Диклоберл® N75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП №УА/9701/01/01.
Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.
За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.
1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «Pharmiglobe» / Фармастандарт компанії Proxima Research. 2. Інструкції для медичного застосування препарату Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020.
* Фармакологічні властивості. Після введення 75 мг диклофенату шляхом внутрішньом'язової ін'єкції
UA-DIC-02-2023-V1-Print. Затверджено 09/05/2023

- ✓ АМПУЛИ СИСТЕМИ OPC (ONE-POINT CUT) — НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ ПОТРІБНЕ!²
- ✓ В СЕРЕДНЬОМУ МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ^{2*}



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)



Оновлення консенсусної заяви Європейського товариства атеросклерозу щодо гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії: нові методи лікування та клінічні рекомендації

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГСГ) – рідкісне генетичне автосомно-напівдомінантне захворювання, для якого характерне значне підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та прискорений розвиток атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ), що нерідко призводить до передчасної смерті. Вказана патологія однаково часто вражає як чоловіків, так і жінок (Tromp et al., 2022; Cuchel et al., 2014). Недостатня діагностика та неналежне лікування ГСГ є основними проблемами, що позначаються на несприятливому прогнозі перебігу захворювання. За нещодавніми оцінками до 30 тис. осіб у всьому світі мають ГСГ, а діагностувати захворювання вдалося лише в 5% популяції (Hu et al., 2020; Beheshti et al., 2020; Tromp et al., 2022). Розрахункова глобальна поширеність ГСГ за регіонами світу, згідно з поділом Організації Об'єднаних Націй на підставі даних про населення 2020 р., коливається в діапазоні від 1:250 000 до 1:360 000 (Hu et al., 2020; Beheshti et al., 2020). Пропонуємо до вашої уваги огляд оновленої консенсусної заяви Європейського товариства атеросклерозу (EAS, 2023) щодо лікування пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією «2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance», опублікованої у European Heart Journal (2023; 25: 776-791).

У серпні 2014 р. фахівці Європейського товариства атеросклерозу (EAS) опублікували у виданні *European Heart Journal* статтю, яка відображала позицію кардіологів щодо ГСГ.

Варто зауважити, що на той час стратегії лікування ГСГ були обмежені, проте заклики до дії та рекомендації експертів сприяли значному прогресу, особливо в розумінні генетичної складності ГСГ і розробки нових методів лікування (France et al., 2016; Watts et al., 2014; Narada-Shiba et al., 2018; Brunham et al., 2018; Watts et al., 2021; Grosej et al., 202; Wilemon et al., 2020; Vallejo-Vaz et al., 2015).

Однак поточні питання щодо скринінгу, діагностики та лікування пацієнтів із ГСГ гостро потребували нових консенсусних заяв. Причинами гіподіагностики, як зазначають дослідники, є недостатні обізнаність та зусилля зі встановлення діагнозу, а також невідповідність між клінічним діагнозом та інтерпретацією результатів генетичних досліджень постачальниками медичних послуг.

Натепер проблемами діагностування й лікування дисліпідемій опікується Глобальний реєстр (ICC), заснований клініцистами та підтриманий EAS, у якому беруть участь >750 учасників у 38 країнах світу (спільноти з високим і низьким рівнем доходу). Згідно з цією програмою, як зазначають дослідники, лікування пацієнтів із ГСГ не є оптимальним (Tromp et al., 2022).

Як свідчить практика, діагноз таким пацієнтам встановлюють зазвичай запізно (середній вік 12 років), при цьому клінічна картина коронарного атеросклерозу (АС) або захворювання аортального клапана розвивається приблизно в 10% пацієнтів, тоді як лише в 5% вдається досягти цільових показників ХС ЛПНЩ (Tromp et al., 2022).

Серйозною проблемою також є нерівність у доступі до лікування серед цієї популяції хворих у менш заможних країнах, що має неабиякий вплив на стан їхнього здоров'я, зокрема серцево-судинної системи (ССС) (Tromp et al., 2022).

Зважаючи на практичні проблеми в різних частинах світу, постає гостра потреба у терміновому вживанні заходів для підвищення обізнаності та впровадження практичних клінічних рекомендацій щодо лікування ГСГ.

В оновленій настанові EAS (2023) представлено висновки та розглянуто практичні обмеження, що мають вплив на рівність доступу пацієнтів із ГСГ до надання послуг у сфері охорони здоров'я.

Щоб поліпшити рівень діагностики та лікування ГСГ, важливо узгодити досягнення сучасних наукових знань у цій сфері із медичними реаліями в усьому світі.

Діагностика ГСГ Клінічні критерії

Рівень ХС ЛПНЩ у плазмі є критичним показником для клінічної діагностики ГСГ. Фахівці EAS2014 р. запропонували такі діагностичні критерії:

- Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які не отримували лікування, – >13 ммоль/л (>500 мг/дл).

- Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які отримували традиційну терапію (статири та езетиміб), – >8 ммоль/л (>300 мг/дл).

- Ксантомами шкіри або сухожилів до 10 років.

- Підвищення рівня ХС ЛПНЩ у нелікованих пацієнтів, у яких обоє батьків мають гетерозиготну гіперхолестеринемію (Cuchel et al., 2014).

Ураховуючи генетичну складність ГСГ і варіабельність рівнів ХС ЛПНЩ і клінічних фенотипів, рівні ХС ЛПНЩ не є єдиним діагностичним критерієм (рис.).

Хоча насправді рівень ХС ЛПНЩ 10 ммоль/л (>~400 мг/дл) потребує подальшого дослідження, зокрема детального аналізу медичного і сімейного анамнезу, а також проведення генетичного тестування.

Оновлені критерії EAS (2023) щодо діагностики ГСГ

Клінічні критерії

Критерії ХС ЛПНЩ: рівень ХС ЛПНЩ >10 ммоль/л (>~400 мг/дл) без

терапевтичних втручань свідчить про ГСГ та потребує подальшого дослідження для підтвердження діагнозу.

Додаткові критерії: ксантоми шкіри або сухожилів у віці до 10 років та/або підвищений рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів без лікування та з гетерозиготною СГ в обох батьків.

Генетичні критерії

Генетичне підтвердження біалельних патогенних / імовірно патогенних варіантів у різних хромосомах генів LDLR (ген, що кодує рецептор ЛПНЩ), APOB (ген, що кодує аполіпопротеїн В), PCSK9 (ген, що кодує білок пропротеїноконвертази субтилізину / кексину типу 9) або LDLRAP1 (ген, що кодує білок-адаптер рецептора ЛПНЩ) або ≥2 таких варіантів у різних локусах.

Диференційна діагностика ГСГ

ГСГ слід диференціювати із захворюваннями, що супроводжуються підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ:

- Ситостеролемія (або «фігостеролемія») – автосомно-рецесивне захворювання, спричинене рідкісними патогенними мутаціями будь-якого з генів локусу ABCG5 або ABCG8 (або принаймні один такий варіант у кожному гені); при цьому підвищені рівні ХС ЛПНЩ добре реагують на діету, застосування езетимібу та/або іонообмінних смол.

- Хвороба накопичення ефірів холестерину (хвороба Вольмана) – дефіцит лізосомальної кислотної ліпази, спричинений мутаціями в гені LIPA, для лікування успішно застосовують замісну ферментну терапію (Salen et al., 2004; Kidambi et al., 2008; Hansel et al., 2014; Hegele et al., 2020).

- Пацієнти із синдромом ван-Богарта–Шерера–Епштейна можуть мати ксантоми, схожі на ГСГ, але рівні ХС у плазмі у межах норми або помірно підвищені (із підвищеним рівнем холестеролу), захворювання супроводжується розвитком неврологічних, когнітивних та офтальмологічних симптомів (Bjorkhem et al., 2013; Koyama et al., 2021).

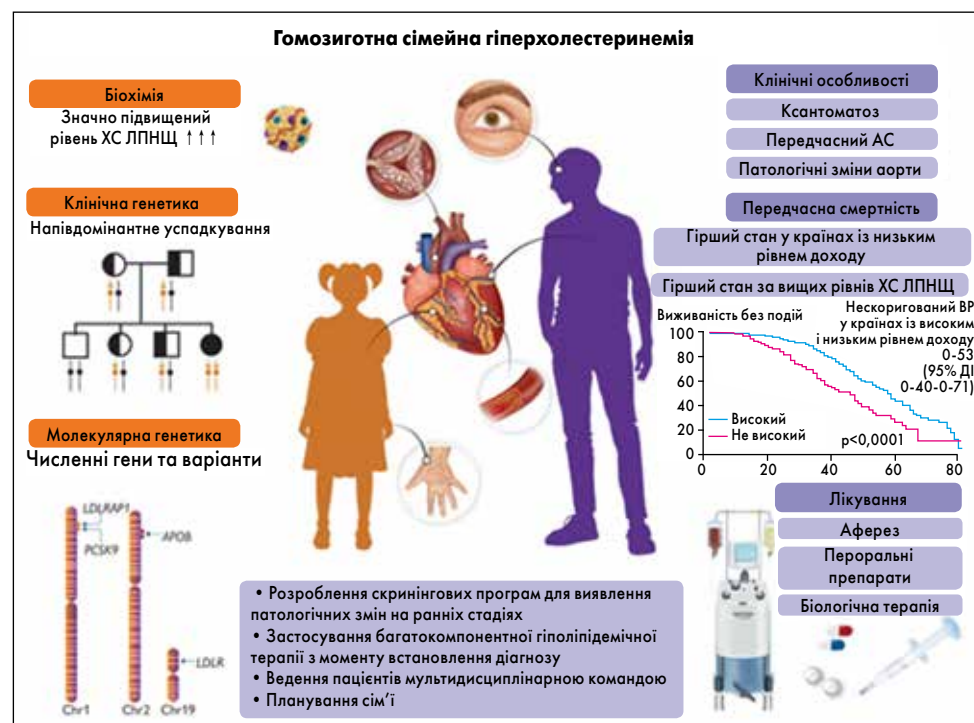


Рис. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія
Примітка. ДІ – довірчий інтервал; ВР – відносний ризик.
Адаптовано за М. Cuchel et al., 2023.

Ключова рекомендація

Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які не отримували лікування, >10 ммоль/л (>400 мг/дл) свідчить про наявність ГСГ та потребує подальшого обстеження.

Менеджмент ГСГ

Скерування пацієнта з ГСГ до спеціалізованого центру для відповідного лікування, спрямованого на зниження

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

рівня ЛПНЩ, і зворотного каскадного скринінгу має важливе значення. Початковий лабораторний аналіз має бути всебічним і враховувати такий показник, як рівень ліпопротеїну, асоційований із підвищеним ризиком ССЗ (Kronenberg et al., 2022).

Оскільки в більшості пацієнтів ГСГ виявляють у дитинстві, педіатри відіграють ключову роль у розробці плану ведення, запроваджуючи відповідні заходи щодо способу життя та запобігаючи іншим чинникам ризику розвитку атеросклеротичних ССЗ (Suchel et al., 2014).

Кардіологи також є важливою ланкою мультидисциплінарної команди лікування. Зокрема, первинний огляд пацієнта має охоплювати фізикальне обстеження з аускультатією, яка є особливо цінним в умовах обмеженого доступу до візуалізаційних методів. Прискорений розвиток АС, як правило, з ураженням кореня аорти та устя коронарних артерій, є характерними ознаками для ГСГ.

Як зазначають дослідники, кальциноз клапанів аорти став дуже поширеним зі збільшенням тривалості життя (Suchel et al., 2014; Luijck et al., 2019).

Через пізню діагностику та тяжкість захворювання кардіологи наполегливо рекомендують детальне дослідження ССС на початковому етапі, якщо воно доступне. Ехокардіограма та низькодозова комп'ютерна томографія (КТ), ангіографія рекомендовані для оцінювання тягаря захворювання з особливим акцентом на ураження високого ризику устя коронарних артерій. Низькодозова КТ є кращою для виявлення субклінічного АС коронарних артерій і кореня аорти і допомогти спрямувати терапію, оскільки клапанні та надклапанні захворювання аорти можуть прогресувати навіть за зниження рівнів ХС ЛПНЩ (Luijck et al., 2019).

Візуалізація сухожилів як частина рутинного клінічного оцінювання не рекомендована. Діагностика в дорослих і дітей потребує різних протоколів візуалізації, проте обидва передбачають визначені шляхи направлення і міждисциплінарне обговорення.

Візуалізація ССС у лікуванні ГСГ

- Поліваскулярний субклінічний АС може виявлятися в разі ГСГ у коронарних, стегнових і каротидних судинах. Тому візуалізація, якщо вона доступна, є важливим інструментом у веденні хворих із ГСГ.

- Маркером ранньої стадії АС є каротидна бляшка, а не збільшення товщини інтими-медії сонної артерії. Кількісне оцінювання каротидних бляшок за допомогою тривимірного ультразвуку є надійним показником прогресування захворювання та відповіді на терапію. Показово, що магнітно-резонансна томографія (МРТ) із високою роздільною здатністю виявляє тромбоз і багаті на ліпідні каротидні бляшки.

- Пацієнтам із ГСГ слід проводити ехокардіографічне дослідження серця та аорти на початковому етапі та надалі щорічно. КТ-ангіографію необхідно виконувати принаймні раз після досягнення віку 3 років, оскільки вона також дає змогу диференціювати аортальний стеноз і стеноз устя коронарних артерій (який може бути безсимптомним).

Стрес-електрокардіограму слід виконувати лише після виключення стенозу устя коронарних судин або аортального стенозу.

- Контрольну КТ-ангіографію необхідно застосовувати за клінічними показаннями. Частота спостереження у дітей залежить від початкового рівня захворювання, ступеня зниження ХС ЛПНЩ, радіаційного ризику та вартості. Опромінення може бути меншою проблемою у разі використання новіших пристроїв КТ і протоколів візуалізації. Рання візуалізація може допомогти виявити м'які бляшки, які є мішенню для втручання та можуть спричинити безсимптомний АС.

- Оцінка вмісту кальцію в коронарних артеріях має менше прогностичне значення у молодих пацієнтів, оскільки в бляшках може ще не розвинути значна кальцифікація.

- Інвазивна коронарографія показана пацієнтам із симптомами та/або ознаками, що вказують на ішемію або порушення функції клапана.

- Атеросклеротичне навантаження на аорту також можна оцінити за допомогою МРТ або череззстравохідної ехокардіографії.

Для визначення наявності ішемії може бути використаний ретельний електрокардіографічний або ядерний стрес-тест. Резерв швидкості коронарного кровотоку, визначений неінвазивно за допомогою ехокардіографії, також використовували для визначення ризику.

Лікування і цільові рівні ХС ЛПНЩ

Через наявність дуже високого ризику в таких пацієнтів група експертів EAS пропонує такі самі цілі щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ при ГСГ, як і рекомендовані настановами для пацієнтів із високим і дуже високим ризиком.

Отже, у дорослих пацієнтів із ГСГ (≥ 18 років) цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) і $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл) за наявності хоча б одного додаткового чинника ризику атеросклеротичних ССЗ (підвищений рівень ліпопротеїну, цукровий діабет) або діагнозу АС в анамнезі (Mach et al., 2020).

Комісія визнає, що вказані цілі екстрапольовані з експертних рекомендацій, які не були протестовані в клінічних дослідженнях, і що їх досягнення є доволі складним завданням у реальній практиці. У реєстрі Міжнародного клінічного співробітництва з атеросклерозу (НІСС) лише в 12% дорослих пацієнтів у країнах із високим рівнем доходу вдалося досягти рівня ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л (Tromp et al., 2022).

Група експертів вважає, що подальший прогрес і покращений доступ до лікування гіполіпідемічними препаратами полегшать досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у майбутньому.

Визначальним для прийняття терапевтичних рішень є рівень ХС ЛПНЩ (тобто фенотип), а не наявність генетичного діагнозу. Комбінована гіполіпідемічна терапія (як фармакологічне втручання) і аферез ЛП є основою лікування разом із заходами щодо способу життя (дієта та відмова від куріння) (Rau et al., 2022).

Лікування пацієнтів із ГСГ слід починати якнайшвидше, в ідеалі це має відбуватися відразу після встановлення діагнозу.

Методи лікування ГСГ у дитячому віці

Як зазначають автори, після встановлення діагнозу пацієнтам необхідно запропонувати змінити спосіб життя, призначити статини та езетиміб.

У разі, якщо рівень ХС ЛПНЩ становить > 8 ммоль/л (300 мг/дл), можна розглянути аферез ЛП.

Якщо рівень ХС ЛПНЩ > 3 ммоль/л (115 мг/дл), слід розглянути нові методи лікування, якщо вони доступні та прийнятні за вартістю. Якщо аферез ЛП або нові методи лікування недоступні, необхідно розглянути можливість трансплантації печінки (Reijman et al., 2021).

Пацієнтам із ГСГ необхідно починати лікування з високоінтенсивного статину та езетимібу, а не з монотерапії статином, проте слід пам'ятати, що для досягнення цільових рівнів більшості знадобиться додаткова терапія. Якщо можливо, протягом 8 тижнів потрібно розглянути застосування пропротеїноконвертази субтилізину / кексину типу 9 (PCSK9). Відповідь на такі методи лікування залежить від ступеня залишкової активності рецепторів ЛПНЩ (Mohamed et al., 2021).

Терапія моноклональними антитілами PCSK9 (еволюмаб або алірокумаб у затверджених для ГСГ дозах) є ефективною в багатьох пацієнтів із ГСГ (Raal et al., 2015; Blom et al., 2020; Santos et al., 2020; Raal et al., 2017; Stein et al., 2013).

Якщо в пацієнта встановлено додаткове зниження рівня ХС ЛПНЩ на $> 15\%$, терапію, спрямовану на PCSK9, можна продовжувати, але якщо відповідь буде неналежною, слід розглянути питання про її припинення. Тоді як середнє зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\sim 30\%$ на тлі терапії, спрямованій на PCSK9, ймовірно, зменшить ризик подій АС СС-подій, рівні ХС ЛПНЩ залишатимуться значно вищими за рекомендовані для більшості пацієнтів.

Подальші варіанти передбачають терапію, спрямовану не на рецептори ЛПНЩ, і/або аферез ЛП.

Нові методи лікування, які не залежать від залишкової функції рецепторів ЛПНЩ

Ломітапід є пероральним інгібітором білка-переносника мікросомальних тригліцеридів, що чинить вплив на продукування ліпопротеїнів дуже низької щільності, попередник ЛПНЩ (Hussain et al., 2012).

У реальній практиці ломітапід, доданий до стандартної терапії, знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі на 60%, хоча й з певною варіабельністю відповіді, та рівень ліпопротеїну — на $\sim 15\%$ через 26 тижнів (D'Erasmus et al., 2017; Suchel et al., 2013).

За результатами проведеного експерименту L. D'Erasmus et al. (2021) ломітапід забезпечував кращий контроль рівня ХС ЛПНЩ, ніж аферез ЛП.

Крім того, попередні висновки Пан'європейського проекту з ГСГ, у якому взяли участь 75 пацієнтів, засвідчили, що лікування ломітапідом упродовж до 9 років (у середньому 19 місяців) більш ніж у половини випадків під час останнього візиту сприяло досягненню принаймні 50% зниження рівня ХС ЛПНЩ, із меншою потребою в аферезі у значної частки пацієнтів (D'Erasmus et al., 2022).

Проте стеатоз печінки залишається проблемою, і візуалізаційні методи продемонстрували помірне збільшення

жиру в печінці за нормальної її еластичності під час тривалого лікування в реальному житті, що відповідає даним клінічних досліджень (Blom et al., 2017).

Інший підхід був націлений на ангіопоетиноподібний білок 3 (ANGPTL3), який модулює метаболізм ліпідів і ліпопротеїнів і має плейотропні функції.

Евінакумаб — це моноклональне антитіло ANGPTL3, що використовують для лікування пацієнтів із ГСГ віком від 12 років із ГСГ на підставі результатів дослідження ELIPSE. У цьому експерименті евінакумаб (15 мг/кг внутрішньовенно щотижня) знижував рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 50% більше, ніж максимально переносима гіполіпідемічна терапія з аферезом ЛП або без нього, із порівнянню відповіддю під час відкритого лікування (Raal et al., 2020).

Довгострокове спостереження (медіана 53 тижні, максимум 132 тижні) також підтвердило тривале та подібне зниження рівня ХС ЛПНЩ у дорослих і підлітків (43 і 52% відповідно) (Gaudet et al., 2021; Raal et al., 2021).

Важливо, що відповідь на евінакумаб не залежала від генотипу ЛПНЩ і була подібною у пацієнтів із біалельними нульовими варіантами або з прогнозованою залишковою функцією рецептора ЛПНЩ (Raal et al., 2020).

Аферез ЛП

У дітей і дорослих із ГСГ аферез ЛП є важливим як доповнення до іншої гіполіпідемічної терапії, отже, життєво необхідний у країнах, де немає доступу до нових методів лікування (Stefanutti et al., 2017).

Обмеженнями є змінний доступ, вартість і тривалість процедури, що позначається на якості життя пацієнта (Alothman et al., 2022).

Лікування слід розпочинати якомога раніше, в ідеалі у пацієнтів віком 3 роки і не пізніше ніж 8 років, залежно від відповідного венозного доступу. Зазвичай аферез ЛП проводять кожні два тижні або навіть щотижня. Якщо це недоступно, можна розглянути можливість обміну плазми.

Дані реєстру надають переконливі докази ефективності та клінічної користі аферезу ЛП у дорослих зі зникненням таких клінічних ознак, як ксантоми; натепер немає серйозних занепокоєнь щодо його безпеки (Kayikcioglu et al., 2018; Pottle et al., 2019).

Як зазначають дослідники, ефекти відміни повільніші в разі гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії, ніж за гетерозиготної (до 30 днів), із середнім зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 55%, а також зниженням концентрації ліпопротеїну більш ніж на 50% (Kroon et al., 2000; Thompson et al., 2010).

Частота або потреба в аферезі може бути зменшена за допомогою нових лікувальних засобів, як-от ломітапід та евінакумаб.

Трансплантація печінки

Трансплантація печінки може бути варіантом для невеликої підгрупи пацієнтів із ГСГ, особливо тяжко уражених маленьких дітей із біалельними нульовими варіантами.

Її можна вважати крайнім засобом, якщо, попри максимальну терапію, є ознаки прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) і рівень ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л (> 70 мг/дл) або

за мінімальної чи стабільної ІХС, але при цьому рівень ХС-ЛПНЩ >13 ммоль/л (>500 мг/дл). Комбіновану трансплантацію печінки / серця може бути рекомендовано в разі швидкопрогресуючого захворювання або значного ураження серця (France et al., 2016; Ibrahim et al., 2012).

Наявні кілька повідомлень про випадки, які демонструють нормалізацію рівня ХС ЛПНЩ упродовж кількох тижнів після трансплантації нормальної донорської печінки, яка зберігається до 28 років (El-Rassi et al., 2011; Martinez et al., 2016; Al Dubayee et al., 2022; Ishigaki et al., 2019).

Проте вплив на ІХС менш добре задокументований, хоча дослідники повідомляли про її регрес, вплив на стеноз аорти невідомий (Martinez et al., 2016; Cerphus et al., 2019; Schmidt et al., 2008; Revell et al., 1995; El-Rassi et al., 2011; Greco et al., 2016).

Як зазначають автори, необхідно ретельно зважувати переваги й ризики трансплантації печінки, що можуть призвести до хірургічних ускладнень, гострого і хронічного відторгнення донорського органа та побічних реакцій імуносупресивної терапії, хоча вони зменшилися порівняно з першим звітом 1984 р. і відрізняються залежно від медичного закладу (France et al., 2016).

Важливими є також доступ до центру трансплантації печінки з відповідним досвідом у дітей і дорослих, а також відсутність протипоказань для операції з трансплантації та імуносупресивної терапії, зокрема ймовірності поганої прихильності.

Група експертів EAS виступає за створення глобального реєстру пацієнтів із трансплантацією печінки, що сприятиме більш комплексному оцінюванню цього підходу.

Нові терапевтичні підходи

Нині вчені активно працюють над розробленням нових підходів до блокади PCSK9 і ANGPTL3, зокрема над терапією малими інтерференційними (мі)РНК.

Власне, досягнення в галузі біотехнології пропонують у майбутньому можливість перенесення генів у печінку і редагування генів за ГСГ (Bajaj et al., 2022; Cesaro et al., 2022).

Перенесення генів за допомогою аденоасоційованого вірусу (AAV) є життєздатним підходом до тривалої експресії трансгенів у доклінічних моделях ГСГ. Нещодавно завершено перше випробування 1/2-ї фази опосередкованого AAV перенесення гена LDLR людини у 9 пацієнтів із ГСГ (NCT 02651675) (Bajaj et al., 2022).

У доклінічних моделях редагування генів на основі CRISPR (кластеризовані регулярні короткі паліндромні повтори, регулярно розташовані групами), як зазначають дослідники, успішно модифікували як ANGPTL3, так і PCSK9, що суттєво знижувало рівень ХС ЛПНЩ (Musunugu et al., 2021).

Клінічні випробування першого лікування CRISPR PCSK9 (VERVE-101) тривають у Великій Британії та Новій Зеландії та очікують на розгляд у США (Verve Therapeutics, 2022).

Попри перспективність цих підходів, вони потребують ретельного вивчення проміжної та довгострокової безпеки й ефективності.

Основні рекомендації щодо лікування ГСГ

Рекомендація 1

Гіполіпідемічну терапію слід розпочинати з моменту встановлення діагнозу, використовуючи кілька засобів та/або аферез ЛП для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ.

Рекомендація 2

Генна терапія та редагування генів на основі CRISPR є перспективними підходами, але для оцінювання їх ефективності та безпеки необхідні клінічні випробування.

Рекомендація 3

Необхідне мультидисциплінарне лікування, зокрема в спеціалізованих центрах, яке поєднує візуалізаційні дослідження, терапію та комплексну підтримку пацієнтів із ГСГ.

Глобальні перспективи

Сьогодні ГСГ є серйозною проблемою, оскільки її важко діагностувати та лікувати в усіх регіонах світу. За даними реєстру НІСС, наслідки для СС-здоров'я є негативними. Як відомо, перша серйозна СС-подія в середньому відбувається у віці 31 рік, а у 4% пацієнтів – у віці до 18 років (Tromp et al., 2022).

На жаль, нерівність у лікуванні пацієнтів із ГСГ суттєво поглиблює цю проблему: у реєстрі НІСС пацієнти з країн із нижчим рівнем доходу мають вищі рівні ХС ЛПНЩ під час лікування та переживають свою першу СС-подію приблизно на 10 років раніше, ніж у країнах із вищим рівнем доходу (середній вік 24,5 проти 37 років).

Важливим аспектом є обмежений або відсутній доступ до новітніх високо-ефективних методів зниження рівня ХС ЛПНЩ, а також до генетичного тестування для полегшення діагностики менш важких або екстремальних фенотипів (Tromp et al., 2022).

Ці висновки підкріплюють заклик до дій щодо поліпшення лікування пацієнтів із ГСГ у всьому світі (Groselj et al., 2022; Wilemon et al., 2020; Vallejo-Vaz et al., 2015).

Чому потрібен глобальний погляд на ГСГ

- За інформацією з реєстру НІСС:
- Недостатня обізнаність.
 - Гіподіагностика – відсутність національних програм скринінгу рівня ХС, зокрема універсального педіатричного скринінгу на СГ, і обмежений доступ до генетичного тестування.
 - Відсутність систематичних діагностичних критеріїв (генетичних, варіабельність рівнів ХС ЛПНЩ).
 - Перешкоди для лікування – новіші методи лікування або аферез ЛП недоступні або обмежено доступні через варіабельність реімбурсації.
 - Врахування ефектів засновника за деяких умов.

Ці розбіжності збільшуються, якщо припустити, що застосування нових методів лікування й надалі обмежуватиметься у країнах із високим рівнем доходу.

Також терміново необхідні зміни щодо політики системи охорони здоров'я, зокрема на глобальному та регіональному рівнях, щоб гарантувати всім пацієнтам із ГСГ якнайшвидше ефективне лікування для поліпшення СС-результатів.

Ключові рекомендації

Експерти EAS наполягають на необхідності створення національних скринінгових програм з урахуванням систем охорони здоров'я та культур окремих країн. Вони лежать в основі універсальних рекомендацій із раннього виявлення ГСГ за допомогою загального або систематичного каскадного скринінгу. Група виступає за проведення генетичного тестування для полегшення каскадного скринінгу; там, де це ще неможливо або проблеми, пов'язані з конфіденційністю, обмежують впровадження, скринінг на основі відсікання за рівнем ХС ЛПНЩ однаково прийнятний.

Створення освітніх програм для підвищення обізнаності як клініцистів, починаючи з медичних навчальних закладів, так і пацієнтів.

Розробка на місцевому (інституційному), регіональному та урядовому рівнях керівних принципів управління, які враховують ресурси, зокрема доступ до спеціалізованих центрів і ефективну гіполіпідемічну терапію. Вони мають стосуватися витрат, пов'язаних із лікуванням і доступом до догляду.

Впровадження клінічних рекомендацій

Систематичне впровадження наставнов є важливим, але водночас складовою частиною поліпшення догляду хворих із ГСГ. У реальній практиці основними проблемами є відсутність доступу до візуалізаційних методів дослідження та використання адекватної терапевтичної стратегії з кількома лікарськими засобами. Хоча досягнення мети, ймовірно, завдяки новим методам лікування спроститься, підвищення обізнаності клініцистів щодо ГСГ та підвищення доступу до візуалізаційних методів дослідження та лікування є першочерговим завданням. Потрібний новий підхід щодо забезпечення оптимального лікування, особливо в країнах із низьким рівнем доходу, де нові ліки не схвалені або мають високу вартість та може бути відсутнім доступ до складних клінічних підходів.

Такими підходами може бути використання телемедицини для підтримання прихильності, особливо в пізньому підлітковому / ранньому дорослому віці, веб-навчання та обговорення випадків, як-от глобальна мережа EAS Lipid Clinics Network, разом з іншими ініціативами, що підтримують EAS та Міжнародне товариство атеросклерозу (Cesaro et al., 2020; Alieva et al., 2020).

Групи захисту прав пацієнтів мають вирішальне значення для розширення прав і можливостей пацієнтів, а також виступають за покращення догляду, розширення доступу до нових методів лікування та впливу на політику системи охорони здоров'я. Експерти рекомендують багатогранний підхід, зокрема навчання всіх зацікавлених сторін, підвищення кваліфікації постачальників медичних послуг, створення мультидисциплінарної команди, просування колегіальної медицини, започаткування навчально-методичного партнерства та забезпечення адекватного фінансування медичних послуг (Sarkies et al., 2022; Watts et al., 2020). Сучасна політика системи охорони здоров'я (як у Японії) має зосередитися на специфічних

потребах країни та залучити фінансування для дуже рідкісного захворювання з особливими потребами, маючи на меті як поліпшувати, так і підтримувати оптимальний догляд пацієнтів із ГСГ, зосередившись на ефективній діагностиці та фінансуванні передових методів терапії (Tada et al., 2022). Дані реєстру щодо результатів лікування пацієнтів слід використовувати для формування політики системи охорони здоров'я. Якісні клінічні реєстри слід використовувати як мережу спільних центрів клінічного вдосконалення, здатних надавати рекомендації постачальникам (Tromp et al., 2022).

Висновки

Оновлені клінічні рекомендації щодо ГСГ пояснюють генетичну складність захворювання і надають практичні рекомендації щодо усунення нерівності в доступі до лікування цієї патології у всьому світі. Ключовими перевагами документа є оновлені критерії клінічної діагностики ГСГ та рекомендації щодо пріоритетності фенотипових ознак над генотипом.

Отже, рівень ХС ЛПНЩ >10 ммоль/л (>400 мг/дл) свідчить про ГСГ і потребує подальшого обстеження. До документа також увійшли обговорення та рекомендації для клініцистів щодо інтерпретації результатів генетичного тестування та планування сім'ї чи вагітності. Терапевтичні рішення ґрунтуються на рівні ХС ЛПНЩ. Комбінована терапія, спрямована на зниження рівня ХС ЛПНЩ – як фармакологічне втручання, так і аферез ЛП – є основоположною.

Додавання нових ефективних методів лікування (тобто інгібіторів пропротеїнконвертази субтилізину / кексину типу 9, а потім евінакумабу та/або ломітапіді) можливе для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ або зменшення потреби в аферезі ЛП. Щоб покращити ефективність лікування ГСГ у всьому світі, необхідно розробити національні програми скринінгу, освітні програми для підвищення обізнаності про це захворювання та керівні принципи лікування, які враховуватимуть місцеві реалії догляду, зокрема доступ до спеціалізованих центрів, вартість препаратів. Вищевказані рекомендації мають вирішальне значення для ранньої діагностики, кращого догляду та покращення стану ССС для пацієнтів із ГСГ. Попри серйозний несприятливий вплив на СС-здоров'я, сьогодні ГСГ ще недостатньо діагностується та/або виявляється надто пізно, а її лікування залишається на неналежному рівні. За останнє десятиліття досягнуто значного прогресу, особливо завдяки новим високоефективним методам лікування, які знижують рівень ХС ЛПНЩ і є перспективними для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, сприяючи поліпшенню виживаності та якості життя пацієнтів із ГСГ. Але лишаються і серйозні виклики, що потребують якомога швидшого розв'язання. Пріоритетним є покращення обізнаності про захворювання, рання діагностика та лікування, а також усунення нерівності в доступі до всіх методів лікування, особливо в регіонах із низьким рівнем доходу. Оновлена консенсусна заява EAS містить практичні вказівки, необхідні для поліпшення догляду, СС-здоров'я та якості життя пацієнтів із ГСГ.

Підготував **Денис Соколовський**

Оригінальний текст документа читайте на сайті <https://eas-society.org>

Stethophone

Стетоскоп відтепер поруч з вами



Ваш iPhone може слухати серце!*

* Під перевіркою серця мається на увазі можливість запису за допомогою додатку «Stethophone» звуків серця та подальшого їх направлення для аналізу фахівцям у сфері кардіології.

Додаток «Stethophone» сумісний із моделями iPhone, починаючи від 6s, 6S Plus, SE 1-го покоління та включаючи всі наступні моделі, а також працює на iOS 15 або вище.



Встановлюйте безкоштовно за відгук



Реклама медичного виробу. Наведена інформація призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів.

ВІСНИК online

щомісячний дайджест для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com  Видавничий дім «Здоров'я України»  Health-ua.com

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Оновлення консенсусної заяви
Європейського товариства атеросклерозу щодо гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії: нові методи лікування та клінічні рекомендації 3

Місце β-блокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії 8

Роль статинотерапії у профілактиці серцево-судинних захворювань і лікуванні атеросклерозу 10

Застосування ацетилсаліцилової кислоти для профілактики серцево-судинних захворювань: переваги, проблеми та шляхи їх подолання 17

Загострення хронічної серцевої недостатності: клінічна консенсусна заява Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів 22

Сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії: фокус на подвійні фіксовані комбінації 24

Роль цифрових стетоскопів у сучасній клінічній практиці: нові можливості аускультативної діагностики серця
Ю.В. Тесленко, Б.О. Писана 26

Персоналізований підхід у веденні пацієнта з артеріальною гіпертензією 29

Лікування артеріальної гіпертензії 30

РЕВМАТОЛОГІЯ

Біль у практиці ревматолога: основні ключові точки 20

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ведення пацієнтів із цукровим діабетом і серцевою недостатністю: консенсусна заява Корейської діабетичної асоціації і Корейського товариства серцевої недостатності 12

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

Редакційна колегія

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавець: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Медична газета «Здоров'я України»

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

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

Код ЄДРПОУ 41393830
 Передплатний індекс: 37639

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «ПРИНТ-ІНК»
 03162, м. Київ, вул. Зодчих, буд. 50 А, офіс 1

Підписано до друку: вересень 2023 р.
 Замовлення № 0337. Наклад 12 750 прим.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів

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

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

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!

Здоров'я України
 МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

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

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати:

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



Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Вид платежу Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)	Період місяців (2023 р.)	Сума р.
Підпис платника _____ Дата « ____ » _____ 20__ р.	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Вид платежу Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)	Період місяців (2023 р.)
Підпис платника _____ Дата « ____ » _____ 20__ р.			

ПОВДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Місце β-блокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії

За матеріалами Науково-практичної конференції «Артеріальна гіпертензія: коморбідність і супутні захворювання» (1-2 червня 2023 року)

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших серцево-судинних захворювань (ССЗ) як в Україні, так і у всьому світі. Вона супроводжується досить високим ризиком розвитку серцево-судинних (СС) подій, наслідком яких стають або інвалідизація пацієнтів, або летальні випадки. У цьому контексті велике значення має своєчасна та адекватно підібрана гіпотензивна терапія. Про основні сучасні підходи до вибору антигіпертензивної терапії, зокрема про роль β-блокаторів у лікуванні АГ, у форматі питання-відповідь розповіла професорка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (м. Харків), докторка медичних наук Лариса Миколаївна Яковлева.



Л.М. Яковлева

? Чи розглядають частоту серцевих скорочень (ЧСС) як чинник, що має вплив на СС-ризик в пацієнтів з АГ?

– Так, безперечно. Як відомо, гіперактивація симпато-адреналової системи в будь-якому випадку супроводжується підвищенням ЧСС, що надалі сприятиме збільшенню СС-ризиків та розвитку різноманітних СС-ускладнень. Простими характеристиками ознаками гіперактивації симпато-адреналової системи є підвищення артеріального тиску (АТ) >140/90 мм рт. ст. і ЧСС >80 уд./хв.

І це важливо, оскільки результати декількох клінічних досліджень переконливо довели негативний вплив підвищеної ЧСС на прогноз і ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з АГ. В одному з таких клінічних досліджень продемонстровано, що частота несприятливих подій (серцева недостатність (СН), раптова серцева смерть (РСС), інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, смерть від усіх причин) у групах пацієнтів із підвищеною ЧСС була на 53% вища, ніж у групах осіб із ЧСС у межах норми (Julius et al., 2012). Результати цих клінічних досліджень знайшли своє відображення в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) та Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2018) щодо лікування АГ. У них до чинників, що мають вплив на СС-ризик у пацієнтів з АГ, було також віднесено ЧСС >80 уд./хв і психо-емоційний стрес як стани, наслідком яких є гіперактивація симпато-адреналової системи.

? Чи змінилися позиції β-блокаторів у лікуванні пацієнтів з АГ?

– У вищезгаданих рекомендаціях майже не змінилися. Практично для всіх хворих з АГ як засоби базової гіпотензивної терапії рекомендовано інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори ренін-ангіотензивних рецепторів, β-блокатори, антагоністи кальцієвих каналів і діуретики (тіазидні та тіазидоподібні), що продемонстрували позитивний ефект на зниження АТ та СС-ризиків у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД). Комбінації β-блокаторів з іншими гіпотензивними препаратами рекомендовано у разі стенокардії напруження, перенесеного ІМ, хронічної СН та для контролю серцевого ритму (клас рекомендацій I, рівень доказовості А).

Водночас у деяких національних рекомендаціях позиції β-блокаторів у лікуванні АГ змістилися на 2-ге місце. Це обумовлено результатами потужного Кохранівського огляду, який засвідчили, що β-блокатори порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (не плацебо) мають менший вплив на зниження смертності. Власне, вони виявилися менш

ефективними щодо профілактики інсульту у хворих з АГ. Проте треба зазначити, що найчастіше застосовуваним (75% випадків) β-блокатором був атенолол. Крім цього, β-блокатори є дуже різноманітною групою лікарських засобів і суттєво відрізняються між собою за фармакодинамічними й фармакокінетичними властивостями (Waysong et al., 2017). Тож зазначений Кохранівський огляд не повною мірою враховує можливі показники ефективності всіх β-блокаторів.

До речі, зовсім іншу думку щодо ефективності β-блокаторів у лікуванні АГ можна знайти в одній із нещодавніх публікацій. Її автори вважають, що зміщення β-блокаторів із ключових позицій у лікуванні АГ є необґрунтованим. Пацієнти з АГ мають близько 50 різних супутніх станів, які потребують призначення β-блокаторів і де-факто за таких умов ця група лікарських засобів стає препаратами вибору (Esler et al., 2022), що стало підґрунтям до оновлення рекомендацій по АГ 2023.

Також за різних клінічних ситуацій β-блокатори досить добре комбінуються з іншими гіпотензивними препаратами.

Одним із підтверджень вагомого впливу β-блокаторів на прогноз у пацієнтів із ССЗ є результати когортного аналізу довготривалої ефективності бісопрололу в пацієнтів з уперше виявленою АГ I-го ступеня у Великій Британії. Період спостереження становив 14 років.

Основною метою аналізу, як зазначають дослідники, було порівняння впливу бісопрололу, інших β-блокаторів і гіпотензивних препаратів на довгостроковий ризик смертності та СС-подій у хворих з АГ. Уже за 2 роки в пацієнтів, які стартово отримували бісопролол, ризик розвитку несприятливих СС-подій був суттєво нижчим, ніж у двох інших групах (на 66% у групі, де приймали інші β-блокатори, на 48% у групі, де застосовували інші гіпотензивні препарати). Показово, що через 14 років на тлі застосування β-блокаторів достовірно знизився рівень загальної смертності (Sabido et al., 2018).

? Коли є виправданою стартова монотерапія β-блокаторами в пацієнтів з АГ?

– Як правило, таку терапію застосовують у пацієнтів з АГ без уражень органів-мішеней. Наприклад, у рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні ADLIB пацієнтам молодого і середнього віку (28-55 років) з АГ I-го ступеня призначали засоби однієї із таких чотирьох груп антигіпертензивних препаратів – α-адреноблокатори, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та іАПФ. Із групи β-блокаторів хворим призначали бісопролол (5 мг/добу). За даними дослідження, бісопролол був найефективнішим гіпотензивним препаратом порівняно

з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами за регулярного застосування впродовж 6 тиж. (рис. 1) (Deary et al., 2002; Cruickshank et al., 2011).

Слід зазначити, що кожен із цих препаратів був кращим, аніж плацебо, і, відповідно, забезпечував зниження АТ. Але в описаному дослідженні за медіану брали саме амлодипін, тоді як бісопролол виявився кращим щодо зниження не лише систолічного АТ, але й діастолічного.

Чи важливо це? Так, адже в більшості випадків основна увага лікаря спрямована на зниження систолічного АТ і на його вплив на прогноз у когорті пацієнтів з АГ. Проте, як відомо, до 50-річного віку зростає насамперед діастолічний АТ, який у молодих пацієнтів більшою мірою асоціюється з ризиком розвитку несприятливих СС-подій. Дані метааналізу 61 рандомізованого клінічного дослідження (>1 млн пацієнтів, зокрема 120 тис. летальних випадків, пов'язаних з інсультом та ішемічною хворобою серця [ІХС]) продемонстрували, що в осіб віком <50 років переважав «діастолічна АГ», а в старшому віці – «сistolічна АГ» (Lancet, 2002).

В одному з національних клінічних досліджень було описано, що β-адреноблокатори розглядають як важливу стратегію контролю симпатикотонії під час ведення військовослужбовців після бойової травми з підвищеним АТ, а також у разі травм серця. Отже, виявлення, контроль і корекція гіперактивності симпатичної нервової системи є обов'язковою умовою лікування постраждалого після бойової травми принаймні впродовж першого року (Сидорова та ін., 2022).

У хворих з АГ є й інші чинники СС-ризиків та супутні захворювання, що зумовлюють підвищення симпатичного тону нервової системи, як-от: ендотеліальна дисфункція, інсулінорезистентність, ожиріння переважно центрального типу, цукровий діабет II типу та ін. (Cruickshank et al., 2002; Palatini et al., 2013; Poitras et al., 2013).

? Що важливо брати до уваги, призначаючи β-блокатори пацієнту з АГ та ІХС?

– Насамперед треба зауважити, що сьогодні β-блокатори посідають лідируючі позиції в лікуванні таких

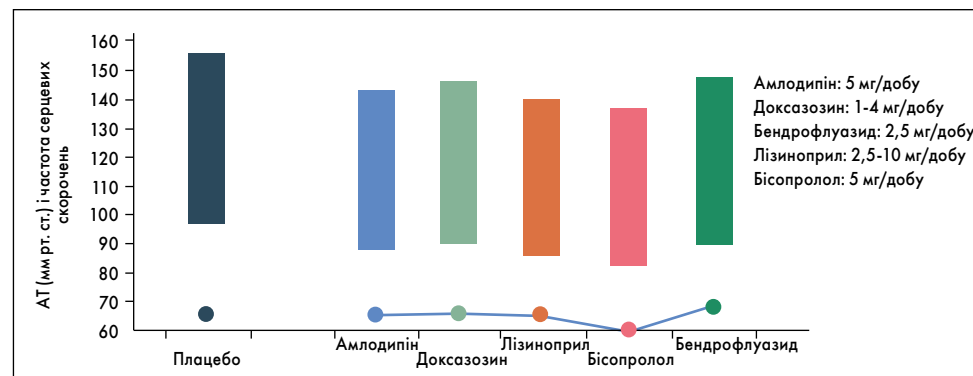


Рис. 1. Ефективність бісопрололу в чоловіків середнього віку з артеріальною гіпертензією (дослідження ADLIB)

Адаптовано за A.J. Deary et al., 2002; J.M. Cruickshank et al., 2011.

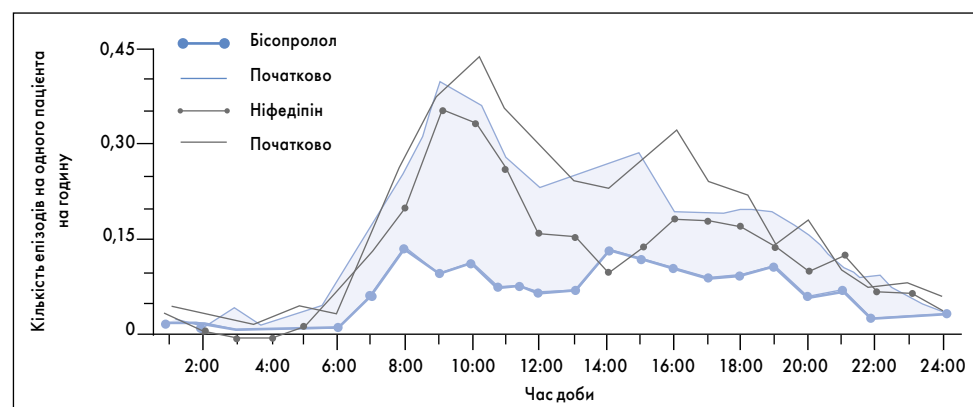


Рис. 2. Ефективність бісопрололу (Конкор) у пацієнтів зі стабільною стенокардією (дослідження TIBBS)

Адаптовано за T. Amim et al., 1995.

пацієнтів, оскільки, крім зниження АТ, допомагають контролювати симптоми ішемії та стенокардії. Відповідно до рекомендацій ESC (2018) монотерапію β-блокаторами слід розглядати як у молодих пацієнтів з АГ 1-го ступеня та низьким СС-ризиком, так і в літніх осіб (>80 років).

У мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) вивчали ефективність бісопрололу (Конкор) у хворих зі стабільною стенокардією, порівнюючи з ніфедипіном. Відомо, що ІХС у жінок верифікували за допомогою коронарорентрографії, а в чоловіків – на підставі позитивних результатів навантажувального тесту. Результати цього дослідження продемонстрували, що за призначення Конкору (оригінального бісопрололу) практично в кожного 2-го пацієнта вдавалося нівелювати напади не лише стенокардії, але й безбольової ішемії. Найбільшу ефективність Конкору спостерігали в ранкові години (на 68% у період з 8-ї до 9-ї години ранку). На тлі застосування вказаного препарату у 52,5% пацієнтів повністю були усунуті епізоди ішемії. Дуже важливо, що в зазначеному дослідженні в пацієнтів з ІХС застосування Конкору асоціювалося з позитивним впливом на віддалений прогноз. Так, за 2 роки з моменту призначення препарату ризик несприятливих СС-подій знизився на 33% (рис. 2) (Amim et al., 1995).

Відповідно до сучасних європейських рекомендацій ідеальний β-блокатор має такі властивості: селективність – мінімальний профіль побічних дій

і метаболічна нейтральність; достатній контроль ЧСС (у спокої – 60 уд./хв) – контроль нападів стенокардії, поліпшення прогнозу; можливість застосування раз на добу – більша прихильність до лікування, відсутність синдрому відміни. Тільки за таких умов можна ефективно контролювати напади стенокардії.

В одному з клінічних досліджень також вивчали вплив β-блокаторів (небіволол, бісопролол, карведилол) щодо зниження ЧСС. Найкращий результат продемонстрував бісопролол у дозі 5 мг/добу (Stashitzky et al., 2006).

Бісопролол є високоселективним β-блокатором, тому з обережністю його можна застосовувати у хворих із бронхіальною астмою. Як відомо, індекс його кардіоселективності удвічі-втричі вищий, ніж в інших β-адреноблокаторів (Карпов та ін., 2018).

Який β-блокатор можна обрати для лікування пацієнта з АГ та супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ)?

– Слід зауважити, що 2015 року поширеність ХОЗЛ у всьому світі становила 174 млн випадків. Майже в половині цих пацієнтів основною причиною смерті є ССЗ. Порівняно із загальною популяцією у хворих на ХОЗЛ ризик розвитку інсульту вищий в 1,5 раза, ІМ – у 2,5 раза, СН – у 4 рази (Quaderi et al., 2018; Farsang et al., 2016).

В одному з клінічних досліджень бісопролол у хворих із ХОЗЛ і СН продемонстрував зниження частоти загострень обох захворювань та зменшення ризику госпіталізації. Період спостереження становив 40 міс. (Kubota et al., 2015).

Ще в одному ретроспективному загальнонаціональному популяційному когортному дослідженні TNHIRD (Taiwan National Health Insurance Research Database) бісопролол мав переваги щодо зниження загальної смертності в пацієнтів із СН та ХОЗЛ порівняно з карведилолом і метопрололом. Період спостереження – 4 роки (Chang et al., 2016).

З огляду на це у сучасних міжнародних настановах (Global Obstructive Lung Disease, 2020) щодо лікування пацієнтів із ХОЗЛ рекомендовано використовувати β-селективні блокатори.

Що необхідно врахувати, призначаючи β-блокатори?

– Представники цієї групи препаратів повинні мати керований метаболізм. Власне, Конкору притаманний потужний, але передбачуваний β₁-блокувальний ефект. Препарат має збалансовану фармакокінетику та високу біодоступність. Крім того, Конкор майже не метаболізується в печінці, адже є готовим лікарським засобом, а не «проліками». Це варто брати до уваги, призначаючи його комбінації з іншими лікарськими засобами (Poirier et al., 2014).

Яка роль β-блокаторів у лікуванні пацієнтів із СН та хронічною хворобою нирок (ХХН)?

– Позитивний вплив β-блокаторів на смертність і ризик госпіталізації спостерігають також у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та супутньою ХХН. Так, за даними метааналізу шести клінічних досліджень, у яких порівнювали

застосування бісопрололу, карведилолу, метопрололу, небіволулу і ацебутололу з плацебо, підтверджено значне зниження смертності від усіх причин, зокрема СС-смертності, на 28 і 34% відповідно (Badve et al., 2011).

У РКД CIBIS-II вчені підтвердили позитивний вплив бісопрололу на загальну смертність і госпіталізацію внаслідок СН у хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ незалежно від стадії ХХН. Абсолютна користь бісопрололу була більшою в пацієнтів із СН та зниженою функцією нирок, ніж без ХХН (Castagno et al., 2010).

Яке місце посідають β-блокатори в терапії фібриляції передсердь (ФП) як одного з найчастіших ускладнень АГ?

– Як відомо, β-блокатори є антиаритмічними препаратами II класу. Вони зменшують вплив симпатичної нервової системи на провідну систему серця та подовжують атріовентрикулярну провідність, своєю чергою, знижуючи ЧСС і частоту рецидивів ФП. Відповідно до настанов ESC та Американської асоціації серця (AHA) пероральна терапія β-блокаторами рекомендована для контролю ЧСС у пацієнтів із пароксизмальною, персистуючою або постійною ФП (клас рекомендацій I, рівень доказовості A-B).

Крім того, терапія β-блокаторами рекомендована для запобігання рецидиву ФП за гіпертрофічної кардіоміопатії, у пацієнтів із СН, гострим коронарним синдромом і гіпертиреозом.

Підготувала Людмила Онічук

UA-CONC-PUB-082023-123



ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Що таке Конвенція Медікрайм і як її положення з боротьби із підробкою ліків та медвиробів впроваджують в Україні?

Проблема фальсифікованих ліків та медичних виробів широко поширена не лише в Україні. За деякими оцінками, чорний фармацевтичний ринок є третім у світі за обсягами прибутку. Найбільшою шкодою від підробки та розповсюдження контрафактної медичної продукції є те, що такі злочини фактично позбавляють пацієнтів можливості отримати необхідну медичну допомогу, завдають шкоди їх здоров'ю, іноді призводячи до смерті. Крім того, обіг фальсифікованої медичної продукції підриває довіру населення як до доказової медицини, так і до системи охорони здоров'я загалом.

Конвенція Ради Європи про підроблення медичної продукції (Конвенція Медікрайм) – це перший міжнародний правовий документ, що пропонує правову основу для всесвітнього співробітництва у боротьбі з підробкою ліків і медичної продукції та подібними злочинами.

Україна однією із перших підписала та ратифікувала Конвенцію Медікрайм, а з 1 січня 2016 року цей договір набув чинності.

«Підробка та контрабанда ліків та медичних виробів – це не просто порушення недобросовісних бізнесменів, що шукають легших шляхів збагачення. Це злочини, які завдають шкоди людському життю та здоров'ю. Боротися з ними достатньо складно, адже, крім гарної законодавчої бази, необхідно також мати дієву систему контролю за медичними продуктами. Саме тому ми продовжуємо докладати максимальних зусиль для впровадження сучасних методів запобігання фальсифікації ліків та медвиробів: гармонізуємо національне законодавство з правом ЄС, імплементуємо положення Медікрайм, працюємо над системою верифікації лікарських засобів та загалом трансформуємо систему фармрегулювання в Україні», – зазначила заступниця міністра з питань євроінтеграції Марина Слободніченко.

Конвенція Медікрайм зокрема зобов'язує держави-учасниці визнати злочинами та встановити кримінальну відповідальність за:

- виробництво фальсифікованих препаратів і медичної продукції;
- постачання, пропозиції про постачання й торгівлю підробленими ліками та медвиробами;
- фальсифікацію відповідних документів;
- несанкціоноване виготовлення чи постачання медичної продукції (ліків і медвиробів), а також виведення на ринок медичного обладнання, що не відповідає вимогам відповідності.

За фальсифікацію та поширення підробних лікарських засобів кримінальна відповідальність в Україні була передбачена ще до ратифікації Конвенції. Так, згідно зі статтею 321.1 Кримінального кодексу за цей злочин передбачено позбавлення волі на строк від 5 до 10 років, у разі смерті чи тяжких наслідків для здоров'я – винні можуть отримати вирок у вигляді позбавлення волі від 10 до 15 років або довічне ув'язнення з конфіскацією майна.

Попри наявність кримінальної відповідальності, в Україні вкрай складно довести факти фальсифікації ліків. Зокрема, через недосконалість визначень того, що є лікарським засобом і як його можна підробити.

Для усунення цієї термінологічної недосконалості, законотворці впровадили визначення, які стосуються лікарських засобів із Конвенції Медікрайм у новий Закон «Про лікарські засоби», прийнятий 28 липня 2022 року. Отже, з погляду процесуального права, набрання чинності цього закону має полегшити доведення фактів підробки ліків.

Крім того, на виконання Конвенції та для імплементації чинних актів права ЄС, у квітні 2019 року Уряд схвалив концепцію щодо реалізації державної політики із запобігання фальсифікації лікарських засобів, яка передбачає створення єдиної системи моніторингу, обігу лікарських засобів та впровадження системи верифікації ліків із 2D-кодуванням.

Україна продовжує роботу над імплементацією правових норм Конвенції. Так нині зареєстровано два законопроекти, що мають на меті впровадити окремі положення Медікрайм:

1. Законопроект № 5815 щодо удосконалення відповідальності за порушення порядку проведення клінічних випробувань та держреєстрації ліків в Україні.

У розрізі положень Медікрайм документ пропонує введення відповідальності за фальсифікацію результатів доклінічного вивчення, клінічних випробувань лікарських засобів та подання завідомо недостовірних реєстраційних матеріалів. У випадках, коли такі дії призведуть до смерті пацієнта або тяжких наслідків для його здоров'я, законопроект пропонує запровадження кримінальної відповідальності та позбавлення волі на строк від 5 до 10 років.

2. Законопроект 9500 про встановлення кримінальної відповідальності за незаконний обіг ліків в Україні.

Цією законодавчою ініціативою депутати пропонують імплементувати положення Конвенції про незаконне ввезення та реалізацію незареєстрованих препаратів. Такі злочини не лише шкодять економіці України через уникнення оподаткування, але й загрожують життю та здоров'ю громадян, адже незареєстровані препарати не проходять належну державну перевірку щодо якості та безпеки.

Документ пропонує за такі дії позбавляти волі зловмисників на строк від 1 до 5 років. У разі повторного злочину або ж створення організованої злочинної мережі – термін покарання становитиме від 5 до 8 років із конфіскацією майна, в особливо великих розмірах винних позбавлятимуть волі на строк від 8 до 15 років.

Крім цього, нині у Комітеті ВР із питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування на фінальному етапі опрацювання перебуває урядовий законопроект про медичні виробни. Прийняття законопроекту дасть змогу не лише імплементувати до національного права регламенту ЄС 2017/745 та ЄС 2017/746, а також стане основою для впровадження положення Конвенції про встановлення кримінальної відповідальності за фальсифіковані медичні виробни.

Примітка: Рада Європи – це міжнародна організація, яка об'єднує 46 держав-членів європейського простору. Організація не належить до структури інституцій та гілок влади Європейського Союзу. Україна приєдналася до Ради Європи 9 листопада 1995 року і стала 37-ю державою-членом організації.

Конвенція Медікрайм була ухвалена Комітетом міністрів Ради Європи у грудні 2010 року, а з жовтня 2011 року вона була відкрита до підписання. Оскільки фальсифікація медичної продукції та лікарських засобів є глобальною загрозою, Конвенція відкрита як для держав-членів, так і для не-членів Ради Європи. На сьогодні 39 країн є підписантами Конвенції, із них – 22 країни її ратифікували та впроваджують заходи з імплементації її положень до національного права.

За матеріалами <https://moz.gov.ua/article/news/scho-take-konvencija-medikrajm-i-jak-ii-polozhennja-z-borotbi-iz-pidrobkoju-likiv-ta-medvirobiv-vprovadzhuvt-v-ukraini>

Роль статинотерапії у профілактиці серцево-судинних захворювань і лікуванні атеросклерозу



В.І. Целуйко

Профілактичні заходи щодо зниження смертності внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ) залишаються стратегічним напрямом роботи клініцистів у всьому світі. Одним із ключових шляхів у боротьбі з поширеністю ССЗ та їхніх наслідків є лікування атеросклерозу. Нині наявні переконливі докази ефективності статинотерапії для запобігання серцево-судинним (СС) катастрофам у ракурсі лікування дисліпопротеїнемії як основної патогенетичної ланки в розвитку атеросклерозу та його ускладнень. Пропонуємо до вашої уваги сучасні рекомендації щодо терапії атеросклерозу з авторського курсу д.мед.н., завідувачки кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, професорки Віри Йосипівни Целуйко «Просто про складне», розробленого за підтримки компанії Asino.

Робоча група експертів Американського коледжу кардіологів (ACC, 2019) разом з Американською асоціацією серця (АНА) опублікували керівництво щодо первинної профілактики атеросклеротичних кардіоваскулярних захворювань. Експерти зазначають, що профілактика ССЗ має відбуватися протягом усього життя, від народження до глибокої старості. У документі розглянуто питання контролю артеріального тиску (АТ), рівня холестерину, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, застосування аспірину, фізичних вправ і фізичної активності, дієти, описано роль паління, а також соціальні програми обізнаності населення щодо профілактики ССЗ (рис. 1).

За результатами аналізу даних спостереження різних стратегій зниження смертності у США, саме первинна профілактика атеросклерозу сприяє зниженню смертності від СС причин майже на 50% (Mensah et al., 2017).

Крім того, на Всесвітньому кардіологічному конгресі 2019 року було представлено оновлені Клінічні рекомендації щодо лікування дисліпидемії Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (EAS), у яких експерти зазначають, що головним у профілактиці атеросклерозу є приймання статинів.

Сучасні підходи до призначення статинів базуються на оцінюванні індивідуальних ризиків СС ускладнень у пацієнта та визначають як основний шлях високоінтенсивної терапії – титрування

дозування препаратів до максимально переносимого для досягнення цільового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) або його зниження на 30% проти початкового у разі первинної профілактики і на 50% – за вторинної профілактики (рис. 2).

До групи **дуже високого** СС-ризик (ССР) належать пацієнти із:

- задокументованими ураженнями судин (субклінічним атеросклерозом за даними візуалізаційних досліджень) або діагностованим ССЗ;

- ЦД 2-го типу з ураженням органів-мішеней або ЦД 1-го типу тривалістю понад 20 років;

- хронічною хворобою нирок (ХХН); зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м²);

- сімейною гіперхолестеринемією (СГХС) у поєднанні з іншими чинниками ризику;

- розрахунковим 10-річним ризиком фатального ССЗ ≥10% (в обох настановах наголошується на важливості встановлення СС ризику (ССР), проте для його оцінювання в рекомендаціях ESC пропонують застосовувати шкалу SCORE, а в американських рекомендаціях – ASCVD).

За наявності в пацієнта дуже високого ССР за сучасними настановами рекомендовано досягти за допомогою гіполіпідемічної терапії рівня ХС ЛПНЩ ≤1,4 ммоль/л (або його зниження на ≥50% проти початкового, якщо не досягнуто цільового рівня).

До групи **високого ризику** належать пацієнти із:

- значно підвищеним показником одного із чинників ризику – рівень загального ХС >8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л, АТ >180/110 мм рт. ст.;

- ЦД без ураження органів із тривалістю захворювання понад 10 років;

- помірною ХХН, ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м²);

- сімейною гіперхолестеринемією без інших чинників ризику;

- розрахунковим ризиком SCORE ≥5, але <10%.

Цільовий рівень ХС ЛПНЩ у таких хворих сягає 1,8 ммоль/л.

У пацієнтів із **помірним ризиком** (хворі із ЦД 1-го типу віком до 35 років, ЦД 2-го типу віком до 50 років або тривалістю ЦД <10 років; ризик SCORE ≥1 до <5%) слід досягати цільового рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л. У пацієнтів із **низьким ризиком** (ризик SCORE <1%) цільовий рівень ХС ЛПНЩ має становити <3,0 ммоль/л.

Таблиця. Рекомендації щодо контролю ефективності та переносимості гіполіпідемічної терапії	
Клінічні ситуації	Необхідні дії
Моніторинг ліпідів	
Як часто слід контролювати ліпідний спектр крові?	Перед початком гіполіпідемічної терапії потрібно здійснити щонайменше два вимірювання з інтервалом 1-12 тиж., за винятком станів, за яких рекомендована негайна лікарська терапія (гострий коронарний синдром і дуже високий ризик)
Як часто слід контролювати ліпіди після початку гіполіпідемічної терапії?	Після початку лікування – через 8 (±4) тиж. Після корекції лікування (зміна дози та/або комбінованої терапії) – через 8 (±4) тиж. до досягнення цільового рівня
Як часто слід контролювати ліпіди після досягнення цільового або оптимального рівня ліпідів?	Щорічно (за відсутності проблем щодо прихильності пацієнта до лікування або інших конкретних причин частішого моніторингу)
Моніторинг печінкових ферментів	
Як часто контролювати печінкові ферменти (АЛТ)?	До лікування Через 8-12 тиж. після початку медикаментозної терапії чи після збільшення дози препарату Рутинний контроль АЛТ не рекомендований під час лікування статинами, за винятком наявності симптомів, які свідчать про патологію печінки
Що робити, якщо підвищується рівень печінкових ферментів (АЛТ <3 ВМН)?	Продовжувати терапію Повторний контроль АЛТ через 4-6 тиж.
Що робити, якщо підвищується рівень печінкових ферментів (АЛТ >3 ВМН)?	Припинити гіполіпідемічну терапію чи зменшити дозу та повторно визначити печінкові ферменти протягом 4-6 тиж. З обережністю повторно почати терапію можна після нормалізації рівня АЛТ Якщо АЛТ залишається підвищеним, потрібно шукати інші причини
Моніторинг м'язових ферментів	
Як часто слід вимірювати рівень креатинкінази?	Перед початком терапії Якщо вихідний рівень креатинкінази >4 ВМН, не призначати медикаментозну терапію, повторити дослідження Потрібен контроль креатинкінази за розвитку міалгії
Якщо креатинкіназа <4 ВМН	За відсутності м'язових симптомів продовжити приймання статинів (пацієнт має бути попереджений про симптоми; перевірити рівень креатинкінази) За м'язових симптомів регулярно перевіряти симптоми та рівень креатинкінази Якщо симптоми зберігаються, припинити приймання статинів і повторно оцінити симптоми через 6 тиж.; повторно переглянути показання до лікування статинами Розглянути можливість призначення того самого або іншого статину
Якщо креатинкіназа <10 ВМН	За наявності симптомів припинити приймання статинів, контролювати нормалізацію креатинкінази, потім призначити нижчі дози статинів Розглянути інші причини підвищення креатинкінази Перевірити наявність міопатії за підвищеного рівня креатинкінази, що зберігається Розглянути призначення альтернативного препарату
Якщо креатинкіназа >10 ВМН	Припинити лікування, перевірити функцію нирок і контролювати креатинкіназу що 2 тиж. Розглянути інші причини підвищення креатинкінази
Моніторинг рівня глюкози в крові та HbA_{1c}	
У яких пацієнтів слід перевіряти рівень HbA _{1c} або рівень глюкози в крові?	Слід регулярно перевіряти рівень HbA _{1c} або глюкози в пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД та при лікуванні статинами у високих дозах Групи для контролю рівня глюкози: пацієнти літнього віку та з метаболічним синдромом, ожирінням або іншими ознаками інсулінорезистентності



Рис. 1. Запобігання ССЗ

Примітки: АССЗ – атеросклеротичне серцево-судинне захворювання, АТ – артеріальний тиск, ГПП – глюкоаген подібний пептид, ІКК – індекс коронарного кальцію, НГКТ2- натрій – глюкозний транспортер 2-го типу, ССЗ – серцево-судинне захворювання.

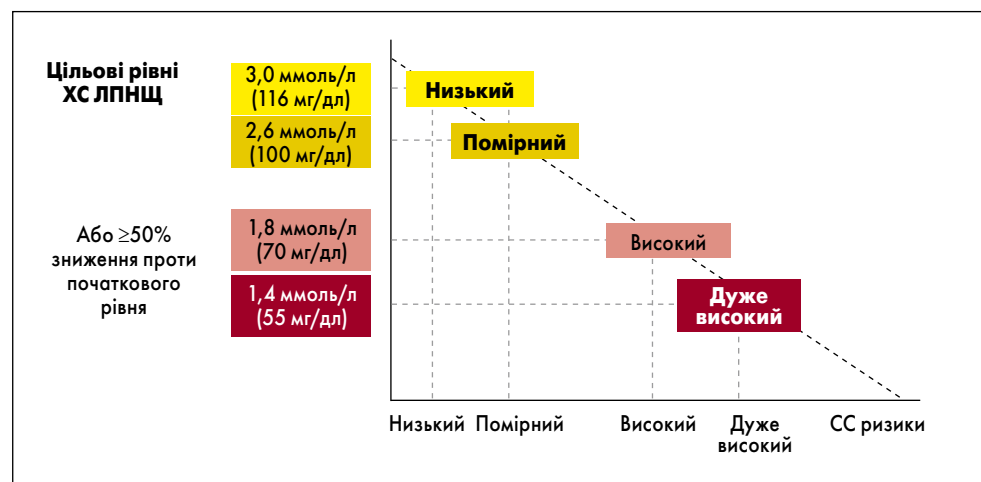


Рис. 2. Цільові рівні ХС ЛПНЩ, рекомендовані ESC/EAS (2019) залежно від загального рівня ССР

У Європейських рекомендаціях (ESC/EAS, 2019) щодо лікування дисліпопротеїнемії зазначено, що особливо необхідно виконувати стратифікацію чинників ризику в країнах із високим ступенем ризику розвитку ССЗ, до яких належить і Україна. Для хворих із тяжким перебігом ішемічної хвороби серця (ІХС; які перенесли СС ускладнення протягом останніх двох років) та високим додатковим ризиком (наприклад, вік >65 років, паління, ЦД, ХХН, серцева недостатність, стеноз сонних артерій, захворювання периферичних артерій, інсульт в анамнезі) цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить <1 ммоль/л.

За даними публікації у журналі *Lancet*, продемонстровано пряму кореляцію між зниженням рівня ХС ЛПНЩ і зменшенням імовірності атеросклеротичних ССЗ (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration et al., 2010).

На кожен 1 ммоль/л зменшення концентрації ХС ЛПНЩ у крові можна очікувати зниження відносного ризику на 22–24% упродовж кожного наступного року лікування, отже, зниження рівня ХС ЛПНЩ на 2 ммоль/л зменшує ризик розвитку ССЗ на 40%, а зниження рівня ХС ЛПНЩ на 3 ммоль/л сприятиме зниженню ризику СС подій на ≥50%.

Сьогодні основною групою гіполіпідемічних препаратів, які застосовують у лікарській практиці, є статини. Як зазначила пані В.Й. Целуйко, терапія статинами має призначатись пацієнтам пожиттєво, на кшталт лікування антидіабетичними чи антигіпертензивними препаратами. Особливу увагу цьому слід приділяти в пацієнтів із високим ризиком розвитку атеросклеротичного ураження для первинної профілактики, а також тим, хто має в анамнезі ССЗ, як вторинну профілактику.

Показання до призначення статинів є:

- клінічні чи інструментальні ознаки атеросклеротичного ураження будь-якої локалізації;
- високий ризик за наявності індивідуальних показань (СГХС, АТ>180 мм рт. ст.) чи високий сумарний ризик несприятливих подій;
- середній ризик (згідно з рекомендаціями Канади і Великої Британії);
- ЦД;
- ХХН;
- деякі системні захворювання (ревматоїдний артрит);
- профілактика контраст-індукованої нефропатії.

Основний механізм дії статинів — зниження ендогенного синтезу ХС завдяки конкурентному інгібуванню ферменту

ГМГ-КоА-редуктази. Проте позитивні ефекти статинотерапії не обмежуються лише впливом на ліпідний склад крові.

Дуже велике значення відіграє плейотропний вплив статинів, а саме:

1. Поліпшення вазодилаторної функції ендотелію.
2. Зниження акумуляції ефірів холестерину в макрофагах.
3. Підвищення стійкості ЛПНЩ до окиснення.
4. Активізація антиоксидантного захисту в тканинах.
5. Зниження проліферації гладеньком'язових клітин.
6. Пригнічення експресії тканинного чинника росту.
7. Протизапальний ефект, що індукує зниження вмісту С-реактивного білка (СРБ).
8. Зниження активності інгібітора тканинного активатора плазміногену.
9. Зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів.
10. Зниження рівня фібриногену та в'язкості крові.
11. Підвищення фібринолітичної активності (Liao and Laufs, 2005).

Власне, виразність цих ефектів залежить від інтенсивності статинотерапії.

Довідка «ЗУ»

Один із препаратів розувастатину, що представлений сьогодні на фармацевтичному ринку України, зареєстрований під торговельною назвою Клівас (ТОВ «АСІНО Україна»). Клівас — це високотехнологічний розувастатин, який забезпечує рівномірний розподіл діючої речовини та має високу біодоступність, його рівень біоеквівалентності повністю відповідає оригінальному розувастатину. Він поєднує унікальні технології, європейську якість та високу ефективність. Препарат використовують для середньо- та високоінтенсивної терапії. Важливим є той факт, що АСІНО в Україні забезпечує весь цикл створення лікарських засобів, від розробки та виробництва (завод сертифікований Європейським GMP) до реєстрації, поставок і продажів згідно з міжнародними стандартами якості.

Як свідчить світова практика, найчастіше призначаються препаратами нині є розувастатин і аторвастатин. Це зумовлено великою доказовою базою ефективності їхнього застосування за різних клінічних ситуацій. Саме широкий досвід застосування підтверджує безпеку призначення статинів.

Реальним побічним ефектом статинотерапії сьогодні можна вважати підвищення рівнів трансаміназ, яке зазвичай має транзиторний характер. Щорічний моніторинг рівня трансаміназ у 110 тис. пацієнтів упродовж трьох років виявив лише 110 пацієнтів із зазначеними побічними явищами, що становить 0,1% (Jose et al., 2016).

Рідко спостерігають міалгії, незначне збільшення ризику розвитку ЦД 2-го типу, вкрай винятковими є випадки рабдоміолізу. Водночас, за даними метааналізу Meng Shi et al. (2017), підтверджено протекторні властивості статинів. Доведено, що застосування статинів для запобігання СС ускладненням знижує ризик розвитку раку печінки, а перебіг захворювання на тлі приймання статинів є сприятливішим.

Попри численні переваги терапії статинами, після початку застосування препаратів необхідно стежити за клініко-лабораторними показниками пацієнта, щоб контролювати ефективність і безпеку лікування. Рекомендації щодо контролю лікування наведено в таблиці.

Отже, терапія статинами — це невід'ємна і, напевне, одна з найзначущих складових комплексного лікування ССЗ атеросклеротичного генезу. Позитивний вплив статинів полягає не лише у зменшенні рівнів атерогенних фракцій ліпідів; препарати виявляють низку плейотропних ефектів, які сприяють стабілізації атеросклерозу та зменшують ризик розвитку атеротромботичних ускладнень, і, як наслідок, поліпшують довготривалі прогнози щодо зниження у пацієнтів ризиків СС подій.

Підготувала **Ольга Загора**

UA-CLIV-PUB-082023-108

ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Усе про звернення до сімейного лікаря

Мати підписану декларацію із сімейним лікарем — це дуже важливо!

Саме до нього ви, як пацієнт, будете звертатись у першу чергу зі скаргами та запитаннями про здоров'я, які турбують. Сімейний лікар має найповнішу інформацію про ваш стан здоров'я, тому якнайкраще надасть медичну допомогу або ж порекомендує профілактику хвороб. У сімейного лікаря можна зробити безоплатно вакцинації, передбачені Національним календарем щеплень. У більшості випадків сімейний лікар сам призначає дослідження та лікування, а в складних випадках скерує до профільного лікаря для більш детального обстеження та встановлення діагнозу.

Нагадуємо, що особам, які через війну змушені були покинути свої домівки або ж втратили контакт із попереднім лікарем, необхідно укласти декларацію з новим лікарем.

Обрати сімейного лікаря можна так:

- за рекомендацією;
- звернутися до найближчої поліклініки;
- обрати на сайті <https://helsi.me/> та записатися на прийом.

Може бути так, що обраний вами лікар працює в приватній клініці. Що тоді? Якщо цей медичний заклад співпрацює з Національною службою охорони здоров'я, там теж можна укласти декларацію й отримувати безоплатні послуги. Уточніть, чи співпрацює обраний вами медичний заклад із НСЗУ або безпосередньо там, або ж зателефонуйте до контакт-центру НСЗУ 16-77. Усі консультації та послуги свого сімейного лікаря для пацієнта є безоплатними. До сімейного лікаря пацієнт може звертатися стільки разів, скільки потрібно для здоров'я.

За матеріалами <https://moz.gov.ua/article/news/simejni>

«Дорожню карту» впровадження системи верифікації лікарських засобів в Україні презентовано європейським партнерам

Європейській організації з верифікації лікарських засобів (EMVO) презентовано «дорожню карту» впровадження системи верифікації лікарських засобів в Україні. Регулювання фармацевтичної галузі України поступово переходить на стандарти ЄС. Зокрема, 2022 року парламент ухвалив новий Закон України «Про лікарські засоби», який спрямований на запобігання обігу фальсифікованих ліків. Одним із кроків на цьому шляху стане впровадження системи верифікації лікарських засобів в Україні з 2D-кодуванням. До слова, загальний обсяг фармацевтичного ринку нашої країни становить кількасот мільйонів упаковок. Так, Міністерство охорони здоров'я спільно з проектом Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) «Безпечні, доступні та ефективні ліки для українців» (SAFEMed) розробили «дорожню карту», сформовану 2022 р. і розписану до 2026 р. включно, із запуском цієї системи в Україні. Торік було розпочато розробку підзаконних документів та узгодження позицій із міжнародними організаціями, активні консультації із самим ринком та партнерами, стей-

холдерами. Цьогоріч МОЗ та представники фармацевтичного ринку уклали меморандум щодо впровадження національної системи верифікації лікарських засобів. Також планується створення Національної організації з верифікації лікарських засобів, вибір постачальника ІТ-послуг — для майбутньої імплементації самої системи. Власне, 2024 року є намір запустити саму систему, а через два роки — під'єднати до неї користувачів.

«У ЄС функціонує дворівнева система верифікації ліків, яка охоплює загальноєвропейську та національну інформаційні системи (близько 30). На кожному рівні є відповідний оператор (верифікаційна агенція) — Європейська організація з перевірки лікарських засобів (EMVO) та національні (NMVO), які створено як некомерційні недержавні організації коштом усіх учасників фармацевтичного ринку, — говорить заступниця міністра охорони здоров'я із цифрового розвитку Марія Карчевич. — На мій погляд, варто використовувати як орієнтир модель ЄС щодо створення такої системи в Україні, зокрема формат даних, статус національної організації з верифікації, яка відповідатиме за збір і зберігання інформації, та інші технічні аспекти. Такий підхід дасть змогу в майбутньому поєднати європейську та українську системи. Усе це сприятиме ще глибшій інтеграції України в європейський фармацевтичний ринок і двосторонній торгівлі якісними безпечними ліками. За підсумками зустрічі домовилися з EMVO про подальші консультації та кооперацію.

За матеріалами <https://moz.gov.ua/article/news/dorozhnyu-kartu-vprovadzhenja-sistemi-verifikacii-likarskih-zasobiv-v-ukraini-prezentovano-evropejskim-partneram>

Як знайти адреси та контакти МСЕК

МОЗ нагадує, що на період дії воєнного стану процедура проведення медико-соціальної експертизи спрощена. Зокрема, медико-соціальна експертна комісія (далі — МСЕК) здійснює свої функції за принципом екстериторіальності. Тобто людина може пройти медико-соціальну експертизу незалежно від місця реєстрації, а за місцем фактичного перебування особи. Крім того, якщо пацієнт не має змоги особисто прийти на огляд МСЕК, рішення приймається заочно на підставі направлення лікарсько-консультативної комісії закладу охорони здоров'я. Важливо, що для людей, термін переогляду інвалідності яких припав на цей період, і які не можуть пройти обстеження й оформити направлення на МСЕК, строк повторного огляду вважається продовженим на весь час дії воєнного стану та впродовж пів року після його припинення/скасування.

Як знайти адреси та контакти МСЕК? — одне із найпоширеніших запитань, яке ставлять українці, звертаючись на «гарячу лінію» Міністерства охорони здоров'я. Національний контакт-центр МОЗ — 0 800 60 20 19 — надає безоплатні консультації. Українці можуть отримати відповідь на будь-яке питання зі сфери охорони здоров'я, зокрема, і як продовжити термін дії інвалідності. Також, якщо під час проходження медико-соціальної експертної комісії порушують ваші права, зокрема у вас вимагають гроші за проходження МСЕК, звертайтеся на «гарячу лінію» 0 800 60 20 19 (щоденно з 8:00 до 20:00). Власне, на «гарячій лінії» МОЗ є інформація стосовно контактів і місця розташування усіх медико-соціальних експертних комісій в Україні.

За матеріалами <https://moz.gov.ua/article/news/jak-znaiti-adresi-ta-kontakti-msek>

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

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

Серцева недостатність (СН) – це складний клінічний синдром з основними симптомами (задишка, набряк гомілковостопних суглобів і втома) та/або ознаками (підвищений яремний венозний тиск, застійні явища в легенях, легеневі хрипи та периферичні набряки), спричиненими структурними або функціональними порушеннями серця, які призводять до зниження серцевого викиду та/або підвищення внутрішньосерцевого тиску. У світі поширеність СН та ЦД зростає зі старінням населення (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022; Vozkurt et al., 2021; Park et al., 2020). За даними Інформаційного бюлетеня про діабет, опублікованого Корейською діабетичною асоціацією 2020 р., серед дорослих корейців віком ≥ 30 років 16,7% (19,2% у чоловіків і 14,3% у жінок) мали ЦД (Bae et al., 2022).

Відомо, що поширеність СН серед дорослого населення промислово розвинених країн коливається від 1 до 3% (Savarese et al., 2022). Наприклад, у Корей поширеність СН постійно зростає: 0,77% – 2002-го до 2,24% – 2018-го (Park et al., 2021). Така тенденція упродовж 2002–2018 рр. зберігається також за віком та статтю.

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

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

Епідеміологія і прогноз

Поширеність СН у пацієнтів із ЦД

СН є поширеним супутнім захворюванням і фатальним ускладненням ЦД. Власне, поширеність СН коливається від 19 до 26% серед пацієнтів із ЦД (Ryden et al., 2000; Shindler et al., Kostis et al., 1996; Thrainsdottir et al., 2005).

За даними Корейської національної служби медичного страхування – Національної вибіркової когорти за 2006–2015 рр., частота госпіталізації з приводу СН у корейській популяції із ЦД зросла із 72 до 146 і зі 124 до 161 на 10 тис. чоловіків і жінок відповідно (Park et al., 2021).

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

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

з основних чинників, що погіршує перебіг СН у пацієнтів із ЦД як 1-го, так і 2-го типу.

Поширеність ЦД у пацієнтів із СН

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

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

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

Діабетична кардіоміопатія

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

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

Патофізіологія діабетичної кардіоміопатії є складною і не зовсім зрозумілою. Для пояснення розвитку діабетичної кардіоміопатії було запропоновано кілька механізмів:

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

Клінічні ознаки діабетичної кардіоміопатії прогресують від безсимптомної діастолічної дисфункції до систолічної

дисфункції та симптоматичної СН. Для впливу на патофізіологію діабетичної кардіоміопатії розробляють багато нових потенційних методів лікування, зокрема застосування антиоксидантів, коензиму Q10, гамма-інгібіторів PI3K, терапію на основі мiPHK та лікування стовбуровими клітинами (Kenney et al., 2019).

Прогноз щодо ЦД у пацієнтів із СН

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

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

Оцінювання і діагностування серцевої недостатності

Скринінг і діагностика СН

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

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

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

Завдяки рентгенографії органів грудної клітки отримують інформацію про кардіомегалію, застій у легенях та інші легеневі захворювання, які можуть спричинити утруднене дихання.

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

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

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

Для встановлення діагнозу СН, окрім ФВЛШ, потрібні докази, які можуть свідчити про підвищене наповнення ЛШ (наприклад, визначення гемодинаміки за допомогою інвазивного тесту або дослідження діастолічної функції за допомогою візуалізаційних методів, визначення рівнів NP за допомогою неінвазивного тесту).

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

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

Найчастішою причиною і чинником, пов'язаним із розвитком СН у пацієнтів із ЦД, є ІХС (Lee et al., 2022). Крім того, ЦД належить до чинників ризику розвитку ІХС. Однак хворі на ЦД частіше скаржаться на атиповий біль у грудях або можуть не мати симптомів, навіть за обширної ІХС (так звана «тиха ішемія»).

Тому в пацієнтів із ЦД і типовими, атиповими серцевими симптомами або порушеннями на ЕКГ у стані спокою

Таблиця 1. Класифікація СН

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

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

навіть без симптомів для оцінювання ішемії міокарда слід розглянути доцільність виконання коронарної комп'ютерної томографії-ангіографії або функціональних навантажувальних тестів (ЕКГ із фізичним навантаженням, стрес-ехокардіографії, однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (КТ) та позитронно-емісійної томографії). Крім того, інвазивну коронарну ангіографію рекомендовано пацієнтам зі стенокардією або із СН зі зниженою фракцією викиду (СНЗФВ) і з проміжною та високою ймовірністю ІХС та наявністю ішемії за результатами неінвазивних стресових тестів (McDonagh et al., 2021; Knuuti et al., 2020; Sharma et al., 2019).

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

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

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

Навіть якщо пацієнти із ЦД наразі не мають симптомів, пов'язаних із СН, важливо розпізнати тих осіб із ЦД, у яких імовірний ризик розвитку СН; терапевтичні стратегії профілактики СН у них також є важливими. У клінічних настановах щодо СН виокремлюють групу ризику розвитку СН (стадія А) та пре-СН (стадія В) (Heidenreich et al., 2022). За нещодавно прийнятою консенсусною заявою щодо універсального визначення та класифікації СН, пацієнти із ЦД належать до стадії А (Bozkurt et al., 2021). Власне, навіть якщо пацієнти із ЦД не мають симптомів або ознак СН, вони належать до стадії В за наявності будь-яких ознак субклінічних порушень.

Алгоритми лікування СН у пацієнтів із ЦД, із фокусом на лікування за клінічними практичними настановами

Основною метою лікування пацієнтів із ризиком розвитку СН є запобігання розвитку порушення структури та функції серця. За нещодавніх настановами, для первинної профілактики СН рекомендовано:

1. У пацієнтів з АГ артеріальний тиск (АТ) (<130/80 мм рт. ст.) контролювати за допомогою медичної терапії згідно з рекомендаціями для запобігання симптоматичній СН (GDMT).

2. У пацієнтів із ЦД 2-го типу та наявною СС-хворобою або високим СС-ризиком використовувати інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) для запобігання госпіталізації

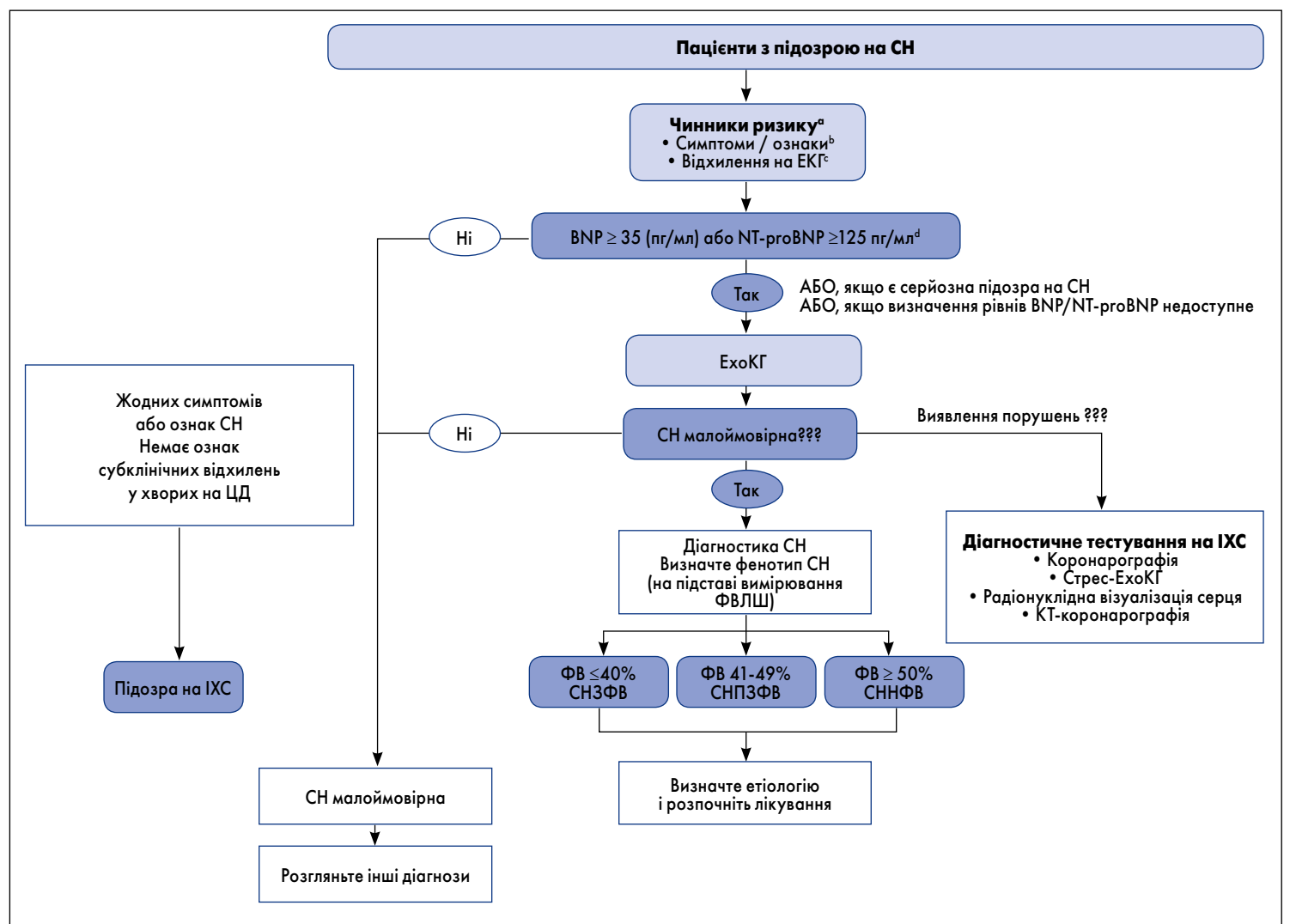


Рис. 1. Діагностичний алгоритм для пацієнтів із підозрою на хронічну СН

Примітки: ^aЧинниками ризику СН є ІХС, ЦД, дисліпідемія, АГ, опромінення грудної клітки, кардіотоксичні препарати, інфекції, надмірне споживання алкоголю, ожиріння та куріння; ^bТиповими симптомами СН є ортопноє, пароксизмальна нічна задишка, знижена толерантність до фізичного навантаження, втома, виснаженість та набряк кисточок; ^cВідхилення на ЕКГ охоплюють ФП, Q-хвилі, гіпертрофію ЛШ та розширений QRS-комплекс, що збільшує ймовірність діагнозу СН та може також вказувати на необхідну терапію; ^dЗначення для діагностики гострої СН (BNP ≥100 пг/мл, NT-proBNP ≥300 пг/мл) та значення NT-proBNP для підтвердження діагнозу гострої СН (залежно від віку поріг; >450 пг/мл у віці <55 років, >900 пг/мл у віці від 55 до 75 років і >1,800 пг/мл у віці >75 років).

Адаптовано за Korean Society of Heart Failure, 2022.

через СН (Yap et al., 2019; Kristensen et al., 2017; Birkeland et al., 2020; Oudejans et al., 2011; Kelder et al., 2011; Wettersten, 2021; Lee, 2022; American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care, 2022; Knuuti et al., 2019; ESC, 2020; Sharma et al., 2019; Marwick et al., 2018; Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017).

3. Здоровий спосіб життя – регулярна фізична активність, підтримання ваги у межах норми, здоровий харчовий режим та уникнення куріння, що є корисним для зниження ризику розвитку СН у майбутньому (Heidenreich et al., 2022).

Пацієнти із СНЗФВ

Загальні принципи фармакотерапії

У недавніх рекомендаціях із лікування СН наведено класи медикаментів згідно з рекомендаціями GDMT, зокрема інгібітори РААС (інгібітори рецепторів ангіотензину-неприлізину (ІРАН), інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту

(іАПФ) або блокатор рецептора ангіотензину II (БРА), бета-блокатори (ББ), антагоніст мінералокортикостероїдного рецептора (АМКР) та ІНЗКТГ-2 як перша лінія терапії для зниження кардіоваскулярної смертності та госпіталізації у пацієнтів із СНЗФВ та симптомами II-III класів за класифікацією Нью-Йоркського серцевого товариства (NYHA) (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022).

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

Для отримання ранньої клінічної користі кожної окремої терапії запропоновано стратегії для початку та титрування комплексної хворобомодифікувальної терапії (Neal et al., 2017; McMurray et al., 2021). За даними рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), відсоток пацієнтів із ЦД варіює від 20% до майже 50% (Shaw et al., 2020; Packer et al., 2020). Проте користь GDMT у пацієнтів із СНЗФВ спостерігали як у пацієнтів із ЦД, так і без діабету.

Алгоритм стратегії лікування, зокрема рекомендована лікарська терапія та прилади для застосування в пацієнтів із СНЗФВ, наведено на рисунку 2.

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

ІРАН

Сакубітрин / валсартан значно знижує частоту госпіталізації через загострення

СН, СС-смерті та рівень загальної смертності в пацієнтів із СНЗФВ порівняно з еналаприлом (McMurray et al., 2014).

ІРАН також зменшує частоту СС-смерті або госпіталізацію через загострення СН у госпіталізованих пацієнтів із гострою декомпенсованою СН або із СНЗФВ, які раніше не отримували іАПФ (Velazquez et al., 2019; Wachter et al., 2019).

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

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

іАПФ / БРА

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

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

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

Таблиця 2. Початкові тести для скринінгу та діагностики СН	
Діагностичне дослідження	Рекомендації
BNP або NT-proBNP	Рекомендовано як початковий діагностичний тест у пацієнтів із симптомами та ознаками, що наводять на думку про СН, щоб виключити діагноз СН. Граничне значення: BNP ≥35 (пг/мл) або NT-proBNP ≥125 пг/мл ^a
ЕКГ	Може виявити такі аномалії, як підйом сегмента ST, депресія ST, фібриляція передсердь, зміни зубця Q, гіпертрофія ЛШ, і розширений комплекс QRS (наприклад, блокада лівої ніжки пучка Гіса), що підвищує ймовірність діагнозу СН
Рентгенографія органів грудної клітки	Рекомендовано для оцінювання наявності чи відсутності легеневого застою та кардіомегалії у пацієнтів із підозрою на СН
ЕхоКГ	Визначення ФВЛШ, розмірів камери, товщини стінки, місцевих порушень руху стінки, функції клапанів, функції ПШ, виявлення легеневої гіпертензії та встановлення параметрів діастолічної функції
Стандартні аналізи крові	ЗАК, сироватковий рівень сечовини, електроліти, креатинін, тести на функцію щитоподібної залози та печінки, рівень глюкози натще, HbA1c, ліпіди та залізо, стани (TSAT і феритин)

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

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 12

Бета-блокатори

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

Приймання ББ необхідно починати за стабільного клінічного стану пацієнта із низької дози, поступово підвищуючи її до максимально переносимої. Зокрема, доведено користь трьох ББ (бісопролол, карведилол і метопролол-сукцинат із контрольованим / пролонгованим вивільненням) щодо зниження частоти госпіталізації через загострення СН та смертності в пацієнтів із СНЗФВ (CIBIS-II, 1999; Packer et al., 2001; Hjalmarson et al., 2000).

АМКР

АМКР рекомендовано всім пацієнтам із СНЗФВ для зниження ризику госпіталізації та смерті від СН (Pitt et al., 2022).

Для поліпшення клінічних результатів, дозування АМКР слід підвищувати до максимально переносимого рекомендованого. Пацієнтам із ризиком розвитку порушення функції нирок або гіперкаліємії під час лікування АМКР необхідно ретельно контролювати рівень калію та функцію нирок.

ІНЗКТГ-2

Дапагліфлозин та емплагліфлозин зменшують ризик СС-смерті або госпіталізації через загострення СН приблизно на 26 і 25% відповідно у пацієнтів із симптоматичною стабільною СНЗФВ (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020; Braunwald et al., 2022).

Крім того, емплагліфлозин може знижувати потребу в діуретиках у пацієнтів з амбулаторною СН (Kim et al., 2022).

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

Пацієнти із поліпшеною ФВ

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

Пацієнти із СНПЗФВ і СННФВ

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

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

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

Крім того, для зниження симптомів застою в цих пацієнтів рекомендовано діуретики. Зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням та збільшення фізичної

активності можуть додатково поліпшити стан здоров'я та фізичну працездатність, тож мають бути розглянуті у цій популяції. Важливо вчасно виявляти та звертати увагу під час лікування на основні чинники ризику, причину та супутні хвороби, як-от АГ, ІХС та анемія, якщо вони є. Зважаючи на постійний розвиток медичної науки та клінічних досліджень, рекомендації щодо лікування СН із часом можуть змінюватись. Рекомендовано консультуватися з кваліфікованим кардіологом або лікарем для отримання актуальної інформації та індивідуального підходу до лікування.

Нагляд та контроль

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

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

Коли звертатися до кардіолога в разі СН

Своєчасне і належне скерування до кардіолога окремих пацієнтів із СН є дуже важливим для оцінювання вперше виявленої СН та оптимізації стратегій лікування для запобігання її прогресуванню.

Фармакотерапія ЦД у пацієнтів із СН ІНЗКТГ-2

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

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

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

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

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

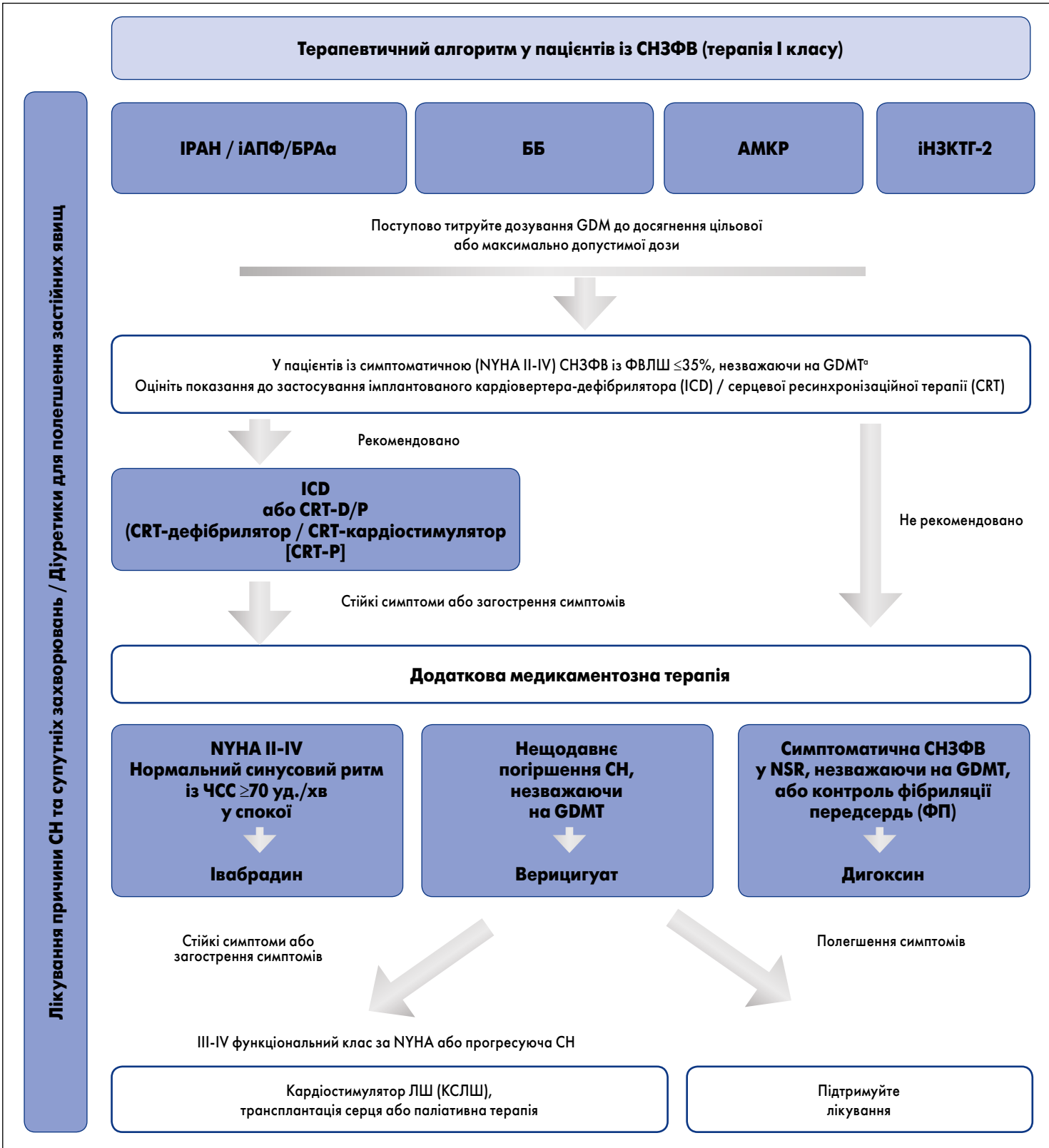


Рис. 2. Терапевтичний алгоритм для пацієнтів із СНЗФВ

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

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

Препарат	Початкове дозування	Цільове дозування
ІАПФ		
Каптоприл	6,25 мг тричі на добу	50 мг тричі на добу
Еналаприл	2,5 мг двічі на добу	10–20 мг двічі на добу
Лізиноприл	2,5–5 мг раз на добу	20–35 мг раз на добу
Раміприл	2,5 мг двічі на добу	5 мг двічі на добу
Трандолаприл	0,5 мг раз на добу	4 мг раз на добу
ІРАН^a		
Сакубітрин/Валсартан	49/51 мг двічі на добу	97/103 мг двічі на добу
ББ		
Бісопролол	1,25 мг раз на добу	10 мг раз на добу
Карведилол	3,125 мг двічі на добу	25 мг двічі на добу
Метопролол	12,5–25 мг раз на добу	200 мг раз на добу
Небіволлол	1,25 мг раз на добу	10 мг раз на добу
АМКР		
Еплеренон	25 мг раз на добу	50 мг раз на добу
Спіронолактон - б	25 мг раз на добу	50 мг раз на добу
ІНЗКТГ-2		
Дапагліфлозин	10 мг раз на добу	10 мг раз на добу
Емпагліфлозин	10 мг раз на добу	10 мг раз на добу
БРА		
Кандесартан	4 мг раз на добу	32 мг раз на добу
Лозартан	50 мг раз на добу	150 мг раз на добу
Валсартан	40 мг двічі на добу	160 мг двічі на добу
Інші молекули		
Івабрадин	5 мг двічі на добу	7,5 мг двічі на добу
Веригугат	2,5 мг раз на добу	10 мг раз на добу
Дигоксин	62,5 мкг раз на добу	250 мкг раз на добу

Примітки: ^aСакубітрин / валсартан можна призначати в нижчій початковій дозі 24/26 мг двічі на добу в пацієнтів з історією симптоматичної гіпотензії, ^bСпіронолактон призначають у початковій дозі 12,5 мг пацієнтам із порушенням ниркової функції або гіперкаліємією.

Ці ефекти фіксували незалежно від наявності ЦД. У ретроспективному спостережному дослідженні з використанням бази даних Національного страхового сервісу в Кореї було встановлено, що призначення ІНЗКТГ-2 пов'язане з меншим ризиком розвитку СН, порівняно з призначенням інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4) або сульфонілсечовини як засобів додаткової терапії до метформіну в пацієнтів із ЦД 2-го типу в Кореї (Jeon et al., 2021). За цими результатами, ІНЗКТГ-2 рекомендовано як препарати першої лінії для зниження рівня глюкози в крові у пацієнтів із ЦД 2-го типу із СН, незалежно від рівня HbA1c. ІНЗКТГ-2 спричиняють осмотичний діурез, збільшуючи виділення глюкози із сечею та зумовлюючи підвищену схильність пацієнтів до втрати рідини та постуральної гіпотензії, особливо у літніх пацієнтів або тих, хто приймає діуретики. Втрата рідини, спричинена ІНЗКТГ-2, може призвести до порушення функції нирок. У клінічних випадках повідомляли про гостре ураження нирок у пацієнтів, які отримують ІНЗКТГ-2. Слід оцінювати ступінь гідратації, а також під час лікування ІНЗКТГ-2 забезпечити достатнє вживання води. ІНЗКТГ-2 збільшують ризик розвитку інфекцій сечовивідних шляхів та генітальних інфекцій, особливо у жінок. Тому необхідно вчасно виявляти ознаки та симптоми цих інфекцій та лікувати.

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

Метформін

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

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

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АРГПП-1) є ефективними для контролю глікемії та зниження ваги. У дослідженнях із вивчення СС-результатів при застосуванні АРГПП-1 деякі з них демонстрували користь щодо СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Дослідження LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) продемонструвало значне зниження комбінованого показника смерті від СС-причин, нефатального інфаркту міокарда або нефатального інсульту в пацієнтів із ЦД 2-го типу з підвищеним СС-ризиком (Marso et al., 2016). У дослідженні SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects

With Type 2 Diabetes) застосування семаглутиду знизило ризик виникнення серйозних серцево-судинних подій на 24% (Marso et al., 2016).

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

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

Ба більше, у дослідженні FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment) за участю 300 осіб із СН (III–IV класи за NYHA) із ЦД 2-го типу, ліраглутид не мав впливу на клінічну стабільність після госпіталізації або на частоту повторної госпіталізації з приводу СН (Margulies et al., 2016).

Отже, АРГПП-1 можуть бути безпечними для застосування у пацієнтів із СН, хоча не демонструють позитивного ефекту.

Похідні сульфонілсечовини

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

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

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

Тіазолідиндіони

Тіазолідиндіони (ТЗД) можуть спричинити затримку рідини та збільшення ваги, а також підвищувати ризик розвитку СН.

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

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

У дослідженні PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) піоглітазон хоча й знизив на 16% ризик розвитку вторинної кінцевої точки – смертності від усіх причин, нефатального інфаркту міокарда та інсульту (HR0,84; 95% CI 0,72–0,98), ризик розвитку СН

порівняно з плацебо збільшився (HR1,41; 95% CI 1,10–1,80) (Dormandy et al., 2005). Застосування ТЗД протипоказане в пацієнтів із СН II–IV функціональних класів за NYHA та має здійснюватися з обережністю в осіб з ознаками або симптомами СН або високим ризиком її розвитку.

Цільовий рівень глікемії в пацієнтів із СН

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

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

Консенсусна декларація

1. Загалом оцінювання та лікування СН у пацієнтів із ЦД та без діабету подібні. Пацієнти із ЦД мають вищий ризик розвитку СН та гірший прогноз. Тому в цій популяції хворих необхідний більш комплексний підхід до лікування СН.

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

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

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

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

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

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

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

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

Підготував **Денис Соколовський**

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

КАРДІО АГНІЛ ФОРТЕ

тепер в програмі
«ДОСТУПНІ ЛІКИ»



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №30¹

Роздрібна ціна	49,00 грн.
Держава відшкодовує	34,51 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	14,49 грн.



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №100¹

Роздрібна ціна	164,15 грн.
Держава відшкодовує	115,05 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	49,10 грн.

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Антиагрегантні властивості збільшують час кровотечі. Саліцилова кислота (активний метаболіт ацетилсаліцилової кислоти) чинить протизапальну дію, а також впливає на процеси дихання, стан кислотно-лужного балансу та слизову оболонку шлунка. Саліцилати стимулюють дихання, головним чином здійснюючи пряму дію на кістковий мозок. Саліцилати здійснюють непрямий вплив на слизову оболонку шлунка шляхом інгібування її вазодилаторних та цитопротекторних простагландинів та підвищують ризик виникнення виразок. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Протипоказання.** Препарат Кардіомагніл Форте протипоказаний при таких станах / захворюваннях: відома або підозрювана гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) або до будь-якого компонента препарату, схильність до кровотеч (дефіцит вітаміну К, тромбоцитопенія, гемофілія), гострі пептичні виразки, ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень клубочкової фільтрації < 0,2 мл/с (10 мл/хв)), печінкова недостатність тяжкого ступеня, серцева недостатність тяжкого ступеня, III триместр вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** № UA/10141/01/02. **Виробник.** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. 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 поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». 1. НАКАЗ № 1495 від 21 серпня 2023 року «Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 10 серпня 2023 року».

Застосування ацетилсаліцилової кислоти для профілактики серцево-судинних захворювань: переваги, проблеми та шляхи їх подолання

Ацетилсаліцилову кислоту (АСК) уже понад 100 років застосовують у медичній практиці, вона є одним із найпопулярніших лікарських препаратів як для профілактики, так і лікування різних захворювань. АСК у низьких дозах (АСК НД) належить до найпоширеніших лікарських засобів у світі, який використовують у клінічній практиці для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних і тромботичних цереброваскулярних подій (Patrono et al., 2005). Проте застосування антитромбоцитарної терапії АСК потребує особливої уваги до таких питань безпеки, як приймання оптимальних доз і спеціальних форм препарату.

Починаючи з 80-х років ХХ століття, АСК активно використовують у клінічній практиці для лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) із метою запобігання розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) та інфаркту міокарда (ІМ). Відомо, що перші клінічні дослідження (VA, RISC, ISIS-2) надали переконливі дані про зниження ризику розвитку гострого ІМ та гострої коронарної смерті: від 41 до 70% на тлі приймання АСК. Зокрема, 2002 р. у журналі *Antithrombotic Trialists' Collaboration* було опубліковано результати метааналізу 287 рандомізованих клінічних досліджень за участю 135 тис. пацієнтів, який засвідчив, що за призначення АСК як антиагреганта спостерігали зниження на 25% ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

До того ж цей метааналіз переконливо продемонстрував, що застосування високих доз АСК (500-1500 мг) не має переваги щодо терапевтичної ефективності перед середніми (160-325 мг) і низькими (75-150 мг) дозами та часто супроводжується гастроотоксичними ускладненнями. Подібні результати лягли в основу постулату — оптимальна доза АСК для тривалої профілактики ССЗ у пацієнтів із високим ризиком перебуває в межах 75-150 мг на добу (ATC, 2002; Hart et al., 2007; Шилов, 2013).

Американська Діабетологічна Асоціація (ADA, 2015) рекомендує АСК у дозі від 81 до 325 мг для вторинної профілактики уражень великих судин у хворих на діабет віком від 30 років, що поєднується з компонентами метаболічного синдрому, атерогенною дисліпідемією, високим артеріальним тиском, ІХС, курінням.

Крім того, встановлено доцільність призначення АСК хворим із фібриляцією передсердь (як альтернатива варфарину), захворюваннями периферичних артерій (стенозом сонних артерій) та термінальною хронічною нирковою недостатністю (що потребують гемодіалізу) (ATC, 2002).

У незалежних дослідженнях (ESSENCE, PRISM PLUS) було встановлено, що у пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST на ЕКГ найближчий прогноз залежить від попереднього приймання АСК до розвитку загострення ІХС (Sabatine et al., 2002; Mega et al., 2005). Так, у дослідженні PRISM PLUS при застосуванні АСК у хворих із ГКС частота розвитку ІМ, рефрактерної стенокардії та раптової смерті до 7-го дня спостереження становила 12,1% серед тих, хто не приймав раніше АСК, та 23,5% — серед тих, хто приймав АСК до розвитку загострення. Цей факт отримав назву «аспіриновий парадокс», а D.L. Bhatt та E.J. Topol (2004) прирахували АСК до «субоптимальних антитромбоцитарних засобів».

Механізм дії АСК представлено на рисунку 1. Препарат передусім незворотно інгібує циклооксигеназу (ЦОГ)-2 тромбоцитів та ендотелію судин, пригнічуючи утворення тромбоксану А₂ (потужного індуктора агрегації тромбоцитів та вазоконстрикції, продукту метаболізму арахідонової кислоти), а у великих дозах — ЦОГ-1, попередника простагліну (деагреганта й вазодилатора). АСК та інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), як-от індометацин, діючи на рівні метаболізму арахідонової кислоти, у великих дозах одночасно блокують синтез простаглінів, що опосередковано може підтримувати агрегаційний стан тромбоцитів внаслідок зменшення вмісту простаглінів та їх дезагрегаційного ефекту (Шилов, 2013).

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту при застосуванні АСК

Проте використання АСК НД також стало загальновідомим як пов'язане з ризиком серйозних ускладнень у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), як-от пептична виразка та кровотеча (Weil et al., 1995). Зі старінням населення застосування АСК НД продовжує зростати, тож

властивість АСК, навіть у низьких дозах, спричиняти шлунково-кишкові пошкодження, стала клінічною проблемою, яка потребує уваги. Донедавна основну увагу зосереджували на ураженні шлунка та дванадцятипалої кишки, а потенціал АСК НД спричиняти пошкодження тонкої кишки залишався предметом дебатів. Однією з причин були труднощі в оцінюванні стану тонкої кишки й детальній характеристиці ентеропатій, спричинених АСК і НПЗП.

Власне, останнім часом серед гастроентерологів зростає увага до несприятливого впливу АСК на тонку кишку, особливо тому, що нові ендоскопічні методи, як-от капсульна та балонна ендоскопія, стали доступними для оцінювання ураження тонкої кишки. Це дає змогу безпосередньо візуалізувати тонку кишку і встановити її пошкодження, викликане АСК та іншими НПЗП.

Результати кількох досліджень, проведених у західних країнах, не надали підтверджень про будь-які пошкодження слизової оболонки (виразки або ерозії) у здорових добровольців, спричинені короточасним введенням НПЗП (Maiden et al., 2005; Goldstein et al., 2007).

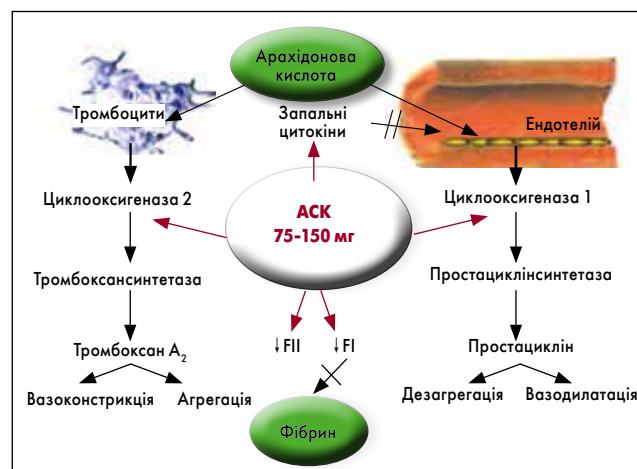


Рис. 1. Механізм дії ацетилсаліцилової кислоти
Адаптовано за А.М. Шилов. Ацетилсаліцилова кислота – антиагрегант для профілактики і лічення серцево-судинних захворювань. Трудний пацієнт. 2013. Вып. 4. С. 3-8.

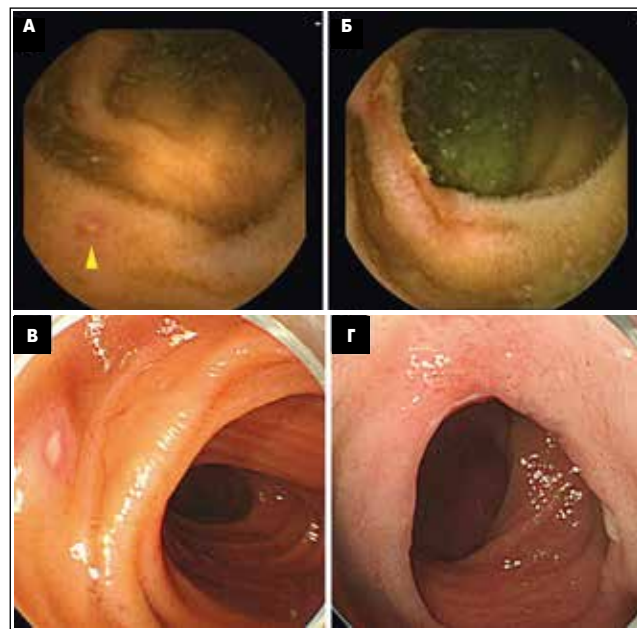


Рис. 2. Ендоскопічні зображення ушкоджень тонкого кишківника, спричинених прийманням аспірину в низьких дозах
Примітки: А, Б – зображення, отримані методом капсульної ендоскопії: А – незначне ушкодження слизової оболонки (стрілка), Б – циркулярне ушкодження слизової оболонки; В, Г – зображення, отримані методом ендоскопії із застосуванням балона: В – ерозія тонкої кишки, Г – циркулярна виразка.

Адаптовано за H. Endo et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol.* 2015 Apr. Vol. 50, № 4. P. 378-86.

Проте здійснене в Японії дослідження продемонструвало, що в таких осіб значно збільшується частота ділянок із втраченою ворсинкою і виразкою у проксимальному та дистальному відділах тонкої кишки (Fujimori et al., 2010). Зокрема, йшлося про розриви слизової оболонки, які частіше спостерігали в порожній кишці, ніж у клубовій, у пацієнтів із ревматоїдним артритом за тривалого лікування НПЗП (Sugimori et al., 2008). Ці результати свідчать, що тривалість терапії НПЗП та історія хвороби можуть мати вплив на розподіл ушкоджень. Дослідження методом капсульної ендоскопії, виконані за участю здорових добровольців, підтвердили, що короточасне приймання АСК НД може викликати запалення слизової оболонки тонкої кишки (Endo et al., 2009a).

Крім того, було доведено, що тривале застосування АСК НД призводить до різноманітних уражень тонкої кишки, як-от численні петехії, втрата ворсинок, ерозії та круглі, неправильної форми або так звані «штамповані» виразки. У деяких пацієнтів виникали оперізувальні («циркулярні») виразки зі стриктурами (Endo et al., 2009b; Watanabe et al., 2008; Shiotani et al., 2011).

На рисунку 2 зображено типові ендоскопічні результати у пацієнтів, які приймали АСК НД.

Клінічні симптоми ентеропатій, спричинених НПЗП, та способи оцінювання їхньої тяжкості

Ушкодження, описані вище, можуть спричинити такі ускладнення, як явна кровотеча, перфорація, стриктура із симптомами гострої або підгострої непрохідності (хронічний колькоподібний біль у животі, здуття живота, блювання), гіпоальбумінемія, прихована кровотеча, яка може призвести до розвитку залізодефіцитної анемії. Так, у проспективних дослідженнях із використанням капсульної ендоскопії для оцінювання шкідливого впливу НПЗП, зокрема АСК НД, на тонку кишку більшість пацієнтів були безсимптомними, попри високу частоту кишкових патологій (Fujimori et al., 2009). Проте у деяких пацієнтів, які приймали НПЗП, розвинулися такі абдомінальні симптоми, як диспепсія та нудота, причому вони не реагували на лікування препаратами, що пригнічують кислотність. Отже, можливо, не всі, ушкодження кишківника можуть супроводжуватися явними симптомами (Watanabe et al., 2020).

Капсульна ендоскопія допомагає виявити невеликі ураження. Однак у багатьох пацієнтів, які приймали НПЗП, за наявності таких уражень не було ні явних симптомів, ні відхилень щодо лабораторних показників. Тому клінічне значення спричинених НПЗП патологій тонкої кишки, виявлених за допомогою капсульної ендоскопії, нині обговорюється. Деякі дослідники використовують для оцінювання тяжкості ушкоджень, спричинених НПЗП, шкалу Льюїса, за якою запальні зміни тонкої кишки можна класифікувати на три групи: нормальний стан або клінічно незначущі, легкі запальні зміни слизової оболонки та помірні або тяжкі зміни (Rimbas et al., 2011).

Як відомо, у жодному дослідженні не повідомлялося про кореляцію цих груп із клінічними показниками, що застосовують у пацієнтів з ентеропатією, спричиноюю НПЗП. Інша система класифікації пошкоджень, викликаних НПЗП, базується на класифікації патологій тонкої кишки на нормальний стан, червону пляму, малу ерозію, велику ерозію та виразку. Ендоскопічні результати для цих категорій оцінюють від 0 до 4 балів, де 0 означає нормальний стан; 1 – червоні плями; 2-1-4 ерозії; 3 – >4 ерозії; 4 – великі ерозії / виразки (Graham et al., 2005).

Виокремлюють три рівня залежно від тяжкості ушкодження — його відсутність (0-1), легке (2) і серйозне ураження (3-4). Пацієнти із серйозними ушкодженнями мали значно нижчі концентрації гемоглобіну і тенденцію до зниження рівня сироваткового альбуміну порівняно з тими, у яких таких уражень не було (Watanabe et al., 2013).

Отже, тяжке ушкодження, визначене за цією класифікацією, є клінічно значущим станом, який потребує терапевтичного втручання.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Маркери індукованого НПЗП ураження тонкого кишківника

Капсульна ендоскопія є неінвазивним діагностичним методом, який виявляє наявність і тяжкість викликаних НПЗП ушкоджень тонкої кишки, проте цей метод вартісний і потребує багато часу. Тому є потреба в простих неінвазивних чутливих маркерах ураження тонкого кишківника, спричиненого НПЗП. Для оцінювання кишкової проникності та запалення використовували визначення екскретованої із сечею етилендіамінтетраоцтової кислоти, міченої хромом-51, і фекальних нейтрофілів, мічених індієм-111, відповідно (Vjarnason et al., 1993). Проте ці методи не застосовують широко, зокрема, бракує досліджень із зіставленням цих методів і капсульної ендоскопії.

Кальпротектин – білок, який виділяється активованими або ушкодженими гранулоцитами, моноцитами та макрофагами. Оскільки він стабільний у фекаліях, фекальний кальпротектин можна використовувати як біомаркер кишкових розладів, особливо запальних захворювань ШКТ (Pathirana et al., 2018).

L. Maiden et al. (2005) продемонстрували користь фекального кальпротектину як біомаркера ентеропатії, спричиненої НПЗП, однак результати цього дослідження не підтвердили значущої кореляції між вмістом фекального кальпротектину й результатами капсульної ендоскопії. Отже, нині не існує біомаркерів ентеропатії, спричиненої НПЗП, які можна застосовувати як альтернативу прямому оцінюванню за допомогою капсульної або балонної ендоскопії.

Поширеність ушкоджень тонкого кишківника АСК НД

У середині 2000-х років серія досліджень із використанням капсульної ендоскопії продемонструвала високий потенціал НПЗП загалом (і АСК НД зокрема) спричинити ушкодження тонкої кишки, незалежно від тривалості терапії.

У таблиці наведено дані щодо поширеності розривів слизової оболонки тонкої кишки у пацієнтів, які отримували АСК НД для профілактики ССЗ.

Сьогодні вже відомо, що місцевий вплив НПЗП на тонку кишку є ключовим чинником індукції її ушкодження (Watanabe et al., 2011). Раніше, на підставі результатів клінічних досліджень із визначення кишкової проникності та вмісту фекальних запальних маркерів, вважали, що АСК не може чинити місцевого впливу на тонку кишку, оскільки відразу всмоктується в шлунку та дванадцятипалій кишці, не потрапляючи до ентерогепатичного кровообігу (Vjarnason et al., 1993). Проте F.K. Chan et al. (2016) повідомили про випадок тяжкої ентеропатії, спричиненої АСК НД, що призвело до зміни сприйняття безпеки АСК для нижніх відділів ШКТ і сприяло ширшому використанню капсульної ендоскопії для оцінювання ульцерогенного потенціалу АСК НД.

Результати були вражаючими: в одному з досліджень капсульна ендоскопія виявила розриви слизової оболонки тонкої кишки у 10 із 11 пацієнтів, які приймали таблетки АСК, вкриті кишковорозчинною оболонкою, для лікування ССЗ або цереброваскулярних захворювань, при цьому максимальна кількість розривів слизової оболонки становила 33 випадки (Watanabe et al., 2008).

Рівень поширеності розривів слизової варіював залежно від дизайну дослідження, проте зареєстровані показники були такими самими високими, як і за приймання неселективних НПЗП.

Однією з причин дуже високої частоти ушкоджень, спричинених кишковорозчинним АСК, на думку дослідників, є посилений місцевий ефект, через вплив на слизову оболонку тонкої кишки високих концентрацій АСК, яка розчиняється в тонкій кишці. Фактично, використання таблеток АСК, вкритих кишковорозчинною оболонкою, було пов'язане з більшою поширеністю розривів слизової оболонки кишківника, порівняно із застосуванням буферизованих форм АСК, які розчиняються в шлунку або дванадцятипалій кишці (Endo et al., 2012).

Чинники ризику ентеропатії, індукованої НПЗП

На відміну від ураження верхніх відділів ШКТ, чинники ризику ушкодження тонкої кишки, зумовленого НПЗП, зокрема АСК НД, нині не встановлено. Нещодавно як лабораторні, так і клінічні дослідження продемонстрували, що застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) може посилити ураження тонкої кишки, зумовлене НПЗП. Результати досліджень на тваринах переконливо свідчать, що ентеробактерії, особливо грамнегативні бактерії, є найважливішим чинником кишкової виразки, що розвивається під впливом НПЗП (Otani et al., 2017).

Зокрема, у перехресному дослідженні було виявлено, що одночасне приймання препаратів, які пригнічують кислотність (ІПП та антагоністів H_2 -рецепторів), а також похилий вік є чинниками ризику ентеропатії у тих, хто застосовує НПЗП (Watanabe et al., 2013).

Утім, залишається незрозумілим, чи є загострення ентеропатії під впливом ІПП клінічно значущим, тому необхідні подальші широкомасштабні, подвійні сліпі, рандомізовані дослідження для визначення частоти ускладнених виразок кишківника.

Для синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці характерні різні клінічні стани, пов'язані з надмірною кількістю бактерій у проксимальному відділі тонкої кишки. Власне, СНБР асоціюється з декількома станами та захворюваннями, як-от синдром подразненого кишківника, що ставить питання про його роль в ентеропатії, спричиненій НПЗП. Результати перехресного дослідження, засвідчили, що СНБР, діагностований за допомогою лактулозно-водного дихального тесту, був незалежним чинником ризику розвитку серйозного ураження тонкої кишки у тих, хто постійно приймає НПЗП, зокрема й АСК НД (Muraki et al., 2014).

Є також дані про те, що куріння, одночасне лікування варфарином і наявність деяких однонуклеотидних поліморфізмів генів, що кодують CYP4F11 і CYP2D6, вважаються чинниками ризику для АСК-індукованих кровотеч у тонкому кишківнику (Shiotani et al., 2013). Тоді як наявність супутніх захворювань (як-от ССЗ, хронічна хвороба нирок, цироз печінки, хронічна обструктивна хвороба легень, колагеноз та злоякісні пухлини) і одночасне застосування НПЗП, зокрема й АСК НД, були пов'язані з підвищеним ризиком стенозу тонкої кишки внаслідок фіброзування підслизового шару (Ishihara et al., 2014).

Однак більшість досліджень, присвячених чинникам ризику, охоплювали невелику кількість суб'єктів, тому всі згадані результати потребують підтвердження у масштабних дослідженнях (Watanabe et al., 2020).

Патофізіологія ентеропатії, індукованої НПЗП
Інгібування ЦОГ та місцевий ефект

Подібно до верхніх відділів ШКТ, важливим механізмом виникнення індукованого НПЗП ураження тонкої кишки є інгібування ЦОГ. Оскільки простагландини (ПГ) також відіграють вирішальну роль у підтримці структурної

цілісності кишківника завдяки активізації кровотоку слизової оболонки, регуляції співвідношення слизу / рідини та перистальтики кишківника, зокрема дефіцит ПГ після інгібування ЦОГ призводить до порушення захисної системи слизової оболонки в тонкій кишці (рис. 3) (Takeuchi and Satoh, 2015).

Проте, на відміну від верхніх відділів ШКТ, самого лише дефіциту ПГ недостатньо, щоб призвести до ушкодження тонкої кишки. Вважається, що місцевий ефект НПЗП, який не залежить від ЦОГ і потребує контакту препарату зі слизовою оболонкою з боку просвіту, відіграє так само важливу роль у ранніх процесах ураження, як і дефіцит ПГ (Watanabe et al., 2011; Vjarnason et al., 2018). Така пряма дія здебільшого передбачає вплив НПЗП, зокрема АСК НД, що всмоктується епітеліальними клітинами, на мітохондрії і полягає в блокуванні окисного фосфорилування та, як наслідок, пригніченні клітинного дихання (рис. 3) (Somasundaram et al., 1997; Jacob et al., 2007).

Також описано, що АСК у пероральній формі, яка негайно всмоктується у верхніх відділах ШКТ, не потрапляючи до кишково-печінкової циркуляції, не провокувала морфологічних змін у мітохондріях і утвореннях виразок у тонкій кишці. Коли ж АСК вводили безпосередньо до тонкої кишки, це призводило до серйозного ушкодження слизової оболонки дистально від місця введення, що переконливо свідчить про необхідність місцевого ефекту під час індукції мітохондріальних розладів (Somasundaram et al., 1997).

У детальному аналізі S. Somasundaram et al. (2000) було продемонстровано, що інгібування ЦОГ (дефіцит ПГ) і мітохондріальні розлади внаслідок блокування окисного фосфорилування є необхідними для індукції виразки тонкої кишки. Нині накопичено багато свідчень того, що блокувальна активність НПЗП загалом пояснюється утворенням так званої мітохондріальної пори перехідної проникності, яка містить білки, що з'єднують внутрішню та зовнішню мембрани мітохондрій (Masubuchi et al., 2002).

Цей процес пов'язаний із мітохондріальною дисфункцією, деполіаризацією мітохондрій, припиненням синтезу АТФ, вивільненням іонів Ca^{2+} і пригніченням клітинного дихання (Scatena et al., 2007).

Утворення такої пори дає змогу низькомолекулярним субстратам (<1500 Да) вільно проникати до мітохондріального матриксу, що призводить до набухання мітохондрій і загибелі клітин (апоптозу або некрозу) через вивільнення цитохрому С до цитозолі (рис. 3) (Chan et al., 2010).

Внаслідок таких початкових розладів, зумовлених інгібуванням ЦОГ і місцевим впливом на мітохондрії, кишкова проникність підвищується з порушенням бар'єрної функції, що призводить до проникнення до тонкої кишки чинників ушкодження просвіту, як-от ентеробактерії та жовч. Крім того, нещодавні дослідження засвідчили, що харчові чинники (нерозчинні харчові волокна і компонент пшеничної клейковини гліадин) також задіяні у підвищенні кишкової проникності під час розвитку ушкоджень, спричинених НПЗП (Satoh et al., 2009; Shimada et al., 2019).

Усі ці процеси призводять до розвитку серії запальних явищ, достатніх для індукції макроскопічної виразки.

Ентеробактерії та жовч

Доведено, що кишкові бактерії відіграють вирішальну роль у розвитку виразки тонкої кишки, спричиненої НПЗП. Цілком можливо, що серед усіх бактерій саме грамнегативні кишкові бактерії мають головне значення у розвитку виразок тонкої кишки.

Як відомо, НПЗП призводили до збільшення кількості грамнегативних бактерій у тонкій кишці під час розвитку травми та психологічного стресу, що зумовлювало зростання тяжкості ушкодження, спричиненого індометацином (Hagiwara et al., 2004; Yoshikawa et al., 2017).

Тобто важливу роль у патогенезі ураження тонкої кишки відіграє жовч. Патогенна роль жовчних кислот в ушкодженні була продемонстрована як у дослідженнях *in vivo*, так і *in vitro* (Bernardes-Silva et al., 2004; Zhou et al., 2010).

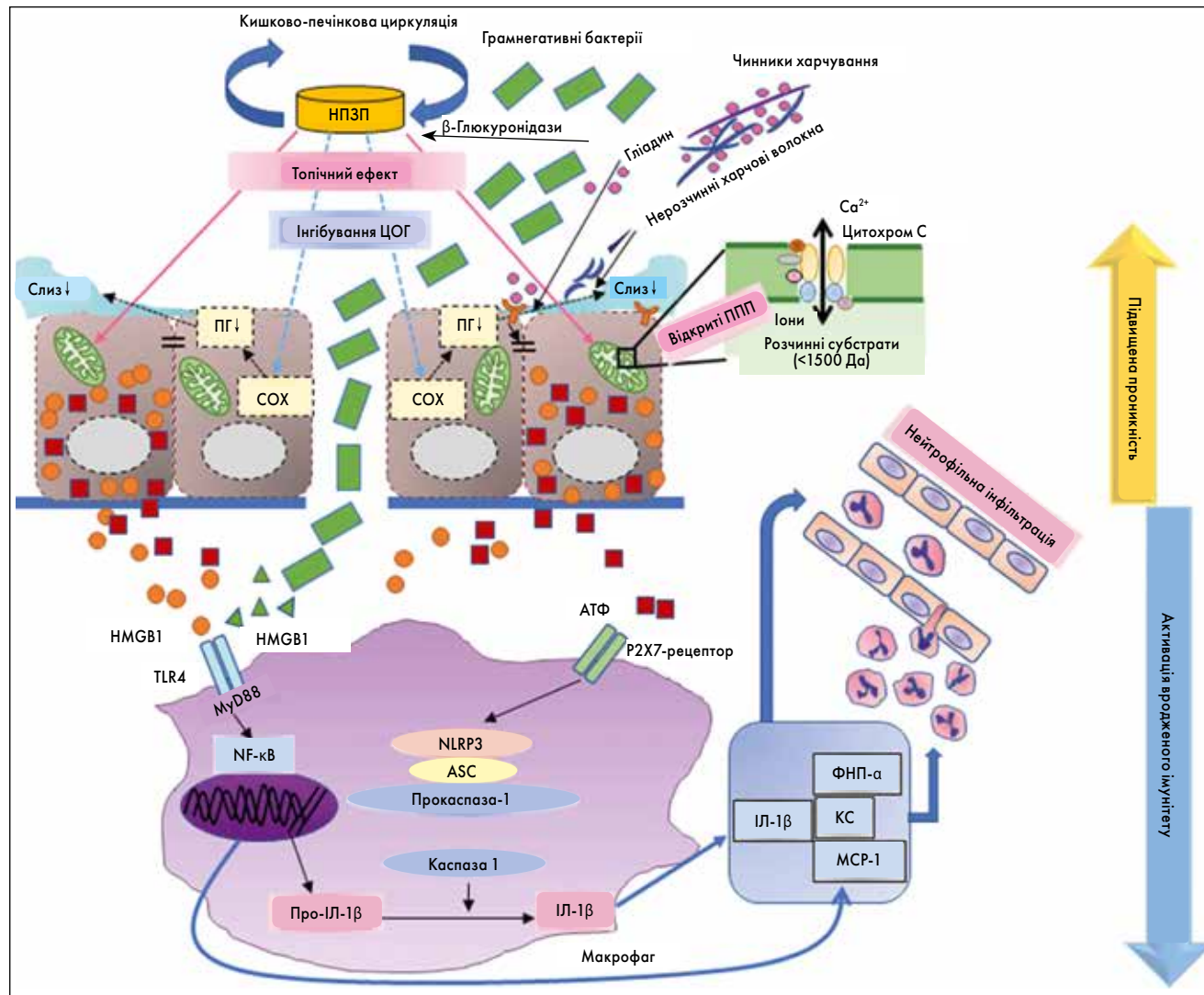
Хоча точні механізми досі нез'ясовані, описано, що деякі жовчні кислоти, зокрема дезоксиголева кислота й таурододексохололат, індукують прозапальний цитокін інтерлейкін (ІЛ)-8 і активують ядерний фактор-кВ (NF-кВ) у клітинах, а хенодезоксоголат залучений до відкриття мітохондріальної пори перехідної проникності (Muhlbaue et al., 2004; Rolo et al., 2001).

НПЗП, які не проходять кишково-печінкову циркуляцію, не спричиняють значних кишкових виразок, а от залученість у кишково-печінковій циркуляції призводить до повторного та тривалого впливу НПЗП на слизову оболонку кишківника, достатнього для індукції його ушкодження (LoGuidice et al., 2012).

Таблиця. Поширеність розривів слизової оболонки тонкої кишки, за даними капсульної ендоскопії, у пацієнтів, які приймали АСК НД для профілактики ССЗ

Публікація з результатами дослідження	Кількість учасників	Тип АСК НД (якщо вказано)	Тривалість приймання	Характеристика учасників	Поширеність розривів слизової оболонки (%)
Watanabe et al., 2008	11	Таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою (інгібітор протонної помпи)	>3 місяці	Пацієнти, які тривалий час приймали АСК НД і страждали на виразкову хворобу	91
Sumecuo et al., 2009	20	Таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою (езомепразол)	2 тижні	Здорові добровольці	20
Endo et al., 2009a	10	Таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою	2 тижні	Здорові добровольці	30
Endo et al., 2009b	22	АСК НД	>3 місяці	Пацієнти з латентними шлунково-кишковими кровотечами, які тривалий час приймали АСК НД	46 (виразки тонкої кишки)
Hara et al., 2018	45	АСК НД	>2 тижні	Пацієнти, які тривалий час приймали АСК НД	51

Адаптовано за T. Watanabe et al. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. J Gastroenterol. 2020 May. Vol. 55, № 5. P. 481-495.



Примітки: ЦОГ – циклооксигеназа; ПГ – простагландини; ППП – пори підвищеної проникності; HMGb1 – білок 1 високомолекулярної групи (амфотерин); ЛПС – ліпополісахарид; TLR4 – Toll-подібний рецептор 4; MyD88 – білок 88 первинної відповіді мієлоїдного диференціювання; NF-κB – ядерний фактор-κB; NLRP3 – NOD-подібний рецептор, що містить піриновий домен 3; ASC – апоптоз-асоційований білок із каспазо-зв'язувальним доменом; Про-ІЛ-1β – про-інтерлейкін-1β; ІЛ-1β – інтерлейкін-1β; ФНП-α – фактор некрозу пухлини α; ХК – хемоаттрактант кератиноцитів; МСР-1 – білок хемоаттрактанта моноцитів-1.

Рис. 3. Механізм підвищення кишкової проникності та активації вродженої імунної системи за розвитку індукованого НПЗП ураження тонкої кишки

Адаптовано за T. Watanabe et al. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. J Gastroenterol. 2020 May. Vol. 55, № 5. P. 481-495.

Активация вродженого імунітету грамнегативними бактеріями та іншими чинниками

Відомо, що НПЗП здатні спричинити надмірну експресію фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α) у тонкій кишці, що було пов'язано з розвитком макроскопічних виразок кишківника і передувало підвищенню активності мієлопероксидази, маркера нейтрофільної інфільтрації. Інгібітори ФНП-α та ІЛ-1β / ФНП-α запобігали ураженню кишківника, зумовленого індометацином, із пригніченням підвищення активності мієлопероксидази (Bertrand et al., 1998).

Разом із висновками про те, що ампіцилін пригнічує спричинене індометацином ушкодження тонкої кишки (що було пов'язано зі зменшенням кількості ентеробактерій, які проникають до слизової оболонки кишківника, та активності мієлопероксидази), ці результати переконливо свідчать про важливість кишкових бактерій у розвитку запальних каскадів під час розвитку індукованої НПЗП ентеропатії.

Сімейство Toll-подібних рецепторів (TLR) відіграє вирішальну роль у вроджених імунних реакціях проти мікробних патогенів, а також у подальшій індукції адаптивних імунних реакцій. Зокрема, TLR розпізнають специфічні молекулярні моделі, виявлені в широкому діапазоні мікробних патогенів, відомі як патоген-асоційовані молекулярні структури. Наприклад, виявлено, що TLR4 є рецептором для ліпополісахариду, основного компонента клітинної стінки грамнегативних бактерій. Зв'язування ліганду з TLR активує подальші сигнальні шляхи, зокрема NF-κB, мітоген-активовані протеїнкінази та шляхи інтерферону типу I, що індукуює прозапальні цитокіни та хемокіни й знищує патогени.

Хоча після активації TLR4 описано два сигнальні шляхи: залежний від білка 88 первинної відповіді мієлоїдного диференціювання (MyD88-залежний) і MyD88-незалежний, для лінії мишей MyD88^{-/-} було продемонстровано резистентність до ушкоджень, зумовлених НПЗП, на такому самому рівні, як і для лінії TLR4^{-/-}. Отже, вісь TLR4/MyD88 відіграє ключову роль у розвитку індукованої НПЗП ентеропатії (Kawai et al., 2001).

Білок 1 високомолекулярної групи (амфотерин, або HMGb1), який вивільняється з клітин під час некротичної клітинної смерті та активно секретується моноцитами, здійснює прозапальну дію через TLR2 і рецептор кінцевих продуктів неферментативного глікування (RAGE), а також TLR4 (Yu et al., 2006).

У разі ентеропатії, спричиненої НПЗП, спостерігалось помітне цитоплазматичне забарвлення HMGb1 у уражених епітеліальних клітинах, і рекомбінантний HMGb1 посилював ушкодження через активацію NF-κB і мітоген-активованих протеїнкіназ (Nadatani et al., 2012).

HMGb1, що вивільняється з уражених епітеліальних клітин, призводить до ушкодження, зумовленого НПЗП, через TLR4. Отже, як екзогенні, так і ендогенні ліганди TLR4 діють узгоджено, зумовлюючи кишкове запалення, яке призводить до ентеропатії.

Нещодавнє дослідження засвідчило, що запальні сигнали, зумовлені НПЗП, також активували NLRP3-інфламасоми, які містять Nod-подібний рецептор сімейства NALP, асоційований з апоптозом плямистий білок із доменом рекрутування каспази (адаптерний білок) і про-каспазу-1. Розпізнавання ендогенних та екзогенних сигналів, що виникають через внутрішньоклітинні або позаклітинні стресори, активує утворення інфламасоми, призводячи до розщеплення та активації про-каспазу-1 (Yu and Finlay, 2008).

Як тільки каспаза-1 активується, вона сприяє переходу про-ІЛ-1β і про-ІЛ-18 в їхні зрілі активні форми. Лікування рекомбінантним ІЛ-1β посилювало індуковане НПЗП ушкодження кишківника, тоді як *in vivo* блокування ІЛ-1β за допомогою нейтралізуючих антитіл сповільнювало його.

З огляду на те, що як TLR4, так і NLRP3-інфламасоми загалом експресуються на макрофагах у тонкій кишці під час розвитку ушкодження, опосередкована макрофагами активація вродженої імунної системи та нейтрофільна інфільтрація є ключовими подіями на пізній фазі розвитку виразки кишківника, спричиненої НПЗП (Nadatani et al., 2012; Higashimori et al., 2016) (рис. 2).

Шляхи профілактики та лікування ентеропатії, спричинених прийманням АСК НД

Оскільки, як описано вище, є кілька етапів повного розвитку виразки кишківника, спричиненої НПЗП, препарати, які перешкоджають одному з цих етапів, можуть бути ефективними для запобігання та лікування індукованої НПЗП ентеропатії. Так, про таку результативність деяких препаратів, як-от мізопростол, метронідазол і сульфасалазин, повідомлялося ще 20 років тому (Watanabe et al., 2020).

У цих дослідженнях ефективність опосередковано оцінювали через вимірювання таких маркерів, як рівень гемоглобіну та фекальна екскреція радіомічених нейтрофілів.

Сьогодні можливо безпосередньо визначити вплив ліків на ентеропатію за допомогою ендоскопії тонкої кишки. Так, користь кількох препаратів було продемонстровано в клінічних випробуваннях із застосуванням капсульної ендоскопії.

Рекомендованим лікуванням для пацієнтів з ентеропатією, спричиненою НПЗП, зокрема АСК НД, є скасування цих препаратів. Проте припинення їх приймання НПЗП часто призводить до рецидиву сильного болю. Що стосується пацієнтів із ССЗ, у яких розвинулися шлунково-кишкові кровотечі, то припинення ними застосування АСК НД було пов'язане з поганим прогнозом, зокрема високим рівнем смертності (Chan et al., 2016). Тому багато пацієнтів із такою ентеропатією не можуть припинити приймання НПЗП або АСК НД.

Один з очевидних шляхів підвищення безпеки лікування АСК – зниження дози, оскільки ризик ускладнень із боку ШКТ є дозозалежним. Інший напрям у підвищенні безпеки терапії АСК – це здійснення комплексу спеціальних профілактичних заходів щодо захисту ШКТ. Усім пацієнтам із анамнезом виразкової хвороби перед початком тривалої терапії АСК рекомендовано діагностування та ерадикацію *Helicobacter pylori* (Остроумова и соавт., 2012).

Зокрема, у пацієнтів, які приймають АСК і мають підвищений ризик розвитку ускладнень із боку ШКТ, доцільно розглянути питання про одночасне призначення АСК та ІПП (Abraham et al., 2010).

Ще одним напрямом для зниження ризику розвитку побічних ефектів із боку ШКТ на тлі приймання АСК є створення спеціальних, так званих забуферених лікарських форм АСК. Вони поєднують у собі АСК (в ефективних і безпечних дозах – 75 і 150 мг) і антацид, який не всмоктується, гідроксид магнію. Такі антациди є одними з препаратів, які найчастіше застосовують для лікування захворювань шлунка, зокрема виразкової хвороби. Їхній позитивний ефект полягає в адсорбції соляної кислоти.

До того ж антациди, що не всмоктуються, мають низку інших позитивних властивостей:

- Знижують протеолітичну активність шлункового соку (за допомогою адсорбції пепсину, підвищення рН середовища, внаслідок чого пепсин стає неактивним).
- Мають обволікувальні властивості.
- Зв'язують лізолецитин і жовчні кислоти, що чинять несприятливий вплив на слизову оболонку шлунка.

Імовірно, найважливішою для профілактики АСК-індукованих ускладнень є цитопротективна дія антацидів, зумовлена підвищенням рівня ПГ у стінці шлунка, посиленням секреції бікарбонатів і збільшенням вмісту глікопротеїнів шлункового слизу. Гідроксид магнію, що входить до забуферених шлунковорозчинних форм АСК, є найбільш швидкодіючим антацидом, на відміну від гідроксиду алюмінію.

Це дуже важливий момент, оскільки АСК швидко всмоктується зі шлунка, як відомо, значні концентрації у плазмі крові досягаються вже через 15-20 хв. Результати спеціально проведених досліджень засвідчили, що гідроксид магнію не чинить клінічно значущого впливу на всмоктування АСК (Ушкалова, 2006).

Частим побічним ефектом АСК із боку ШКТ є диспепсія (за даними деяких досліджень, у 50% випадків і більше), причому під час езофагогастроуденоскопії не виявляються ерозивно-виразкові та запальні зміни. Цей симптомокомплекс насправді є найчастішою причиною відмови пацієнтів від приймання АСК. Проте поєднання АСК з гідроксидом магнію допомагає різко знизити частоту диспепсії та підвищити прихильність пацієнтів до лікування. Отже, АСК є одним з основних препаратів для ефективної первинної та вторинної профілактики ССЗ. Для підвищення безпеки терапії рекомендовано приймати АСК у дозі 75 мг, а також у спеціальних лікарських формах.

Для зменшення частоти ураження ШКТ у тих, хто приймає АСК НД, клініцистам важливо підтвердити відмінності в шлунково-кишковій токсичності різних типів препаратів АСК за клінічного застосування. Дані низки досліджень демонструють, що кишковорозчинна форма АСК може бути більш шкідливою для слизової оболонки тонкого кишківника, ніж забуферений препарат АСК (який містить антацид гідроксид магнію).

У пацієнтів, які приймають АСК НД, ідеальним підходом до лікування уражень тонкої кишки була б відміна цього препарату, однак більшість використовує його як засіб антитромбоцитарної терапії, тож і його скасування може збільшити ризик серцево-судинної / цереброваскулярної захворюваності та смертності.

Тож пошук засобів для лікування ентеропатій, спричинених застосуванням АСК, та запобігання їм нині лишається актуальним завданням для клініцистів.

Підготувала **Наталія Купко**

Біль у практиці ревматолога: основні ключові точки

Біль – ознака гострих захворювань, травм і хронічної патології, що суттєво знижує якість життя, працездатність і соціальну активність пацієнтів. Лікування болю належить до першочергових завдань медичної допомоги та посідає важливе місце в роботі представників медичної галузі. Неодмінним супутником ревматологічних захворювань також є біль, іноді нетипової локалізації та характеру, тож лікарі мають бути обізнаними щодо ефективних і безпечних засобів його усунення. Про особливості ведення пацієнтів, зокрема ревматологічного профілю, із больовим синдромом розповіла керівниця навчального центру «Інститут ревматології», д.мед.н., професорка Єлизавета Давидівна Єгудіна.



Є.Д. Єгудіна

Біль у животі: вихід за звичайні межі

Чи може бути біль у животі ознакою ревматологічного захворювання? Так, за цієї умови точками дотику ревматології та гастроентерології є рутинні ситуації, пов'язані з гастропатіями, індукованими прийманням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), лікарськими гепатитами та метотрексат-індукованими диспепсіями, а також дебюти ревматологічних захворювань або їх нетипові прояви.

Зокрема, 2-4% пацієнтів із псоріатичним артритом і 4-10% із спондилоартритом (СпА) мають запальні захворювання кишечника (ЗЗК), що належать до класифікаційних критеріїв як аксіального, так і периферичного СпА (Rudawel et al., 2011).

Своєю чергою, за системного червоного вовчака (СЧВ) може розвиватись васкуліт кишечника – від легкого запалення з набряком до небезпечних для життя ускладнень (ішемія, інфаркт, перфорація кишки). Вовчаковий ентерит, васкуліт тонкої кишки, запальний або тромботичний, виникає у 9,7% пацієнтів із СЧВ. Серед характерних ознак, притаманних вовчаковому ентериту, – дифузне потовщення стінки з підслизовим набряком усієї тонкої кишки, що за магнітно-резонансної томографії (МРТ) візуалізується як «подвійний ореол», або «мішені». У пацієнтів з активним СЧВ це свідчить про наявність запалення або набряку, спричиненого васкулітом тонкої кишки. Крім того, 65% випадків гострого живота в пацієнтів із СЧВ можуть бути спричинені ентеропатією зі втратою білка. Також може розвиватись гострий панкреатит (0,7-4%) як ускладнення захворювання або як вторинний ефект застосування глюкокортикоїдів (ГК) та азатиоприну, із летальністю до 20%. Наявність анти-Ро-антитіл пов'язана з більш раннім початком панкреатиту (Frittoli et al., 2021).

Досить часто за системної склеродермії (ССД) до патологічного процесу залучається шлунково-кишковий тракт (ШКТ), найчастіше (у 90% випадків) – стравохід. Як правило, такі пацієнти скаржаться на дисфагію, одиофагію, печію, регургітацію, біль за грудниною, хронічний кашель та охриплість голосу. Ранньою клінічною ознакою є гастроєзофагеальний рефлюкс.

За ураження стравоходу при ССД відбувається атрофія гладеньких м'язів, відкладення колагену, розвивається фіброз з ураженням нервово-судинних структур, через що пацієнти нарікають на дисфагію / одиофагію. Тоді як за рефлюксу та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби збільшується ризик розвитку стравоходу Барретта та езофагеальної аденокарциноми, натомість кислотний і неексцитний рефлюкс у легені може призводити до хронічного запалення та інтерстиційної хвороби легень.

У разі ССД можливе ураження нижніх відділів ШКТ. Затримка спорожнення шлунка, біль у животі, нудота, блювання та передчасне насичення можуть турбувати близько 50% пацієнтів. Порушення моторики тонкого кишечника та дивертикули через фіброз м'язів, часте застосування антибіотиків та інгібіторів протонної помпи (ІПП) можуть провокувати в пацієнтів із ССД біль у животі, здуття, нудоту, блювання та закреп із подальшим розвитком хронічної кишкової псевдообструкції або кістозного пневматозу кишечника.

Симптоми з боку ШКТ можуть бути наявними в пацієнтів із синдромом Шегрена (дисфагія, диспепсія, хронічний атрофічний гастрит, дискомфорт у шлунку тощо). Як зазначила пані Єгудіна, у разі ЗЗК поширеність синдрому Шегрена становить 4,2-5,7% (діагностують у середньому через 6 років після встановлення діагнозу ЗЗК). Це захворювання у пацієнтів із синдромом Шегрена асоціюється з кишковою псевдонепрохідністю, раком товстої кишки та кістозним пневматозом кишечника. Кріоглобулінемічний васкуліт, що може виникати в таких пацієнтів, асоціюється з ішемією або інфарктом кишечника.

Варто пам'ятати, що IgG4-асоційоване захворювання (рідкісна імунітопосередкована фіброзно-запальна патологія) може супроводжуватись залученням практично будь-якого органа. Частими ознаками є збільшення слинних і слізних залоз, ураження орбіт, а також підшлункової залози. Для цього захворювання характерні лімфоцитозні інфільтрати з високим відсотком IgG4-плазматичних клітин у них, вираженим сторіформним фіброзом, облітеруючим фібрітом та частою еозинофілією тканин.

Залучення ШКТ може відбуватися в разі вузликів поліартеріїту. У цих хворих біль у животі фіксується у 70% випадків, частіше – за вірусу гепатиту В. Біль у животі, вторинний до васкуліту, може бути першою його ознакою. Крім того, можуть виникати діарея, крововиливи в кишечнику, перфоратії, перитоніт і відхилення в результатах дослідження ферментів печінки. Проте залучення печінки клінічно не поширене, за винятком випадків, пов'язаних з інфікуванням вірусом гепатиту В. Це одна з найсерйозніших ознак вузликів поліартеріїту, що корелює із несприятливим прогнозом перебігу захворювання.

Ураження ШКТ може супроводжувати перебіг ANCA-асоційованого васкуліту, який здатний спричинювати локальні або дифузні патологічні зміни, наприклад ішемію брижі, кровотечу,

набряк підслизової оболонки, виразки, непрохідність кишечника та перфорацію.

Зокрема, як зауважила професорка, варто також пам'ятати про ускладнення з боку ШКТ, пов'язані з прийманням НПЗП. Блокада циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) і пригнічення синтезу простагландинів у слизовій оболонці ШКТ, зменшення її захисного потенціалу, а також ушкодження кислим вмістом шлункового соку можуть призводити до розвитку НПЗП-гастропатій, клінічними ознаками яких є виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, кровотеча, перфоратії, стриктура верхніх відділів ШКТ.

Своєю чергою, контактна дія НПЗП, а також підвищення проникності слизової оболонки для іонів водню може спричинити НПЗП-асоційовану диспепсію, що асоціюється з болем у шлунку, нудотою, тяжкістю в епігастрії після застосування згаданих препаратів.

Зрештою, блокада ЦОГ-1, пригнічення синтезу простагландинів і підвищення проникності слизової оболонки кишки, а також розвиток запалення, пов'язаного з транслокацією бактерій, може провокувати розвиток НПЗП-асоційованих ентеропатій, клінічними ознаками яких є поєднання залізодефіцитної анемії та гіпоальбумінемії без ознак НПЗП-гастропатії.

Як зазначила пані Єгудіна, якщо в пацієнта в анамнезі є виразкова хвороба, але він потребує швидкого пригнічення запалення та зменшення болю, пов'язаного зі СпА, можна застосувати препарат диклофенаку Диклоберл під протекцією ІПП. У пацієнтів зі СпА Диклоберл можна приймати досить тривало як базисну терапію. Зменшення кількості побічних ефектів досягається завдяки тому, що вивільнення препарату починається у дванадцятипалій кишці, при цьому повна доза препарату вивільнюється протягом тривалого часу. Також можна застосувати Німесил (німесулід), який дуже швидко працює та є препаратом вибору в разі гострого болю. Препарат дуже швидко всмоктується в ШКТ, тому наявність їжі в шлунку не зменшує абсорбції. Його фармакологічний профіль не залежить від віку пацієнта, препарат добре переносять літні пацієнти. Німесил не спричиняє утворення виразки ШКТ, оскільки не містить фрагменту карбонової кислоти (Kress et al., 2016).

Біль у нижній частині спини: «червоні прапорці» та менеджмент неспецифічного болю у попереку

У розвинених країнах упродовж року в 50% дорослих пацієнтів розвивається епізод болю у спині, а протягом життя його відчувають до 60-80% осіб. Біль у спині стабільно посідає перше місце серед причин непрацездатності (Chiodo et al., 2020).

Частка радикулопатій у структурі больових синдромів у спині становить 10-15%, серед яких 1-5% – це специфічний біль, зумовлений серйозною патологією. Здебільшого (80-85%) біль у спині є неспецифічним. Водночас джерелом болю можуть бути м'язи, фасції, зв'язки. Тривожним аспектом є наявність у пацієнта спінального стенозу, зумовленого або випинанням, або грижею дисків, гіпертрофією фасеткових суглобів, епідуральним ліпоматозом чи гіпертрофією жовтої зв'язки. Крім того, може виникати радикулопатія внаслідок дегенеративних змін хребців, протрузії диска та інших причин, грижа міжхребцевого диска, а також спондилоз (дегенеративний артрит, що вражає хребет).

Більшість пацієнтів (>85%) мають неспецифічний біль у попереку, тобто відчувають фізичне страждання без певного основного захворювання, яке можливо ідентифікувати. Як правило, біль у попереку диференціюють із механічним болем у попереку (розтягнення, грижа, остеопороз, перелом, важкий кіфоз тощо), немеханічними захворюваннями хребта (множинна мієлома, заочеревинні пухлини, остеоїліт, епідуральний абсцес, запальний артрит тощо), вісцеральними захворюваннями (простатит, ендометріоз, пієлонефрит, панкреатит тощо).

У разі виникнення болю у спині так звані «червоні прапорці» можливих серйозних захворювань є синдром кінського хвоста (затримка сечі, нетримання калу, зміна тону прямої кишки, прогресуючий дефіцит нижніх кінцівок), інфекція (лихоманка, імуносупресія тощо), перелом (остеопороз в анамнезі, хронічне застосування ГК, вік ≥ 75 років), рак (в анамнезі, незрозуміла втрата ваги, брак поліпшення стану і зменшення больового синдрому через місяць лікування, вік > 50 років, наявність кількох чинників ризику), грижа диска (корінцевий біль у спині, дизестезія або парестезія нижніх кінцівок), стеноз хребта (корінцевий біль у спині (наприклад, ішіас), нейрогенна кульгавість, тяжкий / прогресуючий неврологічний дефіцит нижніх кінцівок, брак поліпшення стану і зменшення болю через місяць лікування, старший вік), запальний біль у нижній частині спини (ранкова сутість, поліпшення стану за допомогою фізичних вправ, перемінний біль у сідниці, пробудження через біль у спині, молодший вік).

Якщо «червоні прапорці» виключено, можна зупинитись на діагнозі «неспецифічний біль у спині, або люмбагія». Своєю

чергою, менеджмент гострого болю в нижній частині спини передбачає самопоміччя та застосування НПЗП, тоді як за підгострого або хронічного болю (≥ 4 тижні) доцільними також є акупунктура, когнітивна поведінкова терапія, призначення дулоксетину та впровадження мультидисциплінарних програм.

За даними метааналізу 18 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) за участю 3478 дорослих пацієнтів із гострим болем у попереку тривалістю > 12 тижнів, міорелаксанти й НПЗП були ефективними щодо зменшення болю та відновлення працездатності приблизно через тиждень. Комбінація НПЗП і парацетамолу була пов'язана з більш виразним поліпшенням стану, ніж застосування лише НПЗП, але окремо парацетамол не забезпечував значного зменшення болю (Vaegancini et al., 2023).

Як зазначила Єлизавета Давидівна, у пацієнтів із гострим болем у нижній частині спини на початку лікування перевагу слід віддавати засобам в ампулах. Зокрема, можна застосовувати Диклоберл (диклофенак) в ампулах упродовж 1-3 діб із подальшим переходом на пероральну форму – Диклоберл петард – технологічно вдосконалені капсули (диклофенак у дозі 100 мг) із мікрогранулами, яким притаманна фармацевтична стабільність і висока біодоступність (найвища швидкість розпаду капсули, вивільнення повної дози активної речовини, широко використовувани допоміжні речовини).

Застосування препарату Диклоберл в ампулах (75 мг внутрішньом'язово що 8 год) у пацієнтів ($n=90$) у післяопераційному періоді після гінекологічної операції сприяло суттєвому зниженню потреби в екстремно знеболюванні трамadolом упродовж 24 год порівняно з тими, хто отримував парацетамол (1 г внутрішньовенно що 8 год) (Pal et al., 2014). Добова доза препарату Диклоберл у формі ампул становить 150 мг (по 75 мг двічі на добу).

Гострий біль у спині потребує використання препарату із максимально швидким початком дії. Диклофенак починає працювати вже за 20 хв після застосування, тоді як мелоксикам – лише через 60-90 хв. Максимальна концентрація диклофенаку в синовіальній рідині встановлюється через 2-4 год та лишається високою до 12 год, тоді як максимальна концентрація мелоксикаму – лише через 5-6 год.

Клінічний випадок №1

Чоловік, 25 років. Скарги на біль у сідниці (переважно вранці, покращується після фізичних навантажень), має 7-9 балів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Хворіє 6 міс., лікувався у реабілітолога з позитивним результатом.

Приймає Диклоберл (100 мг) щодня впродовж 3 міс., відчуває значне полегшення на тлі застосування препарату.

HLA-B27 негативний, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 35 мм/год, С-реактивний білок (СРБ) – 50 мг/л.

На магнітно-резонансній томографії (МРТ) візуалізуються ознаки сакроїлеїту, набряк кісткового мозку крижово-клубових суглобів (ККС).

Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з оцінювання СпА (ASAS), класифікаційними критеріями для аксіального СпА у пацієнта з болем у спині впродовж ≥ 3 міс. та віком ≤ 45 років є сакроїлеїт на візуалізації та ≥ 1 ознаки СпА (запальний біль у спині, артрит, увеїт, псоріаз, наявність HLA-B27, хороша відповідь на НПЗП, сімейний анамнез СпА, ентезит, дактиліт, ЗЗК, підвищений рівень СРБ) або наявність HLA-B27 та ≥ 2 ознак СпА (Rudawel et al., 2011).

За допомогою візуалізаційних методів дослідження у пацієнта виявлено сакроїлеїт, має хорошу відповідь на НПЗП та підвищений рівень СРБ, що свідчить на користь діагнозу аксіального СпА, попри відсутність HLA-B27. Такий критерій, як запальний біль у спині, має наштовхнути лікаря на думку про наявність у пацієнта аксіального СпА. Водночас сакроїлеїт на рентгенографії не завжди дає змогу встановити діагноз аксіального СпА. Натомість МРТ допомагає виявити запальні зміни ККС. Власне, запалення кісткового мозку / кістки мають бути чітко видимими і локалізуватися в типових анатомічних ділянках (субхондрально або періартикулярно).

Пацієнт приймав Диклоберл упродовж 3 міс., і це рішення було слушним, оскільки відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматології (ACR) / Американської асоціації

спондиліту (SAA) / Мережі дослідження та лікування спондилоартритру (SPARTAN) щодо лікування анкілозивного СпА та аксіального СпА, НПЗП є терапією першої лінії, які за наявності активного аксіального захворювання призначають довготривало (Ward et al., 2019).

Через 2 тиж. оцінюють ефективність призначеної терапії, і якщо в пацієнта є поліпшення стану на 50%, препарат залишають. І навпаки, препарат замінюють на інший і знову оцінюють його дію через 2 тиж. Якщо НПЗП не мають належного ефекту, призначають специфічну терапію – інгібітор фактора некрозу пухлин. У пацієнтів зі стабільним аксіальним захворюванням, неактивним, НПЗП призначають за потреби. Довготривало НПЗП призначають після оцінювання ризиків і переваг такого лікування.

Клінічний випадок №2

Чоловік, 26 років. Біль у ділянці правого ККС, з іррадіацією по внутрішній поверхні правого стегна, переважно вночі, тривала ранкова скрутість, 9-10 балів за ВАШ. Захворів 2 міс. тому, скарга на біль у попереку механічного характеру. Пацієнт лікувався за допомогою витягнення та мануальної терапії, після 7-ї процедури виникли вказані скарги. Приймає Німесил по 100 мг 1-2 рази на добу 3-4 дні на тиждень. НІА В27 «+», ШОЕ – 40 мм/год, СРБ – 32 мг/л, лейкоцити – $12,9 \times 10^9$ /л.

На МРТ візуалізуються ознаки виразного набряку кісткового мозку тіла, крила, гребеня правої клубової кістки та ацетабулярної западини праворуч, дегенеративні зміни ККС, що було інтерпретовано як стрес-реакцію.

Пацієнта було скеровано до травматолога та онкогематолога. На повторній МРТ зафіксовано збільшення набряку. За допомогою трепан-біопсії виявлено ознаки остеомиєліту. Призначено антибактеріальну терапію протягом 6 тиж. Ефекту терапії не мала. За даними візуалізації (МРТ, комп'ютерна томографія (КТ), картина виявлених патологічних змін правої клубової кістки, тіл і бічних мас хребців L3, S1, зовнішніх і загальних клубових лімфатичних вузлів праворуч описана як така, що більше може відповідати неходжкінській лімфомі. Цей діагноз було підтверджено після виконання позитронно-емісійної КТ (ПЕТ/КТ). Пацієнт отримує хіміотерапію протягом 8 міс. і має позитивну динаміку.

Отже, як зауважила Є.Д. Єгудіна, нерідко до процесу діагностування та лікування пацієнтів із болем у спині доцільно залучати терапевта / сімейного лікаря, травматолога, ревматолога, невролога, гінеколога та ін.

Суглобовий біль: як усунути ворога

Як запальні, так і дегенеративні захворювання суглобів є основними причинами хронічного болю. Зокрема, остеоартрит (ОА) належить до найпоширеніших форм артриту, який вражає близько 302 млн осіб у всьому світі та є основною причиною інвалідності серед осіб похилого віку (Kolasinski et al., 2020).

У разі ОА найчастіше вражаються коліна, тазостегнові суглоби та кисті. Патологія ОА охоплює весь суглоб, призводячи до руйнування хряща, ремоделювання кісток, утворення остеофітів і розвитку синовіального запалення, що спричинює біль, скрутість, набряк і втрату функції суглоба.

Оскільки ОА може тривати впродовж десятиліть, лікування передбачає залучення низки медикаментозних і немедикаментозних заходів, часто у комбінації. Відповідно до рекомендацій Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR, 2018) щодо лікування ОА кистей, основними завданнями є навчання пацієнтів використання допоміжних пристроїв; фізичні вправи; застосування топічних і системних НПЗП, хондроїтину сульфату, у поодиноких випадках – внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК; оперативне лікування; спостереження. Тоді як використання плаквенілу й метотрексату не рекомендовано.

За рекомендаціями Американського коледжу ревматології (ACR, 2019) щодо лікування ОА кисті, стегна та коліна, топічні НПЗП настійно рекомендовані пацієнтам з ОА колінного суглоба та умовно – пацієнтам з ОА кисті. Своєю чергою, пероральні НПЗП настійно рекомендовані пацієнтам з ОА коліна, стегна та/або кисті та є основою фармакологічного лікування. Пероральні НПЗП є початковим препаратом (із пероральним шляхом введення) вибору в лікуванні ОА, незалежно від анатомічної локалізації, їм віддають перевагу порівняно з усіма іншими доступними пероральними засобами. Дози мають бути якомога нижчими, а тривалість лікування – якомога коротшою (Bruyere et al., 2019).

Ефективність НПЗП у лікуванні болю при ОА колінного і кульшового суглобів досліджували в мережевому метааналізі, що охоплював 76 РКД за участю 58 451 пацієнта. Зокрема, було розглянуто 23 вузли щодо семи різних НПЗП або парацетамолу з введенням конкретної добової дози або плацебо. Усі препарати, незалежно від дози, поліпшували точкову оцінку симптомів болю порівняно з плацебо. Втім, автори не вважають парацетамол засобом монотерапії для пацієнтів з ОА, незалежно від дозування. Натомість надано переконливі докази того, що диклофенак (150 мг/добу) є найефективнішим НПЗП як для зменшення больового синдрому, так і поліпшення функції (da Costa et al., 2017).

В іншому мережевому метааналізі 192 РКД за участю 102 829 учасників вивчали 90 різних активних препаратів або доз (68 – для НПЗП, 19 – для опіоїдів і 3 – для парацетамолу). П'ять доз пероральних препаратів (диклофенак [150 мг/добу], еторикоксиб [60 і 90 мг/добу], рофекоксиб [25 і 50 мг/добу]) демонстрували $\geq 99\%$ ймовірності вираженіших ефектів лікування, ніж мінімальне клінічно значуще зменшення болю. Зокрема, еторикоксиб (60 мг/добу) та диклофенак (150 мг/добу) були найдієвішими пероральними НПЗП для лікування болю та відновлення функції у пацієнтів з ОА (da Costa et al., 2021).

Як зазначила пані Єгудіна, Диклоберл (диклофенак) можна призначати як за гострого, так і хронічного болю. Диклоберл ретард (диклофенак, 100 мг) випускають у вигляді желатинових капсул, вкритих еудрагітом, із гранулами повільного вивільнення активної речовини. Режим застосування препарату (1 капсула раз на добу) сприяє зменшенню болю, поліпшенню функції та схильності пацієнтів до лікування. Якщо для купірування гострого нападу подагри прийнято рішення застосувати Диклоберл у формі ампул (по 75 мг двічі на добу), то до лікування варто додати Диклоберл супозиторії 50 мг. Як у капсулах, так і у формі ампул Диклоберл забезпечує однакову концентрацію активної речовини в крові. Але в разі застосування ін'єкційної форми препарату це відбудеться набагато швидше – уже за 20 хв.

Також продемонстровано швидке зменшення болю в разі застосування німесулід у вигляді гранульованого порошку (препарат Німесил) порівняно з таблетованими формами німесулід або диклофенаку за подагричного артриту. Препарат чинить потужний протизапальний і знеболювальний вплив, а також має хондропротективний ефект. Німесил починає всмоктуватися максимально швидко та має хороший профіль переносимості в пацієнтів старших вікових груп (Kress et al., 2016).

Клінічний випадок №3

Пацієнтка, 27 років. Анкілозивний спондиліт, асоційований із НІА-В27, неактивне захворювання (ASDAS СРБ – 0,75), двобічний сакроілеїт, рентгенологічно ст. 2 праворуч, рентгенологічно ст. 3 ліворуч, ступінь функціонального порушення суглобів (ФПС) 0. Рентгенологічно підтверджено анкілозивний спондиліт, наразі основне захворювання перебуває в неактивній фазі. Тож випадок не потребує застосування препаратів, що модифікують захворювання.

Рекомендовано: лікувальну фізкультуру, у разі болю – Диклоберл (100 мг по капсулі раз на добу за потреби), Фастум-гель місцево.

НПЗП: факти, міфи, упереджені судження

Як свідчить практика, сьогодні найбільш затребуваним інструментом анагетичної терапії є НПЗП. Їх вирізняє якісний механізм дії, доведена ефективність, зручність застосування та доступність. За деяких хронічних ревматичних захворювань НПЗП відіграють роль важливого патогенетичного засобу, який зупиняє прогресування хвороби.

НПЗП застосовують за таких станів:

- Хвороби кістково-м'язової системи (ОА, неспецифічний біль у спині, ревматоїдний артрит, СпА, подагра, локальне запалення м'язів тканин ревматичного характеру та ін.).
- Травми та інші стани, зумовлені ушкодженням або гострим запаленням і супроводжуються болем.
- Післяопераційний біль.
- Ниркова та біліарна кольки.
- Головний біль напруги та мігрень.
- Онкологічні захворювання (як компонент паліативної знеболювальної терапії).
- Гінекологічні захворювання, дисменорея.

Крім того, НПЗП є однією з найбільш затребуваних груп препаратів для усунення болю та запалення. Але їх застосування помилково супроводжується низкою міфів та хибних упереджених суджень, що потребують розгляду та спростування. Зокрема, часто вважають, що селективні НПЗП чинять вплив лише на ЦОГ-2, тоді як неселективні – на ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Насправді селективність НПЗП щодо ізоформ ЦОГ оцінюють за відношенням ступеня інгібування ЦОГ-1 до ЦОГ-2 (коефіцієнт селективності). Селективними інгібіторами ЦОГ-2 вважають НПЗП із коефіцієнтом >5 , високоселективними – >50 .

Також помилковим є уявлення щодо зменшення кількості побічних ефектів у разі приймання НПЗП двічі-тричі на тиждень. Насправді кумулятивна частота побічних ефектів залежить від тривалості застосування НПЗП. У разі короткострокового застосування, наприклад для купірування гострого подагричного нападу, гострого неспецифічного болю в спині, загострення ОА, рекомендовано призначення препаратів із найбільшою протизапальною та знеболювальною активністю. Коли йдеться про НПЗП, то «золотим стандартом» є знеболення, препаратом, із яким порівнюють інші НПЗП, є диклофенак. Так, за даними метааналізу, у якому ефективність диклофенаку в пацієнтів із суглобовим болем порівнювали з цефекоксибом, напроксеном, еторикоксибом, ібупрофеном та ациклофенаком, диклофенак виявився найефективнішим для зменшення болю як на 6-му, так і на 12-му тижнях терапії (van Walsem et al., 2015).

Диклофенак максимально ефективно (на 93%) пригнічує синтез прозапальних простагландинів E2 (PGE2), що значно (майже на 20%) продуктивніше за аналогічні показники як ЦОГ-2-селективних (рофекоксибу, мелоксикаму), так і неселективних (ібупрофену та напроксену) НПЗП. До того ж застосування диклофенаку є клінічно ефективнішим, ніж мелоксикаму (Hecken et al., 2000).

Відповідно до результатів проведеного дослідження Melissa, у якому взяла участь понад 9 тис. осіб, учасники, які приймали мелоксикам, на 38% частіше відмовлялися від лікування через його неефективність, порівняно з тими, хто отримував диклофенак (Hawkey et al., 1998).

Як відомо, доцільність використання німесулід у формі саше (Німесил) за гострого больового синдрому зумовлена його максимально швидким початком дії: уже за 30 хв після перорального застосування досягається значна концентрація препарату

в крові, яка становить $\leq 25\%$ максимальної, тоді як повністю знеболювальна та протизапальна дія реалізується через 1-3 год після приймання (Kress et al., 2016).

Ще один міф стосується того, що парентеральні препарати завжди працюють краще. Але за даними систематичного огляду 26 РКД (n=2225), у яких порівнювали дію різних методів введення НПЗП у пацієнтів зі скелетними захворюваннями, післяопераційним болем, нирковою колькою та дисменореєю, не виявлено суттєвих відмінностей в анагетичному ефекті препаратів для внутрішньовенного введення, ін'єкційних форм, ректальних свічок і пероральних форм. Єдину достовірну перевагу було продемонстровано для внутрішньовенного ведення НПЗП порівняно з пероральним застосуванням за нирковою колькою (Combe et al., 2001).

У разі інтенсивного гострого болю (травми, хірургічні втручання, гострий подагричний артрит тощо) швидкість знеболювання може мати принципове значення. Тож у таких ситуаціях використання внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій НПЗП, а також швидкорозчинних форм для перорального застосування є цілком виправданим (Motov et al., 2017).

Ще один із найпоширеніших міфів стосується надзвичайно високої частоти ускладнень внаслідок приймання НПЗП. Звичайно, ускладнення є, але їх частота є набагато меншою, ніж вважається. Так, частота (на 100 пацієнтів / рік) НПЗП-гастропатій, НПЗП-асоційованих ентеропатій і тромбоемболічних ускладнень становить 0,5-1, НПЗП-нефропатій – близько 1, артеріальної гіпертензії (АГ) – 2-10, НПЗП-асоційованої диспепсії – 10-40. Зокрема, у разі виникнення диспепсії слід заспокоїти пацієнта та додати ІПП.

Міфом також є судження, що побічні ефекти залежать від селективності НПЗП. Наприклад, відповідно до результатів дослідження PRECISION (n=24 081), тривале застосування НПЗП асоціювалося з відносно низькою частотою розвитку тяжкої АГ, що потребувала госпіталізації, водночас її частота за приймання цефекоксибу, напроксену та ібупрофену була порівнянною – 0,3; 0,4 і 0,5% відповідно (Nissen et al., 2016).

Крім того, призначаючи НПЗП слід зважати на серцево-судинний (СС) ризик. Пацієнтам із дуже високим СС-ризиком слід уникати хронічної терапії НПЗП, із високим – застосовувати НПЗП з обережністю (у мінімальних дозах, коротким курсом), помірним – з обережністю приймати будь-які НПЗП, низьким – немає обмежень щодо вказаних засобів (Szeto et al., 2020).

Як зазначають дослідники, ризик збільшення частоти госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) на 9% у пацієнтів із СН є однаковим і дозозалежним для всіх НПЗП. Зокрема, вплив НПЗП на 8-річну кумулятивну частоту серйозних СС-подій (МАСЕ) у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом вивчали в загальнонаціональному дослідженні у Франції. Рівень МАСЕ через 8 років у пацієнтів, які отримували лікування проти спондиліту, був низьким. Було підтверджено гіпотезу про захисну роль НПЗП та інгібіторів фактора некрозу пухлин щодо ризику СС-захворювань у цієї категорії пацієнтів (Fakih et al., 2023).

Дослідники дійшли висновку, що запалення, зумовлене основним захворюванням, чинить більший вплив на СС-систему, ніж НПЗП, які, зменшуючи запалення, знижують СС-ризик. Проте підтверджено, що одночасне застосування НПЗП та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) є небажаним (Carone et al., 2005).

А ось те, що всім без винятку пацієнтам, які приймають НПЗП, слід додавати ІПП – міф. Насправді пацієнтам із високим гастроінтестинальним ризиком (ускладнена виразка шлунка або дванадцятипалої кишки в анамнезі, одночасне застосування АСК, антиагрегантів, ГК, антикоагулянтів), рекомендовано терапію селективними НПЗП під протекцією ІПП. Пацієнтам із помірним ризиком, які мають 1 або 2 із таких чинників ризику, як вік >65 років, неускладнена виразка шлунка або дванадцятипалої кишки в анамнезі, інфікованість *Helicobacter pylori*, диспепсія, паління, рекомендовано терапію неселективним НПЗП під прикриттям ІПП або селективними НПЗП без ІПП. За відсутності чинників ризику (низький гастроінтестинальний ризик) можна призначати будь-які НПЗП (Zhi et al., 2017).

Судження про те, що гепатотоксичні ризики начебто є найбільшими в німесуліді, також є міфом. Усі НПЗП можуть спричинювати порушення функції печінки. Зокрема, частота гепатотоксичних реакцій, що супроводжуються клінічно виразним холестаазом або розвитком гострої печінкової недостатності, становить ≤ 1 випадку на 10 тис. пацієнто-років (Unzueta et al., 2013).

Хоча слід уникати приймання НПЗП пацієнтам із тяжкою хронічною хворобою нирок (ХХН;) (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²) або пацієнтам із помірною ХХН (рШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²), які отримують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) або діуретики. Призначаючи НПЗП пацієнтам із високим ризиком розвитку ХХН рекомендовано виконувати тести, що оцінюють функцію нирок, якщо вони не були проведені впродовж останніх 6 міс. Також рекомендовано відстежувати функції нирок через тиждень після початку застосування НПЗП (Szeto et al., 2020)

Висновки

Підсумовуючи, Єлизавета Давидівна зауважила, що немає абсолютно безпечного НПЗП, але призначаючи препарати з найбільшою протизапальною та знеболювальною активністю, які мають добре вивчений механізм дії, доведену ефективність, збалансований профіль безпеки, зручність застосування і доступність, можемо зменшити кількість побічних ефектів у пацієнтів, які страждають від болю, та значно покращити їхній стан.

Підготувала **Олександра Демецька**

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

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

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

Клінічні ознаки

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

Серед можливих варіантів надання догляду варто розглянути такі:

1. Госпіталізація

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

2. Відділення екстреної медичної допомоги

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

3. Амбулаторне лікування

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

Загальною рисою всіх цих подій є необхідність негайного перегляду стану пацієнта через погіршення симптомів або ознак СН. Більшість пацієнтів із тяжкими формами СН госпіталізують

для внутрішньовенного лікування діуретиками (Okumura et al., 2016; Ambrosy et al., 2022; Docherty et al., 2020).

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

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

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

Лікування

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

Як зазначають дослідники, лікування новими молекулами, зокрема міотропними препаратами, очікує на схвалення

регуляторними органами. Дані про ранній початок і введення доступні для нейрогормональних антагоністів і модуляторів, інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (iNЗКТГ-2) і карбоксимальтози заліза (комплекс гідроксиду заліза [III] і карбоксимальтози) (Ponikowski et al., 2020; Cunningham et al., 2022; Voors et al., 2022; Fonarow et al., 2007; Velazquez et al., 2019). Заміна інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (iАПФ) на інгібітор рецептора ангіотензину-непрілізину (ІРАН) рекомендована пацієнтам, які раніше приймали iАПФ (McDonagh et al., 2022; McMurray et al., 2014).

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

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

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

Стаціонарне лікування

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

Ацетазоламід підвищує ефективність фуросеміду і полегшує виведення надлишкової рідини (Mebazaa et al., 2023). Крім того, дослідження EMPULSE засвідчили, що застосування емпагліфозину може допомогти зменшити застійні явища в легенях та поліпшити стан пацієнтів із СН, які госпіталізувалися з проблемами серця (Mebazaa et al., 2023; Biegus et al., 2023). За браком даних щодо комбінації цих трьох класів препаратів A. Mebazaa et al. (2023) запропонували комбінацію ацетазоламиду та iNЗКТГ-2 із фуросемідом у різні періоди часу під час госпіталізації з гострою СН та після виписки (в/в ацетазоламід від початку госпіталізації до 3-го дня та iNЗКТГ-2 із 3-го дня і далі). У проспективному подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні CLOROTIC (безпека та ефективність комбінації петльових діуретиків із тiazидними в пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю) пацієнтів із гострою СН рандомізували для отримання гідрохлортиазиду або плацебо на додаток до внутрішньовенної терапії фуросемідом. Гідрохлортиазид був пов'язаний із більшою втратою ваги та сечогінною реакцією, але не зі значним полегшенням задишки, про яку повідомляли пацієнти. Як зазначають дослідники, зниження функції нирок фіксували частіше серед тих, хто отримував гідрохлортиазид, порівняно з плацебо (Trulls et al., 2023).

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

Відвідування відділення ЕМД

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

Пацієнти, які після оцінювання лікарями відділення ЕМД належать до групи низького ризику, можуть бути виписані додому або впродовж 24-48 год мають перебувати в обсерваційному відділенні

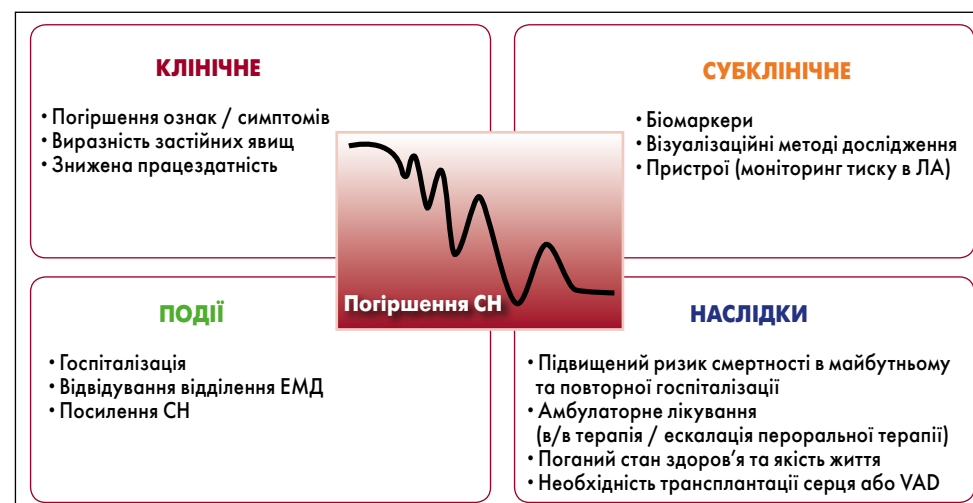


Рис. 1. Чотири домени пацієнта з епізодом загострення СН

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

на базі відділення невідкладної допомоги (Lee et al., 2023; Collins et al., 2013).

У значній частині пацієнтів відбувається полегшення задишки та/або повне зникнення симптомів протягом 24 год після внутрішньовенної терапії (наприклад, діуретики, вазодилататори) під час перебування у відділенні ЕМД. Така стратегія потребує переходу на амбулаторне лікування з ретельним подальшим спостереженням лікаря (Collins et al., 2013).

Амбулаторна терапія діуретиками за допомогою внутрішньовенних або підшкірних ін'єкцій

Нещодавно було опубліковано практичний посібник з амбулаторного лікування погіршення хронічної СН, зокрема застосування амбулаторних в/в діуретиків у денних стаціонарах або «лікарень на дому». Головним компонентом лікування пацієнтів із загостренням СН є в/в петльовий діуретик (підсилює видільну функцію нирок і збільшує кількість сечі), оскільки застійні явища мають вирішальне значення в патофізіології цього стану. Діуретична терапія зазвичай передбачає застосування в/в інфузії впродовж 3-6 год. Дози петльових діуретиків залежать від попереднього перорального дозування. Оцінювання ефективності лікування (на основі діурезу, рівня натрію в сечі, зменшення застійних явищ, рівнів електролітів, біомаркерів та/або даних ультразвукового дослідження) є вкрай важливим. Початковий досвід амбулаторного в/в застосування діуретиків свідчить про користь підшкірної форми фуросеміду для домашнього лікування (Buckley et al., 2016; Buckley et al., 2020).

Посилення перорального лікування в амбулаторних умовах

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

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

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

Слід також зазначити, що дослідження TRANSFORM-HF за участю пацієнтів, виписаних після госпіталізації з приводу СН, не виявило суттєвої різниці щодо загальної смертності впродовж 12 міс. між застосуванням торасеміду та фуросеміду (Mentz et al., 2023).

Також, як зазначають дослідники, можна розглянути можливість заміни фуросеміду на буметанід або торасемід (Madaire et al., 2020; Khan et al., 2021).

«Часті відвідувачі» з прогресуючою СН

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

Таким пацієнтам, яких називають «частими відвідувачами», може бути

рекомендоване в/в застосування діуретиків в амбулаторних умовах (денний стаціонар) або «лікарня на дому».

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

У дослідженні ROADMAP (оцінювання ризику та порівняльна ефективність допоміжного пристрою лівого шлуночка [LVAD] і медикаментозного лікування) порівнювали дію допоміжного пристрою ЛШ HeartMate II LVAD з оптимальним медикаментозним лікуванням в амбулаторних пацієнтів із функціональним класом III/IV за NYHA, які мають показання для LVAD, але не залежать від внутрішньовенної інотропної терапії. Було встановлено, що застосування LVAD сприяло подовженню виживаності та поліпшенню стану здоров'я, але могло супроводжуватися вищим ризиком несприятливих подій і госпіталізації. Останні дані також вказують на менший ризик побічних ефектів у разі використання HeartMate III LVAD порівняно з HeartMate II, що може розширити показання для застосування LVAD (Crespo-Leiro et al., 2018; Gustafsson et al., 2017).

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

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

Профілактика СН

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

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

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

Дослідження PARAGLIDE-HF також вивчало застосування сакубітрину / валсартану в пацієнтів після епізоду гострої СН, що додає нові дані до лікування цієї групи пацієнтів (Mentz et al., 2023).

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

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

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

Значущі результати продемонструвало також дослідження VICTORIA (Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction), у якому взяли участь пацієнти із ФВЛШ <45%, класами II-IV за NYHA, підвищеними концентраціями натрійуретичного пептиду, загостренням СН (визначеною як госпіталізація з приводу СН упродовж 6 міс. до рандомізації або епізод декомпенсації

з амбулаторним в/в застосуванням фуросеміду за 3 міс. до рандомізації) (Butler et al., 2022; Armstrong et al., 2020). Ці критерії забезпечили формування дослідницької групи дуже високого ризику з річною частотою подій первинної кінцевої точки, серцево-судинної смерті або госпіталізації через серцево-судинну хворобу, 37,8 проти 33,6 подій на 100 пацієнто-років у групі плацебо та верицигуату відповідно.

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

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

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

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

Майбутні перспективи лікування СН

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

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

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

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

Підготував **Денис Соколовський**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org

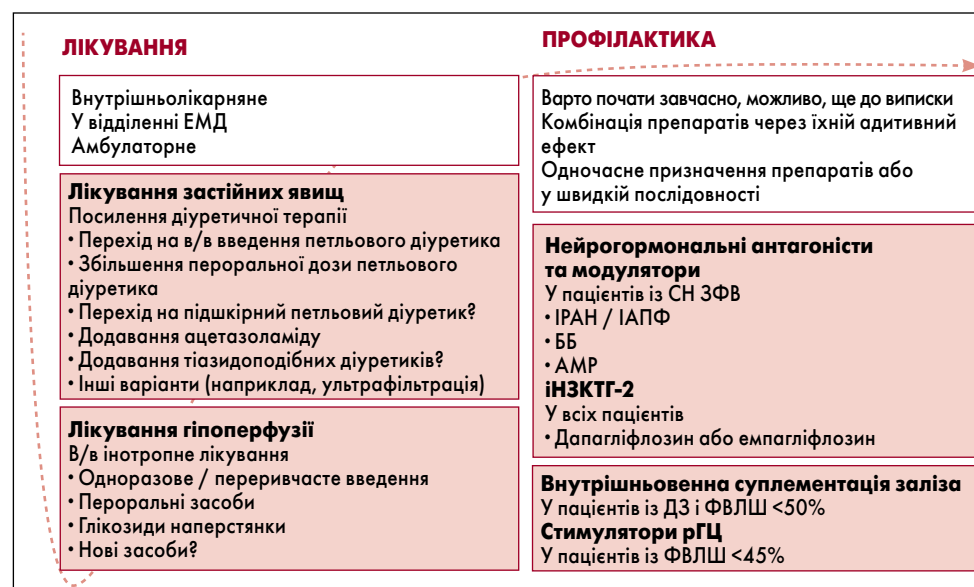


Рис. 2. Лікування та профілактика загострення СН

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

Сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії: фокус на подвійні фіксовані комбінації

Артеріальна гіпертензія (АГ) є основною причиною захворюваності та смертності, що вражає приблизно 1,13 млрд осіб у всьому світі (WHO, 2021). Сучасне лікування АГ передбачає застосування п'яти основних класів препаратів: β-блокатори (ББ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори кальцієвих каналів (БКК) і діуретики. За даними дослідження, у 50-75% випадків монотерапія не забезпечує адекватний контроль артеріального тиску (АТ), такі пацієнти для досягнення цільового рівня АТ потребують комбінації зазначених класів препаратів. Більшість настанов щодо лікування пацієнтів з АГ рекомендують починати антигіпертензивну терапію (АГТ) із комбінації лікарських засобів, зокрема з поєднання фіксованих доз (Williams et al., 2018; Unger et al., 2020).

Доцільність комбінованого лікування АГ: серцево-судинні наслідки початкової подвійної терапії

АГ є найважливішим модифікованим чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), як-от інсульт, інфаркт міокарда (ІМ) і хронічна серцева недостатність (ХСН), а також захворювань нирок. З ускладненнями АГ щороку пов'язано близько 9,4 млн смертей, із яких 45 і 51% спричинені хворобами серця та інсультом відповідно. Натомість швидке та ефективне лікування АГ може значно знизити захворюваність і смертність, пов'язану з ССЗ та інсультом, і є важливим засобом їх профілактики.

Відповідно до результатів рандомізованих досліджень, виконаних у 1970 і 1980-х рр., у яких для початкової терапії використовували дуже великі дозування одного препарату, збільшення дози початкового антигіпертензивного засобу зазвичай майже не підвищує ефективність монотерапії.

Крім того, високі дози майже всіх антигіпертензивних засобів підвищують ризик негативних наслідків. На практиці побічна дія лікарських засобів є основною причиною низької комплаєнтності пацієнтів до АГТ. Своєю чергою, раціональна комбінована терапія не лише зменшує ризик розвитку побічних реакцій завдяки використанню низьких дозувань засобів у комбінації, але й здатна забезпечити протидію, яку кожен із засобів у поєднанні може чинити на небажані ефекти іншого засобу (Weir et al., 2017).

Дослідження неодноразово демонстрували, що у пацієнтів із високим СС-ризиком початкове комбіноване лікування за допомогою антигіпертензивних препаратів двох класів сприяє швидшому досягненню цільового АТ, а також забезпечує більш своєчасний захист від ССЗ (Rea et al., 2018).

Так, у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) і Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2018) щодо ведення пацієнтів з АГ зазначено, що «монотерапія дає змогу досягти цільового АТ лише в обмеженій кількості пацієнтів» і «зазвичай для досягнення цільового АТ є необхідним використання більш ніж одного препарату» (Williams, et al., 2018).

Рекомендації Американського коледжу кардіологів (ACC) / Американської кардіологічної асоціації (АНА, 2017) також пропонують початкове комбіноване лікування двома антигіпертензивними препаратами першого ряду різних класів для дорослих пацієнтів із АГ 2-ї стадії та середнім АТ, що на >20/10 мм рт. ст. перевищує цільовий (Whelton et al., 2017).

Зниження систолічного АТ (САТ) до <140 мм рт. ст. і діастолічного АТ (ДАТ) до <90 мм рт. ст. асоціюється зі зниженням частоти СС-ускладнень. Втім, у двох третин пацієнтів з АГ не вдається досягти рівнів АТ <140/90 мм рт. ст.

Отже, якщо АТ перевищує цільове значення на 20/10 мм рт. ст., рекомендовано розглянути призначення для початкової терапії двох препаратів (у вигляді окремих лікарських засобів або у фіксованій комбінації) (Gottwald-Hostalek et al., 2017).

У ретроспективному обсерваційному когортному дослідженні, порівнюючи СС-результати пацієнтів із нещодавно

діагностованою АГ, які отримували оптимальну початкову подвійну терапію (ББ+БКК, БРА / ІАПФ+діуретик, БРА / ІАПФ+БКК, БКК+діуретик), було встановлено, що ті, хто приймав початкову подвійну терапію ББ+БКК, мали значно менший ризик розвитку великих несприятливих подій (МАСЕ), нефатального інсульту та нефатальної ХСН порівняно з учасниками інших груп лікування (Lin et al., 2023).

Зазначене вище дослідження продемонструвало кращий захист СС-системи (зокрема, нижчий ризик МАСЕ, інсульту та застійної серцевої недостатності) в разі застосування ББ+БКК порівняно з іншими варіантами початкової подвійної терапії у пацієнтів із нещодавно діагностованою АГ (Lin et al., 2023).

Ефективність і безпека комбінації фіксованих доз бісопрололу та амлодипіну за есенціальної АГ

Спрощення режиму АГТ за допомогою комбінації препаратів в одній таблетці сприяє значному підвищенню прихильності пацієнтів до призначеної терапії. Власне, добре себе зарекомендувала подвійна комбінація бісопрололу та амлодипіну, які є широко застосовуваними антигіпертензивними засобами.

Фізіологічно та фармакологічно раціональним підґрунтям для поєднання цих препаратів є те, що вони мають різні, взаємодоповнювальні механізми дії щодо зниження АТ та можуть протидіяти побічним ефектам один одного. Наприклад, БКК мають тенденцію до збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) (рефлекторна тахікардія), натомість ББ демонструють тенденцію до її зниження.

Отже, судинний селективний БКК амлодипін, знижує загальний периферичний опір, а β1-селективний блокатор бісопролол – ЧСС і, своєю чергою, серцевий викид (Hostalek-Gottwald, 2022).

Комбінація бісопрололу та амлодипіну дає змогу підвищити антигіпертензивну і антиангінальну ефективність завдяки комплементарному механізму дії двох активних речовин: вазоселективної дії блокатора кальцієвих каналів амлодипіну (знижує периферичний опір) і кардіоселективного β-блокатора бісопрололу (знижує серцевий викид).

Раціональність зазначеної комбінації підсилює той факт, що обидва препарати

застосовують лише раз на добу. Для збільшення доказової бази було проведено обсерваційне дослідження, спрямоване на збір даних щодо реального досвіду безпеки й ефективності комбінації бісопрололу та амлодипіну в лікуванні пацієнтів з есенціальною гіпертензією 2-ї стадії (Rana and Patil, 2022).

У відкритому проспективному непорівняльному дослідженні за участю 801 пацієнта (чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років) із нещодавно діагностованою клінічно підтвердженою есенціальною гіпертензією 2-ї стадії (у середньому на підставі двох або більше записів, кожен із яких зроблено під час двох або більше відвідувань) було відібрано пацієнтів з АГ 2-ї стадії, що не контролювалися монотерапією амлодипіном або атенололом.

Критерії виключення: гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі; загальні протипоказання до приймання ББ або БКК; супутні захворювання, як-от неконтрольований цукровий діабет, дисфункція печінки чи нирок, декомпенсована серцева недостатність; зловживання алкоголем або наркотичними засобами; вагітність і лактація; потреба у супутній медикаментозній терапії, що може спотворити інтерпретацію результатів.

Учасники дослідження отримували комбінацію фіксованих дозувань амлодипіну (5 мг) і бісопрололу (5 мг) раз на добу (бажано вранці) упродовж 4 тижнів. Призначення еналаприлу (5 мг) допускали за неадекватного контролю АТ наприкінці 2-го тижня лікування.

Загалом завершили дослідження 749 пацієнтів (середній вік 53,6 року). Середній САТ на початку дослідження становив 171,9±17,9 мм рт. ст. На тлі терапії фіксованою комбінацією бісопрололу й амлодипіну САТ достовірно (p<0,001) знизився до 152,9±16,4 мм рт. ст., 142,1±13,1 мм рт. ст. і 134,3±10,1 мм рт. ст. наприкінці 1, 2 і 4-го тижнів лікування відповідно (табл. 1).

Середній ДАТ на початку дослідження становив 103,9±9,6 мм рт. ст. Вказаний показник також достовірно (p<0,001) знизився до 93,5±8,8 мм рт. ст., 88±7,3 мм рт. ст. і 83,4±6,2 мм рт. ст. наприкінці 1, 2 і 4-го тижнів лікування відповідно (табл. 2). Також зафіксовано достовірні (p<0,0001) зміни ЧСС: якщо середня ЧСС на початку терапії становила 83,3 ± 9,6 уд./хв,

то застосування фіксованої комбінації дало змогу знизити значення цього показника до 78,3±7,2; 75,8±6,8 і 74,6±6,8 уд./хв після 1, 2 та 4-го тиж. лікування відповідно.

Відсоток відповіді на терапію наприкінці 4-го тижня лікування становив 82,5 – у цих пацієнтів досягнуто контролю АТ зі значенням <140/90 мм рт. ст. наприкінці 4-го тижня лікування. Ефективність і переносимість на рівні відмінної й хорошій спостерігали в 91,4 і 90,3% учасників дослідження відповідно. Застосування комбінації фіксованих дозувань амлодипіну (5 мг) і бісопрололу (5 мг) раз на добу продемонструвало значне зниження як САТ, так і ДАТ наприкінці 4-го тижня лікування. Усі зареєстровані побічні явища були легкого ступеня тяжкості та не потребували госпіталізації чи припинення терапії.

Автори дійшли висновку, що застосування фіксованої комбінації амлодипіну (5 мг) і бісопрололу (5 мг) раз на добу для лікування пацієнтів із помірно есенціальною гіпертензією є ефективним, безпечним і добре переноситься.

Доказова база ефективності комбінації фіксованих доз бісопрололу та амлодипіну

За тривалого лікування хронічних захворювань, як-от АГ, прихильність пацієнтів до терапії є проблемою. АТ часто погано контролюється, якщо пацієнти не повністю дотримуються призначеної фармакологічної терапії (Williams et al., 2018).

Як правило, погану прихильність до лікування мають пацієнти з великим навантаженням через значну кількість призначених ліків. Отже, режим терапії у вигляді застосування однієї таблетки на добу є кращою стратегією, оскільки спрощує лікування та поліпшує прихильність пацієнта (Hostalek et al., 2016).

Так, за даними великого когортного аналізу, комплаєнтність знижувалася зі збільшенням кількості ліків (Fung et al., 2006).

У метааналізі, до якого увійшли пацієнти з АГ, застосування фіксованої дози раз на добу на 24% поліпшувало прихильність до лікування порівняно з комбінаціями вільних доз (Bangalore et al., 2007).

Крім того, нещодавній метааналіз засвідчив кращий контроль АТ у разі застосування однієї таблетки з фіксованими дозами раз на добу порівняно з еквівалентними комбінаціями вільних доз (Parati et al., 2021).

Для збільшення доказової бази щодо ефективності, безпеки та прихильності до лікування в разі застосування фіксованої комбінації бісопрололу та амлодипіну в пацієнтів з АГ вивчали дані чотирьох досліджень (одне обсерваційне дослідження; два рандомізовані клінічні дослідження; один аналіз непрямого порівняння) (Hostalek-Gottwald and Gaciong, 2022).

Дослідження ефективності, профілю безпеки та прихильності до лікування в разі застосування подвійної фіксованої комбінації після переходу з поєднання вільних дозувань

У великому когортному дослідженні було продемонстровано поліпшення контролю АТ і прихильності до лікування на тлі застосування комбінації фіксованих доз бісопрололу й амлодипіну після переходу з поєднання вільних доз.

До участі в дослідженні пацієнти з АГ із шести країн Східної Європи (Чехія, Угорщина, Польща, Румунія, Сербія та Словаччина; n=12 424) перед переходом на фіксовану комбінацію бісопрололу й амлодипіну впродовж 4 тиж. отримували вільну

Таблиця 1. Середні значення систолічного артеріального тиску (САТ) пацієнтів з АГ упродовж дослідження

Час	n	Середні значення САТ (ммHg)	Середні відхилення, %	Статистична достовірність
На початку дослідження	749	171,7	-	-
Тижень 1-й	749	152,9	-10,9	p<0,0001 (S)
Тижень 2-й	749	142,1	-17,2	p<0,0001 (S)
Тижень 3-й	749	134,3	-21,8	p<0,0001 (S)

Таблиця 2. Середні значення діастолічного артеріального тиску (ДАТ) пацієнтів з АГ упродовж дослідження

Час	n	Середні значення ДАТ (ммHg)	Середні відхилення, %	Статистична достовірність
На початку дослідження	749	103,9	-	-
Тижень 1-й	749	93,5	10	p<0,0001 (S)
Тижень 2-й	749	88	15,3	p<0,0001 (S)
Тижень 3-й	749	83,4	19,7	p<0,0001 (S)

комбінацію зазначених препаратів. Дані пацієнтів і клінічні результати реєстрували на початку дослідження та після 6 місяців лікування фіксованою комбінацією (Hostalek et al., 2016). Через 6 міс. після початку терапії бісопрололом і амлодипіном спостерігали прихильність до лікування у 99% пацієнтів. Отримані дані доповнюють попередні докази високого рівня комплаєнтності пацієнтів, що на тлі застосування фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну зростає у 2,2 раза проти еквівалентної комбінації вільних дозувань. САТ і ДАТ наприкінці 6-тижневої терапії знизилися: середній САТ – із 147,6 до 131,2 мм рт. ст.; середній ДАТ – із 88,3 до 78,9 мм рт. ст., тобто на 16,5 мм рт. ст. і 9,5 мм рт. ст. відповідно.

Показово, що в 30% пацієнтів (n=3664) АТ на початку дослідження не вдавалося тримати під контролем; тоді як після 6 міс. лікування (n=130) АТ недостатньо контролювався лише в 1% пацієнтів.

Крім того, показники зниження АТ підтверджують дані попередніх досліджень, які підтверджують, що комбінована терапія є ефективнішою за монотерапію для контролю гіпертензії (Law et al., 2003; Wald et al., 2009).

Пульсовий тиск і ЧСС, що є незалежними чинниками ризику ССЗ, під час дослідження значно покращилися. Середній пульсовий тиск знизився із 59,3 мм рт. ст. (на початку лікування) до 52,3 мм рт. ст. після 6 міс. терапії. Також знизилася з 75,8 до 68,4 уд./хв середня ЧСС. Результати попереднього дослідження продемонстрували поліпшення контролю пульсового тиску за допомогою комбінації фіксованих доз бісопрололу й амлодипіну, що потенційно пов'язано з кращою комплаєнтністю пацієнтів (Chesnikova et al., 2014).

Частота припинення лікування становила лише 0,07% (Hostalek et al., 2016). Це свідчить про низькі показники припинення лікування через побічні ефекти під час дослідження комбінації фіксованих доз бісопрололу й амлодипіну.

Як зазначають дослідники, лікування припиняли ≤1% учасників без жодних повідомлень про відхилення лабораторних показників.

Поліпшення контролю АТ та зниження ризику СС-подій на тлі застосування фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну можна пояснити високою комплаєнтністю до терапії. Власне, це узгоджується з даними нещодавніх досліджень, у яких висока прихильність до лікування може поліпшувати контроль АТ і знижувати ризик ССЗ, посилюючи клінічну користь терапії фіксованою комбінацією бісопрололу й амлодипіну порівняно з поєднанням вільних доз (Parati et al., 2021; Lee et al., 2021).

Більшість пацієнтів (90%) віддавали перевагу фіксованій комбінації над поєднанням вільних дозувань, демонструючи високу комплаєнтність до терапії (Hostalek et al., 2016).

Оцінювання ефективності фіксованої комбінації у повсякденній практиці в багатоцентровому рандомізованому порівняльному дослідженні фази 3

Дослідження поліпшення контролю АТ за допомогою фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну після неефективної монотерапії в клінічному дослідженні фази 3 представило додаткові докази, що підтверджують хорошу переносимість і високу прихильність пацієнтів до лікування в разі застосування фіксованої комбінації, що може поліпшувати контроль АТ і знижувати ризик СС-подій проти комбінації вільних доз (Gottwald-Hostalek et al., 2016).

Зокрема, 18-тижневе багатоцентрове рандомізоване порівняльне дослідження фази 3 (NCT01977794) за участю 200 пацієнтів з АТ, що неадекватно контролювався монотерапією бісопрололом або амлодипіном (5 мг раз на добу). Пацієнти розпочали лікування бісопрололом і амлодипіном у дозі

5/5 мг раз на добу і були згруповані відповідно до попередньої невдалої монотерапії зазначеними препаратами.

Учасники з контрольованим АТ на 6-му тижні продовжували приймання фіксованої комбінації в дозі 5/5 мг (83,2%); пацієнтів із неконтрольованим АТ рандомізували для застосування вищої дози фіксованої комбінації (5/10 мг або 10/5 мг). На 12-му тижні учасники дослідження з контрольованим АТ продовжували приймати поточну дозу; пацієнтам з неконтрольованим АТ на тлі застосування дози 5/10 мг або 10/5 мг дозу титрували до 10/10 мг. Первинною кінцевою точкою була зміна САТ на 18-му тижні порівняно з початковим рівнем.

Ефективність фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну щодо зниження АТ продемонстровано незалежно від не-ефективності монотерапії бісопрололом або амлодипіном. Середнє значення САТ знизилось зі 151,1±10,04 мм рт. ст. на початку дослідження до 125,8±11,91 мм рт. ст. на 18-му тижні лікування (середнє зниження САТ: -25,3 мм рт. ст.; p<0,001).

Схожі результати фіксували також щодо середнього значення ДАТ, який знизився із 91,2±7,95 мм рт. ст. на початку дослідження до 77,7±7,35 мм рт. ст. через 18 тижнів (середнє зниження ДАТ: -13,5±12,25 мм рт. ст. (p<0,001)).

Крім того, в обох групах спостерігали значне зниження ЧСС проти вихідного рівня до 4-го тижня (p<0,001): зниження на -6,6±9,67 уд./хв і -11,5±8,65 уд./хв у групах попередньої невдалої монотерапії бісопрололом та амлодипіном відповідно. Серед пацієнтів, які отримували найнижчу дозу фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну, у більшості (83,2%) вдалося досягти хорошого контролю АТ протягом короткого періоду часу (6 тиж.) без потреби у підвищенні дози. Тобто успішна відповідь на терапію низькими дозами допомагає уникнути ескалації дози, що супроводжується меншою кількістю побічних ефектів і потенційно знижує ризик припинення лікування.

Результати цього дослідження доповнюють наявні докази ефективності та переносимості фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну, яка асоціюється зі значним поліпшенням АТ та дає змогу контролювати АТ в пацієнтів, яким раніше не вдавалося досягти цього за допомогою монотерапії.

Фіксована комбінація проти монотерапії амлодипіном: результати фази 3 дослідження AMCOR

Поліпшення контролю АТ за допомогою бісопрололу й амлодипіну порівняно з монотерапією амлодипіном продемонстровано у фази 3 багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження AMCOR (Jedrusik et al., 2023).

У дослідженні взяли участь 367 пацієнтів із неконтрольованим АТ після лікування амлодипіном (5 мг), які були у випадковий спосіб розподілені для застосування комбінації бісопрололу (5 мг) та амлодипіну (5 мг) (n=181) і монотерапії амлодипіном (5 мг) (n=186) упродовж 8 тижнів.

Як через чотири, так і через вісім тижнів лікування спостерігали значну різницю щодо зниження САТ і ДАТ між групами комбінованого лікування і монотерапії: після 4-тижневого лікування фіксованою комбінацією у 62% пацієнтів вдалося досягти цільових як САТ, так і ДАТ порівняно з 41% у групі монотерапії (p=0,002). Крім того, після 8-тижневого лікування цільових САТ і ДАТ досягли 65 і 46% пацієнтів у групі фіксованої комбінації та монотерапії відповідно (p=0,004).

Пацієнти, які отримували комбінацію бісопрололу й амлодипіну, також мали нижчу ЧСС, ніж у групі застосування амлодипіну, а різниця через 4 і 8 тиж. становила -7,23±9,84 і -6,25±9,26 уд./хв відповідно (p<0,0001). Під час дослідження смертельних випадків або серйозних

побічних ефектів зареєстровано не було. Як зазначають дослідники, застосування комбінації бісопрололу й амлодипіну було ефективнішим за монотерапію амлодипіном щодо зниження АТ і ЧСС.

Фіксована комбінація низьких дозувань проти монотерапії високими дозами

Минулого року було проведено порівняння зміни САТ і ДАТ проти вихідного рівня на 8-му тижні застосування фіксованої комбінації амлодипіну та бісопрололу (5/5 мг) та амлодипіну в підвищеній дозі (10 мг) у пацієнтів із неконтрольованою АГ на тлі монотерапії амлодипіном (5 мг) (Foch et al., 2022).

Учасників дослідження відібрали зі 129 центрів у Бельгії, Канаді, Данії, Фінляндії, Франції, Кореї, Нідерландах, Норвегії, Філіппінах, Південній Африці, Швеції та Тайвані (із жовтня 2007 р. до жовтня 2008 р.).

Середнє зниження САТ проти початкового рівня на 8-му тижні становило -6,18 мм рт. ст. у групі амлодипіну в дозі 5 мг (n=255) і -11,11 мм рт. ст. у групі застосування амлодипіну в дозуванні 10 мг (n=261). Середнє зниження ДАТ становило -5,71 мм рт. ст. і -7,95 мм рт. ст. у групах амлодипіну в дозуваннях 5 і 10 мг відповідно. Для індивідуальних даних пацієнтів із дослідження AMCOR було отримано дві регресійні моделі.

Змодельоване порівняння лікування виявило сильніше зниження САТ і ДАТ проти базового рівня на 8-му тижні застосування фіксованої комбінації бісопрололу та амлодипіну порівняно з монотерапією амлодипіном у дозі 10 мг (-1,6 мм рт. ст. і -3,3 мм рт. ст. для САТ і ДАТ відповідно).

Це підтверджує дані попередніх досліджень, згідно з якими застосування комбінації двох препаратів із різними механізмами дії,

наприклад бісопрололу й амлодипіну, може бути ефективнішим за монотерапію високими дозами (Law et al., 2003; Wald et al., 2009).

Крім того, клінічно значущого зниження АТ можна досягти за допомогою низьких дозувань комбінації бісопрололу й амлодипіну, уникаючи необхідності збільшення дози амлодипіну за монотерапії, що супроводжувалося зростанням частоти побічних реакцій порівняно з меншим дозуванням.

Результати дослідження продемонстрували ефективність зниження САТ і значущого зниження ДАТ за комбінації низьких доз бісопрололу та амлодипіну порівняно зі збільшенням дозування амлодипіну до 10 мг, доповнюючи у такий спосіб попередні докази дії фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну в лікуванні пацієнтів з АГ (Foch et al., 2022).

Висновки

За поточними настановами з лікування АГ рекомендовано розглянути можливість початку терапії з двох препаратів, оскільки застосування фіксованої комбінації (замість поєднання вільних дозувань) сприяє кращим клінічним результатам і комплаєнтності пацієнта.

Для спрощення схеми лікування пацієнтів з АГ, підвищення його ефективності, поліпшення профілю безпеки та зручності терапії розроблено комбінацію фіксованих дозувань бісопрололу (5 мг) і амлодипіну (5 мг).

Власне, дослідження фіксованої комбінації бісопрололу та амлодипіну доповнюють зростаючу кількість доказових даних ефективності й безпеки такого лікування пацієнтів з АГ, акцентуючи на клінічно значущому зниженні САТ, ДАТ і ЧСС, а також високій комплаєнтності до терапії.

Підготувала **Олександра Демецька**



КОНТРОЛЬ АЛОТЕНДИН КОМПЛАЄНС

АЛОТЕНДИН

БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН

Показання:

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічна стабільна стенокардія

Алотендин
Бісопролол/амлодипін
10 мг (мг)/5 мг (мг)

Алотендин
Бісопролол/амлодипін
5 мг (мг)/5 мг (мг)

Алотендин
Бісопролол/амлодипін
5 мг (мг)/10 мг (мг)

Показання. Артеріальна гіпертензія, хронічна стабільна стенокардія як замісна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням бісопрололу та амлодипіну у тих самих дозуваннях. **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка на добу, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Максимальна доза — 10 мг бісопрололу та 10 мг амлодипіну на добу. **Протипоказання.** Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аортної, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, зріпоземні порушення периферичного кровообігу та інші. **Побічні реакції.** Головокружіння, запаморочення, стомленість. **Категорія відпуску.** Відпускатися за рецептом лікаря. Р.Л. № ЦА 171609/01/01, № ЦА 171609/01/02, № ЦА 171609/01/03, № ЦА 171609/01/04. **Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтеся з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ «Фармацевтичний завод Егіс». Контактна представниця виробника в Україні: ОЛІС, Київ, вул. Дегтярська, 27-А. Тел.: +38 (044) 496 05 39; факс: +38 (044) 496 05 38.**

Роль цифрових стетоскопів у сучасній клінічній практиці: нові можливості аускультатії серця

Фізикальне обстеження (англ. physical examination, medical examination, clinical examination, походить від лат. physician – лікар) – це комплекс заходів, спрямованих на виявлення лікарем будь-яких можливих медичних ознак або симптомів захворювання. Велику роль за фізикального обстеження відіграє аускультатія, особливо в разі обстеження серцево-судинної системи, що пов'язано з високою інформативністю звуку серця, формування якого залежить від анатомії та його функції. Однак так було не завжди.

Як зазначив Валентин Фустер, доктор медицини та головний редактор журналу Американського коледжу кардіології (JACC): «Твердження про те, що “стетоскоп мертвий” абсолютно неправдиве. Насправді з його новими цифровими можливостями стетоскоп здоровіший, ніж будь-коли» [1]. Такий висновок він зробив після прийому амбулаторних пацієнтів, коли впродовж 48 годин аускультивне обстеження допомогло йому встановити діагноз у шести пацієнтів, тоді як ехокардіографія (ЕхоКГ) була діагностично неінформативною [1].

На жаль, за понад дві тисячі років від епохи Гіппократа (IV ст. до н.е.) та Рене Лаеннека (XIX ст.н.е.) не приділяли належної уваги дослідженню різноманітних звуків тіла як діагностичному методу. Але приблизно ще за два століття до відкриття стетоскопа, 1616 року Вільям Гарвей, прикладаючи вухо до грудної клітки хворих під час обстеження, описав перший і другий серцеві тони.

Наприкінці XVII ст. асистент Роберта Бойля Роберт Гук, доповідаючи на одному із зібрань у Королівській медичній спільноті, зазначив, що чітко чув звуки серцебиття. За його припущеннями, ці звуки виникали внаслідок діяльності серця. Але найбільший прорив в аускультатії серця зробив Рене Лаеннек, учень Корвізара, популяризатора перкусії як діагностичного методу. Лаеннек не приділяв особливої уваги аускультатії аж до 1816 року [2]. Того року на прийом до Рене Лаеннека потрапила жінка молодого віку з досить великими грудьми, і лікар зіткнувся з проблемою безпосередньої аускультатії серця. Тоді він згадав про дитячу гру, суть якої полягала в прикладанні вуха до однієї частини дерев'яної колоди, де можна було почути звуки дряпання голкою, які робили на іншому її боці, і які потрібно було підраховувати. Лаеннек узяв декілька аркушів паперу, згорнув їх у щільний циліндр, приклав один його кінець до грудної клітки в ділянці серця, а другий – до власного вуха. На той момент він був одночасно здивований і задоволений, бо почув удари серця так ясно і чітко, як ніколи раніше. А вже 1819 року Лаеннек виготовив циліндричний інструмент із дерева, схожий на флейту та запропонував для нього назву «стетоскоп» (грец. *stethoscope* – інспектор грудної клітки).

А вже 1861 року лікар Меш із Цинциннати (США) винайшов «двовушний» стетоскоп і вперше запропонував застосовувати в ньому мембрану, яку прикладали до грудної клітки. Упродовж наступного століття після винаходу Рене Лаеннеком стетоскопа клініцисти описали більшість кардіологічних симптомів. Лікарі порівнювали клінічну картину та результати розгинів, у такий спосіб вони розвивали власні навички у встановленні діагнозу. До 1903 року не існувало електрокардіограми (ЕКГ), аж поки фізіолог Вільям Ейнтховен із Нідерландів не виготовив струнний гальванометр, який дав змогу реєструвати зміни електричних потенціалів, що виникають внаслідок збудження серцевого м'яза. Так, 1906 року він уперше застосував ЕКГ для медичної діагностики. Приблизно тоді серед лікарів і дослідників зародилися перші спроби візуалізувати звуки роботи серця завдяки мікрофона, які були майже ідентичними до тих, що використовували в перших телефонах. Однак селективно обирати частоти для візуалізації звуків на той час було неможливо, тож отримували

графічні зображення не корелювали зі слуховим сприйняттям звуку. Через це метод візуалізації серцевих звуків не набув широкого використання в клінічній практиці на той час.

Із середини XX ст. досить швидко почали розвиватися кардіохірургія та катетеризація серця, що значно поглибило знання патофізіології серцево-судинної системи. Саме тоді навчилися записувати звуки серця у вигляді лінійних графіків – фонокардіограм. Це стало можливим завдяки використанню звукових фільтрів. Було суттєво переорієнтовано та поглиблено розуміння звукових явищ, що виникають внаслідок діяльності серця: детальніше вивчення фокусувалося на розщепленні тонів, оцінюванні ступеня тяжкості клапанних вад і патофізіологічного значення багатьох звукових симптомів. Методи аускультатії досягли апогею у власному розвитку.

За останнє століття класичні стетоскопи зупинились у своєму технічному розвитку, досягнувши вже можливого максимуму щодо діагностичних можливостей. Власне, змінювався лише їх дизайн та ергономічність. Приблизно з 1980 року почали розвиватися ультразвукові методи, які дали можливість побачити серце у розрізі. Після цього звуки серця досліджували не так інтенсивно. Хоча з часів Лаеннека і до тепер майже кожен лікар користується стетоскопом. Упродовж останніх 20 років розроблено високотехнологічні цифрові прилади для аускультатії, візуалізації, архівування та аналізу звуків серця [3]. У цьому сегменті медичних приладів постійно з'являються нові моделі та простежується швидкий прогрес. Із кожним новим поколінням розробки таких приладів вони стають зручнішими у використанні, забезпечуючи майже миттєву візуалізацію звуку, що перевищує інформативність найкращих традиційних фонокардіографів, та надаючи можливість для інформативної частотної фільтрації звуків серця, а також зберігання записів для повторного відтворення з різною швидкістю [4, 5]. До того ж за останні декілька років активно розвиваються автоматичні системи інтерпретації звуків на основі штучного інтелекту.



Рис. 1. Інтерфейс застосунку Stethophone

Мета цієї статті – охарактеризувати можливості сучасних технологій фіксації й аналізу звуку людського тіла для клініки та надати огляд найсучасніших моделей, зокрема нового цифрового стетоскопа, нещодавно зареєстрованого в Україні.

Останнім часом спостерігається тенденція до втрати клініцистами навичок якісного фізикального обстеження, наприклад під час аускультативного обстеження серця. Значною мірою це зумовлено недостатньо якісною підготовкою майбутніх лікарів на етапі навчання в університетах (особливо за умов дистанційного навчання через пандемію SARS-CoV-2 та повномасштабне вторгнення РФ на територію України), широкою поширеністю та відносною доступністю апаратів ультразвукового дослідження, що суттєво збільшує забезпечення доступу до ЕхоКГ та інших інструментальних методів дослідження. Доступність ЕхоКГ у практиці клініцистів, на жаль, призвела до хибної думки, що «стетоскоп мертвий» [1]. Втім, не завжди ЕхоКГ є точним методом для остаточного встановлення діагнозу. Кількість і доступність тренінгів з ЕхоКГ нині зростає в геометричній прогресії, але навіть у коментарях журналу *New England Journal of Medicine*, де йдеться про аргументи на користь ультразвукового дослідження на місці надання медичної допомоги, лікарі С.Д. Соломон та Ф. Салдана визнали: «Ризик помилкового діагнозу є високим, коли ультразвукову діагностику використовують недосвідчені фахівці. Обсяг підготовки, необхідний для виконання компетентного ультразвукового дослідження не є тривіальним. Мінімальна діагностика за невідкладних станів – визначення нормальної чи зниженої функції шлуночків серця, розміру порожнистої вени або виявлення каменів у жовчному міхурі. Однак доволі складне та точне оцінювання стану пацієнта потребує значно більшої підготовки лікаря ультразвукової діагностики» [6]. Соломон та Салдана зазначають, що хибно позитивні результати можуть призвести до додаткових і нерідко непотрібних тестів, а хибнонегативні дані можуть надавати невиправдану впевненість та призвести до недодіагностики [6].

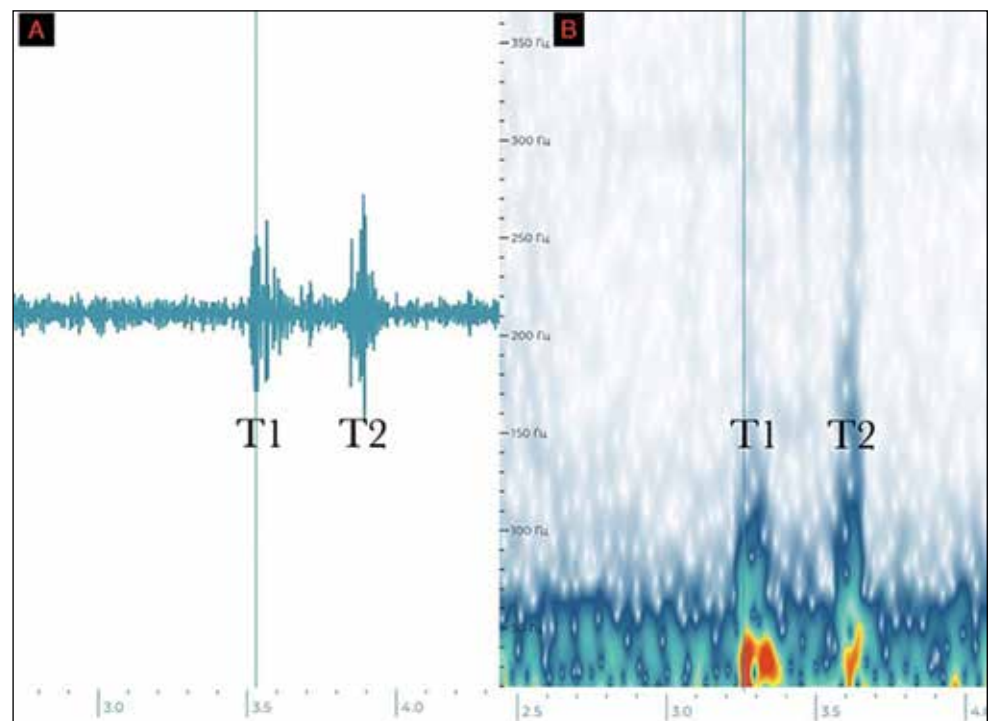


Рис. 2. Нормальні тони, порівняння двох способів візуалізації звуку: А – осциляційна фонокардіограма, В – спектрограма

Примітки: T₁ – перший тон, T₂ – другий тон. На обох графіках добре видно розщеплення обох тонів.

Широке застосування нині ультразвукової діагностики та раннє «відкриття» таких функціональних можливостей для студентів-медиків і клініцистів-початківців відволікають увагу останніх від основних, дешевих, доступних і простих у використанні, а іноді значно інформативніших методів обстеження, як-от аускультатія [7].

Із моменту відкриття стетоскопа минуло понад двісті років, закономірним є розвиток і спроби розроблення електроакустичних і електронних стетоскопів. Досить тривалий час застосування таких пристроїв було обмежене виключно дослідницькими проектами, зацікавленість лікарів-клініцистів лишалася на низькому рівні. Пояснювалось це декількома чинниками, зокрема певними технічними недоліками та консервативністю медиків. Так, першим електронним стетоскопом, який доступний для широкого загалу, став Pentax ST-1A, випущений на ринок 1977 року [8].

За останні 20 років розвиток ринку електронних стетоскопів набув надзвичайної продуктивності. Комп'ютер-асоційована аускультатія з використанням електронного стетоскопа є перспективною новою технологією, що допомагає підвищити інформативність традиційного вислуховування звукових процесів, пов'язаних із діяльністю внутрішніх органів. Власне, за габаритами, акустичними характеристиками та принципом роботи цифрові (електронні) стетоскопи значно зручніші та кращі, ніж стандартні. До складу електронних стетоскопів входить мікрофон, мікропроцесор (забезпечує активне зниження шуму, фільтрацію частот, підсилення і запис звуку на внутрішній носій) та навушники.

Як відомо, цифрові стетоскопи залежно від виробника та моделі можуть мати різні додаткові функції та кращі акустичні якості порівняно з традиційними медичними приладами, які використовують для прослуховування вібрацій і шумів серця, а саме: підсилення якості звуку, кращі результати частотної фільтрації (можливість селективного підсилення тихих звукових феноменів), функцію збереження та передавання записів звуку дистанційно, можливість записати та представити його в графічному вигляді (портативний фонокардіограф), наявність штучного інтелекту, який виконує сегментацію звуків серця на тони, визначає частоту серцевих скорочень, виявляє шуми (ця функція доступна здебільшого тільки на території США), можливість

передавання записів дистанційно іншим лікарям для аналізу тощо [9].

Спеціальні комп'ютерні програми, що входять до стандартної комплектації деяких моделей цифрових стетоскопів, дають змогу аналізувати отриманні під час аускультатії звуку в режимі «традиційної» осциляційної та спектральної фонокардіограми. Так, за традиційної осциляційної фонокардіографії горизонтальна вісь відображає час, а вертикальна – гучність звуку. Спектральна фонокардіограма є інформативнішою. За спектральної фонокардіографії горизонтальна вісь відображає час, вертикальна – частоту звуку, а його гучність кодується кольором.

Осциляційна фонокардіографія має певні недоліки: суттєва залежність від зовнішнього шуму, що суттєво ускладнює дослідження в організаційному плані, оскільки потребує тихого приміщення, та спрощене відображення частотної характеристики звуку.

Спектральна фонокардіографія порівняно з традиційною наочніше характеризує частоту звуку та краще сприяє ментальному сприйняттю звукових процесів. За спектральної фонокардіографії зовнішній шум має значно менший вплив на інформативність запису, оскільки спектру шуму притаманна певна частотна ділянка в графічному зображенні, тоді як серцевий шум часто знаходиться в іншому частотному діапазоні. Тож за таких умов навіть у разі накладання звуку серця на гучні сторонні ефекти цінний сигнал залишається добре помітним. Хоча аускультатія з використанням цифрових стетоскопів набирає популярності та збільшує кількість її прихильників, не треба забувати і про фінансовий аспект питання. Ціна цифрових стетоскопів у середньому становить 400-500 американських доларів, що іноді може стати вирішальним чинником під час вибору клініцистом інструменту для аускультатії. Терміни служби цифрових стетоскопів менші за традиційні. Давайте розглянемо декілька найпопулярніших моделей цифрових стетоскопів.

Стетоскоп DUO виробництва Eko Devices (США) поєднує в собі цифровий стетоскоп і портативний електрокардіограф, який може підсилювати звуки серця у 60 разів із можливістю синхронного записування одноканальної ЕКГ [10]. Для цього потрібен смартфон із програмним забезпеченням Eko, за допомогою якого виконується потокове відтворення звуку, візуалізація звуків серця (фонокардіограма) та ЕКГ у реальному часі. Зокрема, доступний запис звуку та ЕКГ різної тривалості. Вартість самого девайса становить близько 350-400 американських доларів.

Електронний стетоскоп eKuore Pro – це цифровий стетоскоп, який підключається до смартфона за допомогою Wi-Fi (потрібно встановити спеціальний застосунок для eKuore Pro) [11]. Такий стетоскоп дає змогу виконувати аускультатію, зберігати звук на мобільному пристрої, візуалізувати його у вигляді традиційної для фонокардіографії осцилограми. Стетоскоп eKuore Pro підсилює звук у 20 разів, заряду акумулятора вистачає приблизно на 8 годин. Орієнтовна вартість становить 490-550 американських доларів.

Цифровий стетоскоп Thinklabs One від компанії Thinklabs Medical LLC за принципом роботи аналогічний до eKuore Pro, але на відміну від нього має дисплей з інформацією про заряд акумулятора, індикатор підсилення та частотної фільтрації. Заряду акумулятора вистачає на 100-125 оглядів. Його вартість становить до 500 американських доларів [12].

Ri-Sonic e-stethoscope виробництва Riester (США) – телемедичний стетоскоп, який з'єднується з персональним комп'ютером. Фактично це спеціалізований мікрофон та аналогово-цифровий перетворювач, який для роботи потребує стаціонарний комп'ютер [13]. Він не має жодних кнопок чи дисплеїв. За допомогою додаткового програмного забезпечення є можливість запису та подальшого передавання запису спеціалісту для аналізу. Його вартість – близько 500 американських доларів.

Новим в індустрії цифрових стетоскопів став мобільний застосунок Stethophone виробництва канадської компанії Sparrow Acoustics Inc [14]. Сьогодні Stethophone визнаний медичним виробом в Україні. Його відповідність вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів підтверджена Сертифікатом відповідності. Це простий та доступний спосіб для лікарів за допомогою мобільного застосунку виконувати аускультатію серця без використання традиційного стетоскопа чи додаткових цифрових пристроїв. Цей медичний виріб можна завжди носити із собою. Для повноцінного використання Stethophone знадобиться iPhone певної моделі та певної версії IOS, а також bluetooth-навушники. Для використання цього стетоскопа необхідно встановити застосунок Stethophone UA на iPhone, записати звук серця та надіслати запис кардіологу. Назва застосунку «Stethophone» у TestFlight – Stethophone UA. Крім того, потрібно встановити спочатку TestFlight, а потім Stethophone UA.

У разі використання смартфона як стетоскопа можливо отримати: підсилення звуку, три частотні фільтри, орієнтовані на звук грудної клітки (фільтр «Діафрагма» та «Колокіл», які є стандартними та «Старлінг-фільтр» для кардіологічних симптомів), галопів і низькочастотних шумів серця), візуалізацію звуків у двох режимах (осциляційна та спектральна фонокардіографія), створення архіву досліджень та швидкого надсилання даних дослідження іншим користувачам на будь-яку відстань. Імовірно, Stethophone має найдетальнішу серед цифрових стетоскопів візуалізацію звукових явищ, що виникають внаслідок діяльності серця.

Відчуваючи якісь зміни у власному стані, завдяки застосунку Stethophone, не виходячи з дому, можна за допомогою смартфона зробити запис звуку грудної клітки. Цей застосунок має приємний та інтуїтивно зрозумілий інтерфейс, підказки щодо використання (точки прикладання смартфона до грудної клітки, положення тіла під час запису, 20-секундний таймер запису в кожній точці, можливість перезапису) (рис. 1). Особливо актуальним він є не лише за мирного, а й воєнного часу, коли немає змоги негайно звернутися по допомогу до лікаря. Своєю чергою, для лікарів це також надзвичайна можливість виконувати скринінг та діагностику патології серця та легень дистанційно.

На час написання статті мобільний застосунок Stethophone перебуває у вільному доступі. Його використання на території України безкоштовне, але його використання у межах пілотного запуску буде здійснюватися в обмін на відгук, що важливо для подальшого розвитку продукту.

Розглянемо приклади використання застосунку Stethophone та його можливості. Так, на рисунку 2 представлено порівняння

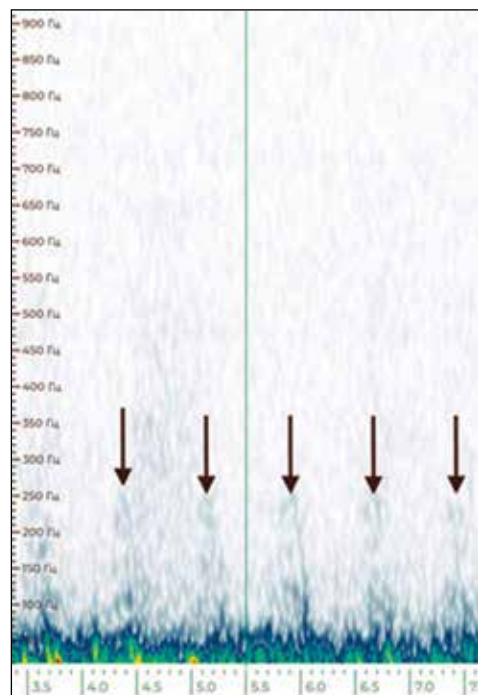


Рис. 3. Судинний шум (позначено стрілками) на спектрограмі звуку, записаного над лівою загальною сонною артерією
Примітка. Подальше обстеження виявило гемодинамічно суттєвий стеноз лівої внутрішньої сонної артерії.

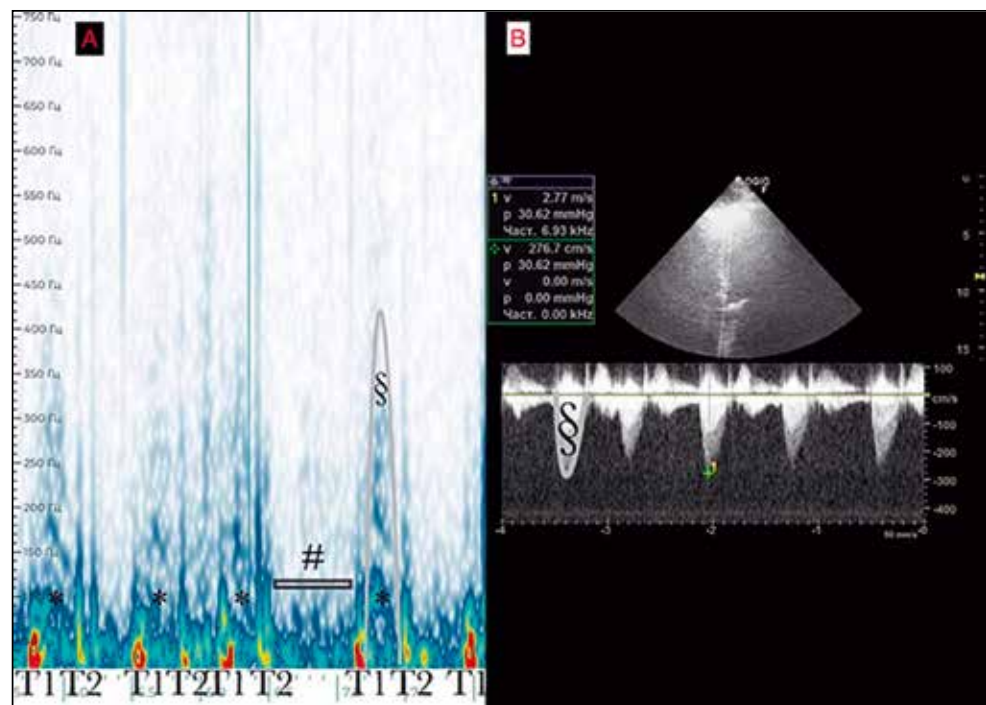


Рис. 5. Пацієнт із фібриляцією передсердь і помірним аортальним стенозом: спектрограма звуку серця (А) та безперервно хвильова доплерографія аортального клапана з апікального доступу в п'ятикамерній позиції (В)

Примітки: Т₁ – перший тон, Т₂ – другий тон, «*» систолічний шум помірного аортального стенозу, «#» – подовжена діастола, після якої систолічний шум «*» посилюється, «§» – контури спектра шуму вигнання на спектрограмі звуку та систолічного кровоплину через аортальний клапан на ультразвуковій доплерограмі.

традиційної осцилографічної візуалізації звуку та спектрограми, отриманої завдяки Stethophone. На обох зображеннях один і той самий серцевий цикл здорової людини, серцеві тони (перший і другий) у межах норми. На рисунку 2А зображено їх осциляційну фонокардіограму, а на рисунку 2В – ці самі тони в режимі спектральної фонокардіограми (перший і другий тони позначено Т₁ та Т₂ відповідно).

На рисунку 3 представлено візуалізацію звуку, записаного на ділянці передньолатеральної поверхні шиї ліворуч (зокрема, над лівою загальною сонною артерією). Стрілками позначено виявлений судинний шум, який був чутний лікареві-клініцисту під час аускультатії та візуалізований на спектральній фонокардіограмі в застосунку. Подальше ультразвукове дослідження екстракраніальних судин підтвердило наявність гемодинамічно суттєвого стенозу лівої внутрішньої сонної артерії.

На рисунку 4 зображено спектрограму систолічного шуму, спричиненого стенозом аортального клапана. Запис виконано в прекардіальній ділянці. Спектрограма звуку є надзвичайно інформативною.

Як приклад на рисунку 5 представлено спектрограму звуку серця пацієнта з фібриляцією передсердь і помірним аортальним стенозом та доплерографію транс-аортального кровоплину. Зверніть увагу на ідентичність контурів систолічного аортального кровоплину «§» на доплерограмі та спектрограмі шуму аортального стенозу,

зумовленого тим самим кровоплином, а також на підсилення шуму після подовженої діастоли, що має діагностичне значення.

Сьогодні аускультатія залишається важливим швидким, рентабельним і широкодоступним інструментом діагностування як досвідченого лікаря-кардіолога, так і інтерна. Цифрові стетоскопи мають додаткові функції, які роблять метод аускультатії інформативнішим і доступнішим: візуалізація звуку, архівація досліджень та ефективні методи частотної фільтрації. Можливість передавати миттєво на відстань звук, записаний пацієнтом самостійно, створює нові можливості для лікаря. Новий цифровий стетоскоп Stethophone, який є медичним виробом і мобільним застосунком для смартфонів iPhone, має високу доступність і водночас функції ідентичні наявним найкращим «залізним» моделям. Його портативність тотожна до смартфона, тому він може бути завжди з лікарем або з пацієнтом.

Література

- Fuster V. The Stethoscope's Prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. Vol. 67, № 9. P. 1118-1119. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.005> [in English].
- Sakula A. R T H laennec 1781-1826 his life and work: a bicentenary appreciation. *Thorax*. 1981. Vol. 36, № 2. P. 81-90. URL: <https://doi.org/10.1136/thx.36.2.81> [in English].
- Tourtier J.P. et al. Auscultation in Flight: Comparison of Conventional and Electronic Stethoscopes. *Air Medical Journal*. 2011. Vol. 30, № 3. P. 158-160. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amj.2010.11.009> [in English].
- Chao C.-T., Maneetien N., Wang C.-J. On the construction of an electronic stethoscope with real-time heart sound de-noising feature.: 35th international conference on telecommunications and signal processing (TSP), Prague, Czech Republic, 3-4 July 2012. URL: <https://doi.org/10.1109/tsp.2012.6256349> [in English].
- Leng S. et al. The electronic stethoscope *BioMedical Engineering OnLine*. 2015. Vol. 14, № 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12938-015-0056-y> [in English].
- Solomon S.D., Saldana F. Point-of-Care ultrasound in medical education – stop listening and look. *New england journal of medicine*. 2014. Vol. 370, № 12. P. 1083-1085. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmp1311944> [in English].
- Tavel M.E. Cardiac auscultation. *Circulation*. 2006. Vol. 113, № 9. P. 1255-1259. URL: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.591149> [in English].
- Bishop P.J. Evolution of the stethoscope. *Journal of the royal society of medicine*. 1980. Vol. 73, № 6. P. 448-456. URL: <https://doi.org/10.1177/014107688007300611> [in English].
- Bernstein L. Heart doctors are listening for clues to the future of their stethoscopes. *The Washington Post*. Available at: URL: https://www.washingtonpost.com/national/health-science/heart-doctors-are-listening-for-clues-to-the-future-of-their-stethoscopes/2016/01/02/bd73b000-a98d-11e5-8058-480b572b4aae_story.html [in English].
- Eko Devices. URL: <https://www.ekohealth.com>.
- eKuore Pro. URL: <https://ekuore.com/human-health>.
- Thinklabs. URL: <https://www.thinklabs.com/stethoscope-app>.
- Ri-Sonic e-stethoscope. URL: <https://riester.de/products/stethoscopes/ri-sonic-electronic-stethoscope>.
- Stethophone. URL: <https://sparrowbioacoustics.com>.





Екватор

лізиноприл + амлодипін

- ✓ Синергізм між компонентами при зниженні АТ
- ✓ Обидва компоненти покращують ендотеліальну функцію та уповільнюють атеросклероз
- ✓ Обидва компоненти захищають головний мозок, нирки і серце у пацієнтів з АГ

**ВІЛЬНИЙ ДО РЕАЛІЗАЦІЇ
НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ**



Утричі більше аргументів!

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Екватор

Склад: діючі речовини: лізиноприл, амлодипін. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів, лізиноприл і амлодипін. Код АТХ С09В В03. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих. Замісна терапія для пацієнтів з адекватним контролем артеріального тиску на тлі одночасного прийому лізиноприлу та амлодипіну в зазначених дозах. **Протипоказання.** Пов'язані з лізиноприлом: підвищена чутливість до лізиноприлу або до будь-якого іншого інгібітора АПФ; ангіоневротичний набряк, пов'язаний із застосуванням інгібітора АПФ, в анамнезі; спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; вагітність або період планування вагітності, період годування грудьми; одночасне застосування Екватору з лікарськими засобами, які містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації <math>< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2</math>); одночасне застосування із сакубітрілом/валсартаном; не рекомендується починати прийом Екватору раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану. Пов'язані з амлодипіном: підвищена чутливість до амлодипіну або до будь-яких інших похідних дигідропіридину; тяжка артеріальна гіпотензія; шок (у т. ч. кардіогенний); обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (стеноз аортального клапана тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Пов'язані з лікарським засобом Екватор: усі зазначені вище протипоказання, пов'язані із застосуванням окремих компонентів, також стосуються комбінованого препарату Екватор; підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин препарату Екватор. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Максимальна добова доза – 1 таблетка. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. **Р. п. МОЗ України:** № UA/3211/01/01 від 25.01.2022 р.; № UA/3211/01/02 від 25.01.2022 р.; № UA/3211/01/03 від 11.05.2018 р. Інструкцію затверджено/Зміни внесені: Наказ МОЗ України № 149 від 23.01.2020 р. № 149.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

 **GEDEON RICHTER**

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.gedeonrichter.com

Персоналізований підхід у веденні пацієнта з артеріальною гіпертензією

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) артеріальна гіпертензія (АГ) є основною причиною передчасної смерті в усьому світі. Близько 1,28 млрд дорослих віком 30-79 років у всьому світі мають АГ, дві третини з них живуть у країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Крім того, до 46% дорослих з АГ не знають про своє захворювання, а лікуються – менше половини (42%). Лише в одного з п'яти дорослих осіб (21%) з АГ вдається контролювати артеріальний тиск (АТ) (ВООЗ, 2023).



Зважаючи на значний тягар АГ, провідні наукові співтовариства публікують настанови з профілактики й лікування захворювання. Порівняльний аналіз підходів до діагностування і лікування АГ від Європейського товариства кардіологів (ESC) разом із Європейським товариством гіпертонії (ESH) та рекомендаціями від Американського коледжу кардіологів (ACC) сумісно з Американською асоціацією серця (АНА) провів д.мед.н., завідувач кафедри внутрішніх хвороб № 1 і симуляційної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, професор Дмитро Лашук.

Як він зазначив, стрес, голод і брак належної медичної допомоги пов'язані зі збільшенням тягаря серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема АГ. Так, за результатами нещодавнього метааналізу, серед біженців і мігрантів захворюваність на ССЗ зросла в 1,7 раза, на додаток до психічних розладів, як-от як посттравматичний стресовий розлад, депресія та тривога, а деякі дослідження демонструють збільшення їх частоти в'язеро (Touyz et al., 2022). За останніми даними, опублікованими в журналі Hypertension, сьогодні лише третина популяції має артеріальний тиск (АТ) у діапазоні 120-140 мм рт. ст. і близько половини всіх несприятливих СС-подій припадає на цей діапазон (McCarthy and Natarajan, 2023). Настанова ESC / ESH визначає критерієм АГ офісний рівень АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. Водночас американські спільноти схвалили більш «агресивний» діагностичний критерій захворювання, який базується на офісних значеннях АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. Дмитро Лашук зауважив, що агресивніший діагностичний підхід, схвалений рекомендаціями США, не означає, що всі особи з офісним АТ у діапазоні 130-139/80-89 мм рт. ст. потребують медикаментозного лікування. Рекомендації АНА / ACC пропонують у таких пацієнтів вживати заходів щодо зміни способу життя (контроль ваги, відмова від куріння, дієта з низьким вмістом натрію тощо), а в разі неефективності немедикаментозних заходів переходити до медикаментозного лікування. Показово, що всі настанови поділяють рекомендацію про те, що медикаментозне лікування слід розпочати негайно в пацієнтів:

- з офісним АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст. незалежно від інших міркувань.
- з АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. за наявності ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних захворювань або серцевої недостатності (СН).

Сучасні настанови містять також різні рекомендації щодо цільових показників АТ і оцінювання його контролю. Рекомендації Міжнародного товариства гіпертонії (ISH) та ESC / ESH визначають єдиний цільовий АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) та індивідуальні цільові показники, зважаючи на вік, переносимість терапії та супутні захворювання. І навпаки, американські експерти рекомендують єдиний цільовий АТ для всіх пацієнтів незалежно від віку та супутніх захворювань (табл.).

Порівнянні з оптимальним АТ, високий нормальний АТ асоціюється з подвоєнням ризику розвитку ССЗ (Vasan et al., 2001). Проте ефект від зниження АТ на 3,6/2,4 мм рт. ст. у пацієнтів з АГ I ступеня без встановлених СС-ускладнень асоціюється із суттєвим зменшенням ризику всіх СС-подій протягом 5 років (Sundström et al., 2015).

За даними, опублікованими у журналі Lancet, відсоток контрольованого АТ у пацієнтів країн Центральної та Східної Європи зі встановленим діагнозом серед жінок становить 25%, серед чоловіків – 17% (NCD Risk Factor Collaboration,

2021). На рисунку представлено основні чинники, пов'язані з контролюванням АГ.

У дослідженні SPRINT (2015), проведеному за підтримки Національного інституту здоров'я США, порівнювали вплив інтенсивнішого зниження АТ (< 120 мм рт. ст.) проти стандартного (< 140 мм рт. ст.) на прогноз у пацієнтів з АГ віком > 50 років із наявністю принаймні одного чинника СС-ризик. Середня кількість використаних препаратів у групі стандартного лікування становила 1,8; у групі інтенсивного лікування – 2,7. За результатами дослідження, стратегія інтенсивної терапії має суттєві переваги: досягнуто зниження ризику основних несприятливих СС-подій (інфаркту міокарда, гострого коронарного синдрому, інсульту, СН, смерті від ускладнень ССЗ) на 25% та загальної смертності на 27% (Wright et al., 2015). Крім того, смертність у групі пацієнтів віком > 75 років, що отримували інтенсивну терапію, знижувалась на 33%, ризик небажаних СС-подій – на 34% (Williamson et al., 2016). Єдиним представником групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), який використовували в дослідженні, був лізиноприл.

За визначенням ISH (2020), до ідеальних характеристик антигіпертензивних препаратів належать:

1. Доказові дані щодо захворюваності / запобігання смертності.
2. Режим застосування раз на добу, із забезпеченням цілодобового контролю АТ.
3. Доступність і/або економічна ефективність.
 - Хороша переносимість.
 - Доказова база застосування в тих популяціях, для яких вони рекомендовані.

Оптимальною стартовою терапією є призначення подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів у низькій дозі (Unger et al., 2020).

Так, в оновлених рекомендаціях ESH (2023) зазначено, що в більшості пацієнтів для старту антигіпертензивної терапії застосовують подвійну фіксовану комбінацію (ФК) із подальшим титруванням до досягнення максимально переносимих дозувань та за потреби вдаються до призначення потрійної комбінації; переваги ФК в одній таблетці відмічено на будь-якому кроці.

Для оцінювання ефективності й безпеки застосування ФК лізиноприлу (10/20 мг) і амлодипіну (5/10 мг) у вітчизняних пацієнтів з есенціальною АГ на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування М.М. Долженко та ін. провели дослідження АЛ'ЯНС



Рис. Основні чинники, пов'язані з контролем АГ
Адаптовано за J. Redon et al., 2011.

(2013) за участю 6069 пацієнтів з усіх регіонів України з різним ступенем підвищення АТ. Усі пацієнти отримували ФК лізиноприлу і амлодипіну в одній таблетці у вигляді препарату Екватор (виробник: компанія «Гедеон Ріхтер» [Угорщина]), застосовувана доза залежала від початкового рівня АТ.

За результатами офісного вимірювання АТ, упродовж 2 міс. застосування препарату Екватор у пацієнтів із уперше виявленою чи неконтрольованою попереднім лікуванням АГ спостерігали зниження АТ, що дало змогу досягнути цільового рівня АТ у більш ніж половини хворих (57,1%). У середньому рівень систолічного АТ (САТ) знизився на 36,9 мм рт. ст., а ДАТ – на 16,7 мм рт. ст. У пацієнтів, які приймали Екватор, але не застосовували в лікуванні статини, фіксували достовірне зниження рівня загального холестерину з $5,75 \pm 0,02$ ммоль/л на початку дослідження до $5,09 \pm 0,1$ ммоль/л через 2 міс. лікування. Також наприкінці дослідження достовірно зменшилась кількість хворих із протеїнурією / мікроальбумінурією – з 11,0 до 4,0% осіб. Це підтверджує органопротективні властивості ФК лізиноприлу й амлодипіну. Застосування препарату Екватор сприяло нефропротекторному впливу завдяки зменшенню коронарний кровотік та зменшувало гіпертрофію лівого шлуночка, що підтверджує кардіопротективні властивості вказаного засобу, та забезпечує вазопротекцію через гальмування прогресування атеросклерозу і покращення функції ендотелію.

В іншому дослідженні М.М. Долженко і співавт. (2021) визначали ефективність ФК амлодипіну з лізиноприлом або з молекулою препарату блокаторів рецепторів до ангіотензину II у пацієнтів із супутніми ССЗ. Під час детального аналізу показників у пацієнтів віком > 65 років через 12 міс. спостереження було виявлено більший відсоток хворих, що досягли цільового рівня АТ $< 130/80$ мм рт. ст., у групі, яка отримувала комбінацію амлодипіну з лізиноприлом. Додаткові переваги застосування лізиноприлу спостерігали за протеїнурії порівняно зі стандартними методами лікування діабетичної нефропатії. Крім того, у декількох дослідженнях повідомляли про позитивний вплив лізиноприлу на мігрень, профілактику цукрового діабету, фіброзу міокарда, регургітації мітрального клапана, у разі олігоспермії та безпліддя, а також діабетичної ретинопатії (Sadat-Ebrahimi et al., 2018).

Останні дані щодо важливості індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів з АГ були опубліковані у виданні Johan Sundström (2023). У дослідженні PHYSIC280 учасники з АГ віком від 40 до 75 років або не приймали фармакологічну терапію АГ, або застосовували призначену монотерапію та перебували під наглядом в амбулаторній клініці. Середня тривалість АГ на момент початку дослідження становила 3 роки, близько 60% пацієнтів використовували монотерапію. Середній офісний АТ до втручання становив $154/89$ мм рт. ст. Учасники були рандомізовані на 8-тижневий період лікування кожним із чотирьох класів препаратів, рекомендованих провідними настановами, та тиждень введення плацебо, із наступними повторними курсами терапії двома випадково вибраними препаратами. Після закінчення кожного курсу лікування виконали 24-годинний амбулаторний моніторинг. Виявлено, що АТ наприкінці кожного періоду дослідження був вищим у разі застосування гідрохлортиазиду, ніж інших препаратів, амлодипіну порівняно з лізиноприлом і кандесартану порівняно з лізиноприлом. На думку авторів дослідження, такі результати кидають виклик стратегії лікування, наведеній у поточних настановах, де чотири групи препаратів однаково рекомендовані для всіх пацієнтів із високим АТ. Втім, персоналізований підхід до вибору тактики лікування може знизити САТ на додаткові 4,4 мм рт. ст. порівняно з випадковою терапією першої лінії. Отже, підібравши оптимальне лікування для конкретного пацієнта, рівні АТ можна знизити вдвічі порівняно з тими, яких зазвичай досягають через подвоєння дози неоптимального лікування. До того ж оптимізація лікування за допомогою персоналізованого підходу більш ніж на половину підвищує ефект додавання другого препарату (Sundström et al., 2023).

На жаль, контроль АТ в Україні залишається незадовільним, а в умовах сьогодення можна очікувати ще більшого погіршення ситуації. Тому обґрунтованими виглядають стратегія ранньої діагностики високого нормального АТ, ініціація модифікації способу життя та за потреби своєчасне призначення ефективної антигіпертензивної терапії. Як зазначають європейські експерти в останній рекомендації ESH (2023), у 60% пацієнтів з АГ у загальній популяції можливо контролювати АТ за допомогою подвійної терапії і в 90% – за допомогою потрійної терапії.

Підготувала Ольга Загора

Таблиця. Підхід до діагностування, визначення ступеня й оцінювання контролю АГ згідно з різними настановами	АНА / ACC	ESC / ESH
Діагноз АГ	АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст.	АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.
Нормальні рівні АТ	Нормальний АТ $< 120/80$ мм рт. ст. Підвищений АТ 120-129/ < 80 мм рт. ст.	Оптимальний АТ $< 120/80$ мм рт. ст. Нормальний АТ 120-129/80-84 мм рт. ст. Високий нормальний АТ 130-139/85-89 мм рт. ст.
Ступені АГ	Ступінь I: 130-139/80-89 мм рт. ст. Ступінь II: $\geq 140/90$ мм рт. ст.	Ступінь I: 140-159/90-99 мм рт. ст. Ступінь II: 160-179/100-109 мм рт. ст. Ступінь III: $\geq 180/110$ мм рт. ст.
Цільові рівні АТ залежно від віку	< 65 років: $< 130/80$ мм рт. ст. ≥ 65 років: $< 130/80$ мм рт. ст.	< 65 років: $< 120-129/70-79$ мм рт. ст. ≥ 65 років: $< 130-139/70-79$ мм рт. ст.

Лікування артеріальної гіпертензії

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

Рекомендації ESH (2023): що нового?

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

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

Оновлені рекомендації охоплюють такі ключові аспекти:

1. Модифіковані спрощені критерії з оцінювання доказів для рекомендацій.
2. Патологіологічні передумови первинної АГ.
3. Клінічні вимірювання артеріального тиску (АТ) за допомогою різних методів та за різних клінічних умов.
4. Ретельний опис офісних, амбулаторних і домашніх вимірювань АТ та його значення за різних демографічних і клінічних умов.
5. Удосконалення позаофісного вимірювання АТ у лікуванні АГ.
6. Нові методи дослідження ураження органів, опосередкованого АГ, та їх клінічне значення під час обстеження.
7. Поточні чинники серцево-судинного (СС) ризику та положення щодо його оцінювання.
8. Оновлений та узагальнений огляд вторинних форм гіпертонічної хвороби.
9. Зміни способу життя у пацієнтів з АГ.
10. Оновлення порогу та цілей антигіпертензивної медикаментозної терапії, зокрема її можлива неоднорідність у демографічних і клінічних підгрупах пацієнтів.
11. Застосування блокувальних ренін-ангіотензинної системи (РАС), блокувальних кальцієвих каналів (БКК) і тiazидних / тiazидоподібних діуретиків, а також їхніх різних комбінацій для зниження АТ. Додавання бета-блокаторів (ББ) до основних антигіпертензивних засобів.
12. Доступні комбіновані стратегії медикаментозного лікування, зокрема квадро- та поліпігулки.
13. Ключові положення та оптимізація діагностики й лікування істинної резистентної АГ.
14. Роль ниркової денервації в антигіпертензивному лікуванні.
15. Вплив АГ та її лікування на когнітивну дисфункцію та деменцію.
16. Ведення АГ у пацієнтів похилого віку, зважаючи на їх слабкість і функціональний рівень.
17. Лікування АГ за серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду (ЗнФВ) і збереженою фракцією викиду (ЗФВ).
18. Нові підходи до діагностування та лікування пацієнтів з АГ і фібриляцією передсердь (ФП).
19. Лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), зокрема трансплантації нирки.

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

21. Епідеміологія, діагностика та лікування різних фенотипів АГ.

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

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

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

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

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

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

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

Визначення АГ, класифікація і підтвердження діагнозу

За попередніми європейськими і поточними міжнародними рекомендаціями, АГ визначають на підставі повторних офісних значень систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. і/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст. Проте існує безперервний зв'язок між АТ і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), патологією нирок або летальними наслідками, починаючи з офісного

САТ >115 мм рт. ст. і ДАТ >75 мм рт. ст. Отже, це визначення є умовним і має переважно прагматичну мету щодо спрощення діагностування та прийняття рішення щодо лікування АГ.

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

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

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

Актуальність зміни способу життя

Усім пацієнтам з АГ 2 або 3-го ступеня слід запропонувати антигіпертензивну медикаментозну терапію разом зі зміною способу життя. Власне, рекомендувати пацієнтам з АГ 1-го ступеня та високим СС ризиком лікування, яке передбачає зміни способу життя та приймання препаратів для зниження АТ.

Призначення препаратів для зниження АТ пацієнтам з гіпертензією 1-го ступеня та СС ризиком від низького до помірного (без ССЗ, ЦД, ХХН) раніше заперечувалося і досі має дещо суперечливий характер.

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

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

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

Порогові значення АТ для початку медикаментозної терапії

Оновлені рекомендації базуються на визначенні пацієнтів похилого віку як осіб віком ≥ 60 або ≥ 65 років, хоча зараз послуговуються й іншими визначеннями цієї популяції, зокрема як осіб віком ≥ 80 років. Доказові дані того, що у віці ≥ 60 або ≥ 65 років антигіпертензивна медикаментозна терапія є корисною, однозначні та численні, ніж для молодшої когорти.

Пороговим значенням АТ для медикаментозних втручань у літніх пацієнтів упродовж багатьох років САТ ≥ 160 мм рт. ст., оскільки таким був критерій АТ у всіх РКД у літніх пацієнтів із гіпертензією (табл. 1).

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

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

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

Антигіпертензивні засоби та їх застосування

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

Таблиця 1. Порогові значення офісного АТ для початку медикаментозного лікування

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

Адаптовано за G. Mancia et al., 2023.

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

В оновлених настановах представлено переконливі протипоказання та стани, що потребують обережного застосування всіх п'яти класів антигіпертензивних препаратів, зокрема, для ІАПФ та БРА – вагітність або її планування, перенесений ангіоневротичний набряк, тяжка гіперкаліємія (рівень калію >5,5 ммоль/л), двобічний стеноз ниркової артерії або стеноз єдиної (функціональної) нирки; для ББ – тяжка астма, будь-яка синоатріальна або атріовентрикулярна (АВ) блокада високого ступеня, брадикардія (частота серцевих скорочень [ЧСС] <60 уд./хв), непереносимість глюкози, спортсменам і фізично активним пацієнтам; для дигідропіридинних БКК – тахіаритмія, СН ЗнФВ, клас III або IV), сильний набряк ніг; для недигідропіридинних БКК (верапаміл, дилтіазем) – будь-яка синоатріальна або АВ-блокада високого ступеня, тяжка дисфункція лівого шлунока (ЛШ), (ФВ ЛШ <40%), СН ЗнФВ, брадикардія (ЧСС <60 уд./хв), супутнє приймання препаратів, чутливих до значних лікарських взаємодій, опосередкованих індукторами Р-глікопротеїну або цитохрому Р450, закріп; для тiazидних / тiazидоподібних діуретиків – гіпонатріємія, ХХН, ХХН внаслідок обструктивної уропатії, алергія на сульфаніламіди, подагра, непереносимість глюкози, вагітність, гіперкальціємія, гіпокаліємія, онкологічні захворювання з метастазами в кістки; для антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) – тяжка гіперкаліємія (рівень калію >5,5 ммоль/л), розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м², для еплеренону – супутнє приймання препаратів, чутливих до значних лікарських взаємодій, опосередкованих індукторами Р-глікопротеїну або цитохрому Р450.

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

1. Переважно терапію слід розпочинати з комбінації в одній таблетці двох препаратів для покращення швидкості, ефективності та передбачуваності контролю АТ (табл. 2).

2. Попри те, що можливо використовувати кілька комбінацій із двох препаратів, ефективним є поєднання блокатора РАС із БКК або тiazидним / тiazидоподібним діуретиком.

3. ББ можливо використовувати на будь-якому етапі в комбінації з будь-яким засобом з інших основних класів препаратів за станів, визначених у рекомендаціях (хронічний коронарний синдром, протиішемічна терапія, стан після інфаркту міокарда – аритмії, стенокардія, відома неповна ревазкуляризація, СН; гострий коронарний синдром, ФП, ортостатична гіпертензія та ін.).

4. Початкову монотерапію рекомендовано пацієнтам із дуже високим ризиком і високим нормальним АТ, як і пацієнтам дуже похилого віку. Доцільність її призначення може розглядатися в пацієнтів із низьким ризиком зі стадією АГ і з помірним підвищенням САТ (<150 мм рт. ст.).

5. Комбінацію в одній таблетці блокатора РАС+БКК+тiazидного / тiazидоподібного діуретика слід призначати, якщо комбінації двох препаратів (у максимально переносимих дозах) не забезпечують контроль АТ і ББ не рекомендовано.

6. Незалежно від початкового вибору, більшість пацієнтів мають отримувати комбіноване лікування, зокрема комбінації в одній таблетці, якщо це можливо.

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

Медикаментозне лікування АГ у дітей і підлітків призначають відповідно до поетапного

підходу. Рекомендовано ті самі п'ять основних класів препаратів, валідованих для дорослих пацієнтів з АГ.

Гіпертензія за наявності СС порушень ішемічна хвороба серця

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

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

Наприклад, ББ, дигідропіридиніві й недигідропіридиніві БКК є препаратами вибору для лікування АГ у пацієнтів зі стенокардією та симптомами ІХС. У разі потреби комбінують дигідропіридиніві БКК і ББ.

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

Серцева недостатність

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

ІАПФ і ББ є частиною базової стратегії антигіпертензивного лікування, тоді як АМР

рекомендовані пацієнтам із резистентною АГ (Heidenreich et al., 2022).

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

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

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

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

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

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

Фібриляція передсердь

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

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

БРА також є ефективнішими, ніж БКК, для профілактики ФП у пацієнтів із АГ високого ризику, але не повідомлялося про зменшення тягара, зумовленого ФП, у разі застосування БРА пацієнтами без структурних захворювань серця (Cikes et al., 2018; Goette et al., 2012).

Крім того, БРА захищали від рецидиву ФП після електроконверсії у пацієнтів переважно без АГ (Tveit et al., 2007). Застосування АМР у пацієнтів із СНЗФВ або СНЗнФВ може зменшити ознаки ФП, що виникла вперше. Так, за даними дослідження, використання ІНЗКТГ-2 пов'язане зі значним зниженням ризику розвитку ФП

у пацієнтів із ЦД або без нього (Zheng et al., 2022). Власне, ББ є переважним класом препаратів для контролю серцевого ритму в пацієнтів із тяжкою ФП. Серцевий ритм у спокої має бути знижений <110 уд./хв, цільове значення становити <80 уд./хв за результатами ЕКГ, зокрема в пацієнтів із наявними симптомами (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

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

Дигоксин можна додавати до ББ, але він часто демонструє обмежений ефект (клас рекомендації II, рівень доказовості B). Не слід комбінувати ББ із недигідропіридинними БКК (клас рекомендації III, рівень доказовості C).

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

Гострий інсульт

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

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

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

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

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

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

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

Ефективність медикаментозної терапії

Як зазначено в оновлених рекомендаціях, контроль АТ можливо досягти у більшості пацієнтів, лише у <5-10% пацієнтів фіксують резистентність до лікування. Неefективна медикаментозна терапія навряд чи становить проблему. Зокрема, вона може виникати через інертність лікаря, низьку прихильність пацієнта і недостатнє застосування комбінованого лікування.

Підготувала **Олександра Демецька**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.eshonline.org

Таблиця 2. Основні рекомендації з антигіпертензивної медикаментозної терапії

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

Адаптовано за G. Mancía et al., 2023.

