



Кардіологія

Ревматологія

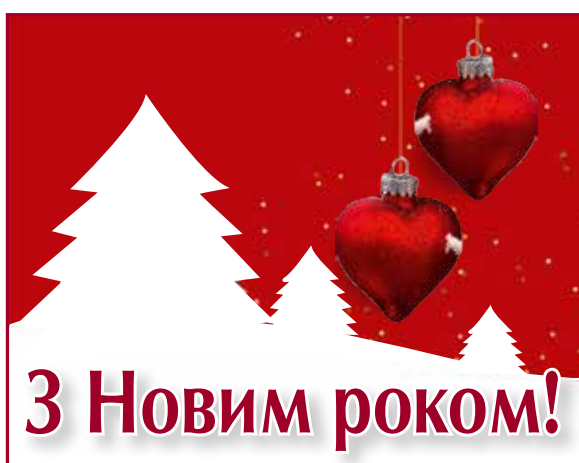
Кардіохірургія



№ 6 (97)
2024 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37639



9786727235492



З Новим роком!

Оновлені рекомендації щодо менеджменту пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском та гіпертонією

Читайте на сторінці **7**

Нові терапевтичні стратегії при остеоартриті

Читайте на сторінці **15**

Основні аспекти ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь

Читайте на сторінці **43**

Лікування хронічного болю в ревматології

Читайте на сторінці **49**

ДЖАРДІНС® – ВАША СУПЕРСИЛА ДЛЯ ЗАХИСТУ ПАЦІЄНТІВ

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СИЛА ПОТРІЙНОГО ЗАХИСТУ

ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК

Джардінс®
(емпагліфозин)

Зображено уявного пацієнта

Для отримання додаткової інформації про Джардінс®, будь ласка, ознайомтеся з останньою Інструкцією для медичного застосування за QR-кодом нижче:

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. +380 98 163 7650, або електронною поштою: PV_Local_Ukraine@boehringer-ingenelheim.com Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenelheim.com Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28 А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

PC-UA-101606 Cardiovascular JARDIANCE-11.2024



9 786177 233533

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Наклад із 10.05.2022 р.

Тематичний номер
Виходить 6 разів на рік

Тригліцериди, ремнанти і резидуальний кардіометаболічний ризик — місце фібратів у лікуванні атерогенної дисліпідемії

Цьогоріч у вересні в м. Києві відбулася визначна медична подія. XXV Національний конгрес кардіологів України зібрав тисячі лікарів різних спеціальностей для обговорення актуальних тем і нових підходів до діагностики та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ). На особливу увагу заслуговував круглий стіл, присвячений проблемам резидуального кардіометаболічного ризику в пацієнтів з атерогенною дисліпідемією (ДЛП). Учасники заходу, зокрема Лале Токгозоглу (Туреччина) та Олена Іванівна Мітченко (Україна), висвітлювали сучасні підходи до терапії ДЛП та підкреслили важливість використання фібратів у зниженні ризику серцево-судинних (СС) ускладнень.

Сучасні підходи до зниження СС-ризiku в пацієнтів з атерогенною ДЛП

Лале Токгозоглу (Lale Tokgozoglul), д.мед.н., професорка (Університет Хаджеттепе, Анкара, Туреччина), колишня президентка Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (EAS), зауважила, що сучасний спосіб життя багатьох людей у всьому світі призводить до розвитку нездорових моделей поведінки, внаслідок чого у них не вдається досягти цільових показників СС-здоров'я. Великий метааналіз, який включав понад 2,5 млн осіб зі 104 країн світу, показав, що поширеність ДЛП як фактора ризику ССЗ досягає 34%, артеріальної гіпертензії (АГ) — 29%, цукрового діабету (ЦД) — 12%, ожиріння — 17%, неналежної фізичної активності — 26%, неправильного харчування — 34%, куріння — 15% та недостатнього сну — 38% (Lopez-Vueno et al., 2024). Накопичення зазначених чинників ризику призводить до розвитку кардіорено-метаболічного синдрому із негативними наслідками для серця та нирок, такими як атеросклеротичне ураження судин, серцева недостатність і хронічна хвороба нирок (Chiadi, 2021).

Сьогодні уявлення про атеросклероз дещо змінилися. Нажаль, він усе ще залишається «вбивцею» номер один серед дорослого населення. Найбільший тягар атеросклерозу несуть країни, що розвиваються. Пацієнти жіночої статі, молодого віку, різного етнічного походження та літні хворі все частіше страждають на гострий коронарний синдром. Вже достовірно відомо, що запалення і ліпопротеїни, збагачені тригліцеридами (ЛЗТГ), мають причинно-наслідковий зв'язок з атеросклерозом. Нативні або атерогенні ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) стимулюють атерогенез, який може прогресувати до утворення бляшки. Єдиним позитивним доказовим

результатом досліджень стосовно атеросклерозу є те, що він може регресувати, а заходи, спрямовані на модифікацію способу життя пацієнта, — модулювати патологічний процес (Libby, 2021).

Відомо, що всі аполіпропротеїни-В (апо-В), які можуть проникати в артеріальну стінку, є атерогенними. Ліпопротеїни, зокрема апо-В, що транспортують тригліцериди (ТГ) та холестерин (ХС) у кровообіг, синтезуються у печінці. Потрапляючи у плазму, ліпопротеїни зазнають метаболічних змін. Залишкові ліпопротеїни (ремнанти), що містять апо-В, здатні проникати у стінку судин, зумовлюючи розвиток атеросклеротичного ССЗ (АССЗ). Основний механізм атерогенезу — процес формування атеросклеротичних уражень, полягає в тому, що ліпопротеїни малого розміру та низької щільності накопичуються в інтимі артерій. За їх взаємодії з ендотеліальними клітинами запускаються процес окислення та імунзапальна реакція. Внаслідок цього макрофаги поглинають окислені ліпопротеїни, утворюючи пінисті клітини, що своєю чергою сприяє формуванню атеросклеротичних бляшок (Fegence et al., 2020).

Існують переконливі та послідовні докази із різних джерел, що ЛПНЩ є причиною атеросклеротичного захворювання судин. Саме тому ЛПНЩ — основний цільовий показник у настановах із лікування ДЛП та ССЗ. Сьогодні в Європі застосовуються більш суворі показники рівня ЛПНЩ, щоб усунути ризик, пов'язаний із ДЛП. На рисунку 1 показано, що якщо пацієнт має високий або дуже високий ризик, рекомендовано знизити рівень ЛПНЩ щонайменше на 50% від початкового рівня. Для осіб із дуже високим ризиком цільовий показник ЛПНЩ становить менш як 1,4 ммоль/л (ESC/EAS, 2019; Mach et al., 2020).

За словами професорки Токгозоглу, для того щоб досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ, рекомендовані корекція способу життя та призначення статинів, що є основою лікування. Якщо не вдається досягти мети, можна використовувати комбіновану терапію. До статинів можна додати езетиміб, інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізину-кексинового типу 9, бемпедоеву кислоту, інклісіран. У пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією додатково до статинів рекомендовано застосовувати ломітапід, евінакумаб або обіцетрапіб (Tokgozoglul et al., 2022).

Незважаючи на сучасні методи лікування, наразі все ще існує певний залишковий ризик АССЗ. Раніше вважалося, що це пов'язано із залишковим ХС, тому було встановлено суворіші цільові показники щодо рівня ЛПНЩ $\geq 2,6$ ммоль/л. Однак виявилось, що повне усунення впливу ЛПНЩ недостатнє, оскільки наявні ризики, пов'язані з підвищеними показниками ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л та ліпопротеїну-а (Lp(a)) ≥ 50 мг/дл (Lawler et al., 2021). Таким чином, у лікуванні АССЗ важливо враховувати вплив сімейства атерогенних ліпопротеїнів на розвиток ССЗ та потрібно позбутися не лише ЛПНЩ як основного переносника ХС у плазмі крові, але й Lp(a) та ЛЗТГ (ремнантів). Lp(a) — це особливий вид ЛП, що містять апо(a), пов'язаний із підвищеним ризиком ССЗ, а ЛЗТГ є залишковими частинками, що утворюються після метаболізму хіломікронів та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (Sniderman et al., 2019).

Далі постає запитання, яким чином охопити весь цей ризик за допомогою одного вимірювання. Якщо визначити апо-В або не-ліпопротеїни високої щільності (не-ЛПВЩ), оцінюватиметься



Л. Токгозоглу



О.І. Мітченко

ризик, асоційований із ХС ЛПНЩ, Lp(a) та ремнантами. Усі апо-В є атерогенними, 90% аро-В переноситься у складі ЛПНЩ. Не-ЛПВЩ включають всі ліпопротеїни, крім ЛПВЩ: ЛПНЩ, ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ), ЛПДНЩ, Lp(a) та ремнанти (залишки хіломікронів і ЛПДНЩ). Тому в настановах основною метою лікування ДЛП вказане зниження рівня ЛПНЩ, а вторинною метою — не-ЛПВЩ та аро-В, які охоплюють усі атерогенні ліпопротеїни. Окрім досягнення цілі щодо ЛПНЩ, важливо також досягти цільових значень не-ЛПВЩ та апо-В.

Таким чином, маркерами атерогенного ризику, які використовуються для оцінки ризику ССЗ, є ЛПНЩ, не-ЛПВЩ та аро-В. Своєю чергою корекція рівнів не-ЛПВЩ та аро-В сприяє більш повному контролю над атерогенною ДЛП. Такий підхід допомагає у персоналізованому підборі терапії, враховуючи всі можливі атерогенні частинки (Rosenson et al., 2016).

Вже сьогодні доступна значна кількість публікацій, присвячених зв'язку не-ЛПВЩ із ССЗ. Дані міжнародного консорціуму ризиків ССЗ, який охоплює понад 500 тис. пацієнтів, показали прямо пропорційне зростання ризиків ССЗ залежно від збільшення вмісту ХС не-ЛПВЩ у крові. Така залежність зберігається як у чоловіків, так і в жінок, але ризик є дещо вищим у чоловіків при тих самих рівнях не-ЛПВЩ. Відносно безпечним вважається рівень не-ЛПВЩ до 3 ммоль/л. При збільшенні концентрації не-ЛПВЩ понад 3 ммоль/л ймовірність СС-подій значно зростає. Результати показали, що ХС не-ЛПВЩ є ключовим маркером ризику розвитку АССЗ, таких як інфаркт міокарда (ІМ) чи інсульт. Оцінка рівня не-ЛПВЩ може бути кращим результатом, ніж традиційного показника ЛПНЩ для аналізу та моніторингу ризику ССЗ (Brunner et al., 2019).

При детальному вивченні ліпідного обміну стає очевидним, що крім ЛПНЩ атерогенному ризику ССЗ також сприяють дрібні щільні ЛПНЩ та залишкові ліпопротеїни, що містять апо-В.

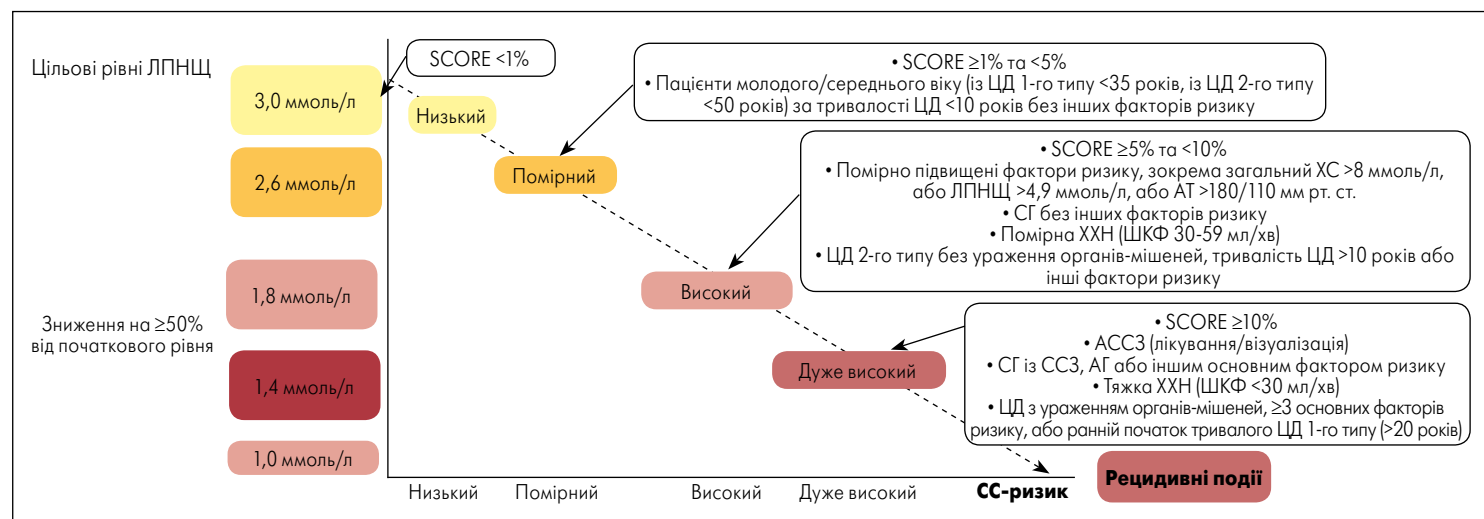


Рис. 1. Цільові рівні ХС ЛПНЩ відповідно до категорії ризику

Примітки: СГ — сімейна гіперхолестеринемія, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації, ХХН — хронічна хвороба нирок, АТ — артеріальний тиск. Адаптовано за рекомендаціями ESC/EAS (2019)

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Ці частинки, маючи менші розміри й вищу щільність, легше проникають у стінки судин, спричиняючи запальні процеси та формування атеросклеротичних бляшок. Ліпопротеїни печінкового та кишкового походження (зокрема, ЛПДНЩ і ЛППЩ) із часом трансформуються у ЛПНЩ, які поступово втрачають ТГ, але залишаються високоатерогенними. Таким чином, для зниження СС-ризиків важливо враховувати всі фракції ЛП, що містять апо-В. Основну увагу потрібно приділяти малим щільним ЛПНЩ, оскільки вони є найбільш атерогенними через здатність проникати у судинну стінку та спричиняти запальні процеси (Ginsberg et al., 2021).

Саме рівень ТГ у крові виступає маркером наявності багатих на ТГ ремнантів, зокрема ЛПДНЩ, ЛППЩ натше та залишків хіломікронів після приймання їжі, оскільки безпосереднє вимірювання ремнантів є складним. Гіпертригліцеридемія (ГТГ) часто супроводжується збільшенням кількості ремнантних частинок, деякі з них мають виражену атерогенну дію. Таким чином, високий рівень ТГ у пацієнта свідчить про наявність атерогенних ремнантних частинок, що підвищує ризик ССЗ (Bogen et al., 2014).

Як підкреслила спікерка, сьогодні значення ремнантів дедалі зростає. У нормі більша частка апо-В міститься у ХС ЛПНЩ, але при інсулінорезистентних станах, таких як ЦД, ожиріння і метаболічний синдром (МС), рівень ремнантів підвищується. Поширеність ЦД зростає в усьому світі. Прогнозується, що у 2045 р. на ЦД хворітиме близько 700 млн людей (IDF, 2021). Поширеність ожиріння також зростає; за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ, 2017), до 2030 р. 1 млрд людей страждатиме на ожиріння.

Атерогенна ДЛП значно поширена за інсулінорезистентності (ІР), та у випадках, коли пацієнт має ожиріння, ЦД або МС, збільшується потік вільних жирних кислот. Це призводить до підвищення рівня ремнантів, які є похідними від ЛПДНЩ. У результаті також знижується вміст ЛПВЩ та утворюються дрібні частинки ЛПНЩ (Krauss et al., 2004).

Тривалий час підвищений рівень ТГ пов'язували із певною метаболічною дизрегуляцією. Вважається, що ГТГ впливає на такі фактори, як:

1. Виникнення та підтримання запалення (підвищення рівня інтерлейкінів, цитокінів).
2. Окислення (зростання рівня активних форм кисню).
3. Дисфункція ендотелію (зниження рівня оксиду азоту та вазореактивності).
4. Схильність до тромбозу (підвищення реактивності тромбоцитів та вироблення факторів коагуляції).
5. Експресія молекул адгезії (зростання ICAM-1, VCAM-1).
6. ІР (гіперглікемія, підвищення регуляції кінцевих продуктів глікації).
7. Стеатоз вісцеральних органів (наприклад, розширення епікардіальної жирової тканини).

Наразі з'являється все більше доказів того, що ТГ є безпосередньо атерогенними. Вони впливають на збільшення кількості дрібних щільних ЛПНЩ, залишкових ліпопротеїнів та зниження рівня ЛПВЩ (Toth, 2021).

Як відомо, ремнанти провокують запалення навіть сильніше, ніж ХС ЛПНЩ.

Це було продемонстровано у копенгагенському дослідженні загальної популяції, де спостерігали залежність між рівнем ТГ у плазмі крові та рівнем С-реактивного білка (СРБ) – маркера системного запалення. Результати показали, що зі збільшенням вмісту ТГ у плазмі зростає концентрація СРБ, що відображає підвищену активність запалення. Крім того, випробування PESA, яке включало 3754 осіб середнього віку із низьким або помірним ризиком ССЗ, підтвердило цей зв'язок. У групі учасників із рівнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л ризик запалення судин був удвічі вищим, ніж у групі з ТГ $< 1,1$ ммоль/л ($p=0,003$) (Raposeiras-Roubin et al., 2021; Varbo et al., 2013).

На додаток, нещодавно було проведено кілька досліджень із мендельською рандомізацією, в яких було показано, що залишкові ЛЗТГ (ремнанти) мають вищу атерогенність, ніж ЛПНЩ. Зокрема, аналіз виявив два кластери генів, які відіграють ключову роль у цьому процесі. Кластер 1: генетичні поліморфізми, що впливають на кліренс ремнантів через рецептори, пов'язані з підвищенням ризику ішемічної хвороби серця (ІХС). У пацієнтів зі зниженим кліренсом ремнантного ХС імовірність ІХС зростала на 33%. Кластер 2: поліморфізми, що впливають на швидкість ліполізу, сприяють накопиченню залишкових частинок із високим вмістом ТГ, що значно підвищує ризик АССЗ та ІХС. У цьому випадку ризик був ще вищим. Наведені дані підтверджують важливість зменшення вмісту ТГ і ремнантного ХС для зниження кардіоваскулярного ризику, особливо у пацієнтів із порушеннями ліпідного обміну (Vjörnson et al., 2023).

Результати низки досліджень свідчать про зв'язок збільшеної концентрації ремнантів із підвищеним ризиком смертності. Так, дані копенгагенського дослідження загальної популяції, яке включало 87 192 пацієнтів віком 20-69 років із подальшим спостереженням протягом 13 років, підтвердили значний вплив рівня залишкового ХС на ризик смерті. Було продемонстровано, що в осіб із рівнем залишкового ХС $\geq 1,0$ ммоль/л порівняно з $< 0,5$ ммоль/л ймовірність летальних випадків через ССЗ зростала у 2,2 рази ($p=0,0007$). Своєю чергою смертність від раку не мала статистично значущого зв'язку ($p=0,85$), а ризик інших видів смертності зростав у 2,1 рази ($p=0,0002$). Такі дані підкреслюють необхідність терапії, спрямованої на зниження рівня залишкового ХС, щоб мінімізувати ризик СС-смерті та інших несприятливих подій (Wadström et al., 2023).

Крім того, ця ж група дослідників виявила, що ІМ, ішемічний інсульт і захворювання периферичних артерій тісніше корелюють із підвищеним рівнем залишкового ХС (ремнантів). Згідно із дослідженнями CGPS ($n=106\ 938$) та CCHS ($n=13\ 974$), збільшення кількості залишкового ХС $\geq 1,5$ ммоль/л порівняно з $< 0,5$ ммоль/л асоційоване зі значним підвищенням ризику таких захворювань, як:

- ІМ: ризик зростав у 4,2 рази (CGPS) та у 2,6 рази (CCHS);
- захворювання периферичних артерій: ризик зростав у 4,8 рази (CGPS) та у 4,9 рази (CCHS);
- ішемічний інсульт: ризик зростав у 1,8 рази (CGPS) та у 2,1 рази (CCHS).

Ці дані підкреслюють важливість зниження рівня залишкового ХС для

зменшення ймовірності СС-подій і захворювань периферичних артерій (Wadström et al., 2022).

В інших дослідженнях, таких як ARIC, MESA і CARDIA, що включали 17 532 пацієнтів із періодом спостереження до 20 років, було показано, що ремнанти мають не менший вплив на ризик ССЗ, ніж ХС ЛПНЩ. Було виявлено, що підвищений рівень залишкового ХС, незалежно від показника ЛПНЩ, суттєво корелює із підвищеним ризиком АССЗ. Зокрема, пацієнти із рівнями залишкового ХС $\geq 0,6$ ммоль/л демонстрували значно вищий відносний ризик АССЗ, навіть за умови ЛПНЩ $< 3,36$ ммоль/л. Отже, слід прагнути знизити обидва показники – ЛПНЩ і залишковий ХС, оскільки вони чинять суттєвий вплив на стан СС-системи.

Ці результати підкреслюють необхідність комплексного підходу до зниження атерогенних ЛП, враховуючи як традиційні цільові показники, так і ремнанти, які раніше могли бути недооцінені (Quispe et al., 2021). Також варто зазначити, що якщо у пацієнтів під час лікування статинами рівень ЛПНЩ знижений до цільових значень, ремнанти та апо-В стають ще важливішими предикторами ризику, ніж ХС ЛПНЩ. Відомо, що підвищена концентрація ремнантів та апо-В асоційована із суттєво вищим ризиком смерті та ІМ, навіть за умови адекватного контролю ЛПНЩ. Зокрема, у пацієнтів із підвищеним апо-В або не-ЛПВЩ порівняно із тими, у кого ці показники відповідають цільовим рівням, спостерігається зростання ризику смерті на 18-21%, а розвитку ІМ – на 49-78%. Аналогічно, якщо рівень ЛПНЩ низький, але апо-В залишається високим, ризик смерті зростає на 23%, а ІМ – на 82%. Ці результати підкреслюють важливість інтегрованого підходу до оцінки СС-ризиків, що враховує не лише ЛПНЩ, але й інші атерогенні ЛП, такі як ремнанти та апо-В, які є кращими предикторами смертності у пацієнтів, які отримують статини (Johannesen et al., 2021).

Професорка Токгозоглу звернула увагу, що на підставі наведених вище доказів виникає логічне запитання: яким чином можливо знизити рівень ТГ, що є замісним маркером підвищеного рівня ремнатів, при лікуванні ДЛП. Насамперед важливо впливати на зміну способу життя і намагатися зменшити надмірну масу тіла, споживання алкоголю та цукру, підвищувати фізичну активність

та замінити насичені жири на моно- або полінасичені жири (Mach et al., 2020). Якщо рівень ТГ надзвичайно високий, необхідно оцінити, чи досягнуті цільові рівні ЛПНЩ і не-ЛПВЩ, а також виключити можливі вторинні причини підвищення ТГ, такі як ЦД або захворювання печінки. Якщо рівень ТГ нижчий за 10 ммоль/л, основну увагу слід приділяти зниженню СС-ризиків. Коли ж рівень ТГ перевищує 10 ммоль/л, першочерговою метою є профілактика панкреатиту (рис. 2) (Laufs et al., 2019).

Існує кілька вторинних причин ГТГ, які необхідно виключити, перш ніж призначати будь-які препарати:

1. Захворювання: ЦД, гіпотиреоз, синдром Кушинга, ожиріння, МС, хронічна хвороба нирок, нефротичний синдром, хвороби накопичення глікогену, аутоімунні патології, множинна міелома, захворювання печінки, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ).

2. Лікарські засоби: β -блокатори, пропрофол, тіазидні діуретики, глюкокортикоїди, пероральні естрогени, ізотретіноїн, інгібітори ВІЛ-протеази, циклофосамід, такролімус/сіролімус, циклоспорин, секвестранти жовчних кислот, антипсихотичні препарати.

3. Фактори способу життя: вживання алкоголю, харчування із високим вмістом вуглеводів або насичених жирів, надмірне споживання калорій, куріння.

4. Інші причини: вагітність. Під час вагітності рівень ТГ підвищується приблизно на 30%, що є допустимим для нормального перебігу вагітності, але якщо у пацієнтки показник високий, може виникнути ризик розвитку панкреатиту (Berglund et al., 2012).

Таким чином, коли до лікаря звертається пацієнт із високим рівнем ТГ, окрім зміни способу життя та лікування вторинних причин, передусім потрібно знизити рівень ХС ЛПНЩ за допомогою високоінтенсивної терапії статинами. Якщо показник ТГ залишається підвищеним, потрібно розглянути призначення ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) або фібратів. Також сьогодні розробляються нові методи лікування, які зможуть ефективно знижувати рівень ТГ (Rosenson et al., 2021).

Відомо, що фібрати – слабкі агоністи α -рецептора PPAR- α , що активуються пероксисомальним проліфератором. PPAR- α є ядерним фактором транскрипції, що регулює метаболізм жирних кислот, ліпідів та ліпопротеїнів у печінці, м'язах та нирках (Espeland, 2003).

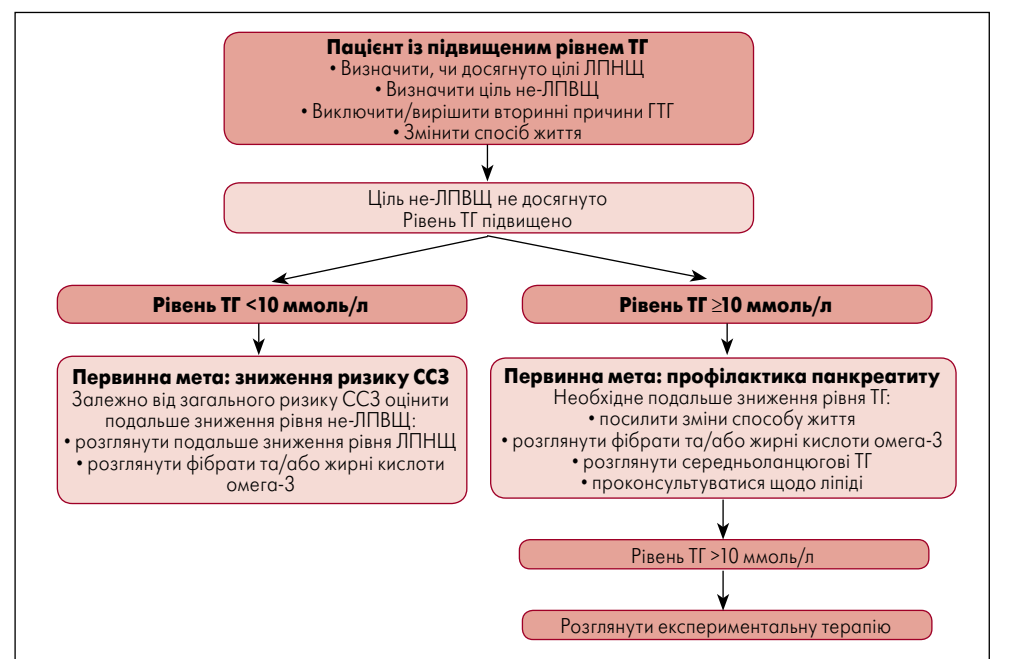


Рис. 2. Схема ведення пацієнтів із ГТГ

Адаптовано за Laufs et al. (2020)

Також фібрати чинять сприятливий ефект на ліпіди, знижуючи рівень ХС ЛПНЩ, значно зменшуючи вміст ТГ і збільшуючи утворення ЛПВЩ (Daval et al., 2002; Lee et al., 2003). Порівняно зі статинами, фібрати краще впливають на концентрацію Lp(a), оскільки відомо, що статини можуть дещо підвищувати рівень Lp(a), а фібрати цього не роблять взагалі (Sahebkar et al., 2017). На додаток, фібрати мають позитивні судинні ефекти на функцію ендотелію, збільшуючи потік-опосередковану вазодилатацію, що покращує кровотік і знижує ризик розвитку атеросклерозу. Також фібрати чинять позитивний вплив на коагуляцію шляхом зниження рівня фібриногену – білка, що впливає на тромбоутворення та зменшення тканинного фактора, важливого елемента у процесах коагуляції. Зокрема, спостерігається позитивний вплив фібратів на запалення за допомогою зниження рівня ICAM1 (молекули міжклітинної адгезії) як важливого фактора у розвитку запальних процесів у судинах та СРБ, маркера системного запалення (Spinelli, 2008).

Лале Токгозоглу наголосила, що фібрати, безумовно, мають і певні небажані явища. Вони можуть оборотно підвищувати рівні аланінамінотрансфери, аспартатамінотрансфери, креатиніну та гомоцистеїну в сироватці крові, але не призводять до ниркової недостатності. Фібрати можуть дещо підвищувати ризик (менш ніж на 1%) міопатії, жовчнокам'яної хвороби та венозного тромбозу. Тому рекомендовано завжди вимірювати рівень креатиніну в сироватці крові перед одночасним призначенням статини та фібрату. Причому при застосуванні комбінації даних препаратів гемфіброзил є більш небезпечним для такої взаємодії, тоді як безафібрат та фенофібрат переносяться краще. Важливо також зважати на можливі міжлікарські взаємодії з варфарином та похідними сульфонілсечовини.

У масштабному дослідженні FIELD мікросудинні проблеми були розв'язані саме за допомогою фенофібрату. Зовсім нещодавно у випробуванні LENS вивчали вплив фенофібрату на прогресування діабетичної ретинопатії. Було виявлено значні переваги препарату із погляду зниження ризику прогресування діабетичної ретинопатії або макулопатії. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, спостерігалось зменшення ймовірності таких подій на 27% порівняно із плацебо ($p=0,006$). Також було відзначено зниження ризику будь-якого прогресування діабетичної ретинопатії або макулопатії, а саме розвитку ексудатів або точкових крововиливів, у групі фенофібрату на 26%. Отримані результати підкреслили важливість застосування фенофібрату як допоміжної терапії у пацієнтів із діабетичною ретинопатією, особливо для зменшення ймовірності ускладнень (Preiss et al., 2024).

Якщо розглядати вплив фібратів на СС-події у пацієнтів із ДЛП, у рандомізованих контрольованих випробуваннях були отримані суперечливі результати. Спочатку вважалось, що, можливо, це пов'язано із тим, що не всі дослідження фокусувалися на пацієнтах з атерогенною ДЛП. Так, у випробуванні NHS, в якому вивчали гемфіброзил, мало місце зниження рівня ТГ на 34% і ризику СС-подій на 71%. У дослідженні VIP із використанням безафібрату спостерігалось зниження ТГ на 9,4%, але значуще зменшення ймовірності

СС-подій на 40% було лише у підгрупі пацієнтів із рівнем ЛПВЩ <0,9 ммоль/л. У випробуваннях FIELD та ACCORD, в яких вивчали фенофібрат, загальні результати були менш вираженими, але у підгрупах осіб із високим рівнем ТГ (>2,3 ммоль/л) та низьким вмістом ЛПВЩ (<0,9 ммоль/л) простежувалась тенденція до зниження ризику СС-подій (Kim et al., 2020; Maki et al., 2012; Pradhan et al., 2018). Результати ретроспективного аналізу цих досліджень при оцінці когорти хворих на атерогенну ДЛП із високим показником ТГ і низьким рівнем ХС ЛПВЩ показали зниження відносного ризику СС3 на 35%. Це свідчить про значний вплив фібратів у цій підгрупі пацієнтів (Sacks et al., 2010; Aguiar et al., 2015). Однак донедавна не було жодного випробування, де б цілеспрямовано вивчали осіб з атерогенною ДЛП.

У дослідженні ECLIPSE-REAL, проведеному в умовах реальної клінічної практики, оцінювали пацієнтів із МС, які приймали комбінацію статини та фенофібрату ($n=2156$) і тих, хто отримував лише статини ($n=8549$). Результати показали, що комбіноване лікування асоціювалося зі зниженням частоти серйозних небажаних СС-подій (MACE), а також ІХС, ішемічного інсульту та смерті від СС3 на 26%. Поєднане застосування статини з фенофібратом продемонструвало переваги як для популяції пацієнтів, оціненої за ЛПНЩ та ТГ, так і для тих, хто оцінювався за не-ЛПВЩ (Kim et al., 2020).

В іншому випробуванні, проведеному в Південній Корейі, вивчали вплив додавання фенофібрату до статинів на рівень смертності від усіх причин та СС3 у загальній популяції з високим рівнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л. Результати продемонстрували, що використання фенофібрату на додаток до стандартної терапії статинами корелювало зі зниженням рівня смертності від усіх причин та СС-подій у пацієнтів із високими показниками ТГ. Однак слід зауважити, що позитивний вплив фібратів проявився після застосування впродовж одного року (Kim et al., 2022).

Згодом було проведено дослідження PROMINENT, в якому вперше в історії вивчали пацієнтів із ЦД 2-го типу які мали атерогенну ДЛП. Основною метою випробування було зниження рівня ЛПНЩ з акцентом на первинну та вторинну профілактику при використанні пемафібрату в дозуванні 0,2 мг двічі на добу порівняно із плацебо. Аналіз результатів показав відсутність будь-яких переваг пемафібрату стосовно СС-ризиків, тому Незалежний комітет із моніторингу даних дослідження рекомендував його дострокове припинення через відсутність доцільності (Das Pradhan et al., 2022).

За словами пані Токгозоглу, відсутність результатів при застосуванні пемафібрату, найімовірніше, пов'язана із тим, що пемафібрат та фенофібрат – це різні молекули. Оскільки пемафібрат та фенофібрат впливають на близько ста різних генів, їх ефекти не є ідентичними. Однак найважливіше те, що у дослідженні PROMINENT, незважаючи на досить значне (до 26%) зниження показника ТГ, рівень ХС ЛПНЩ зріс на 12%, а рівень апо-В – на 5% (Das Pradhan et al., 2022). Таким чином, недостатньо знизити рівень ТГ, а потрібно позбутися багатих на ТГ ліпопротеїнів, зменшити вміст апо-В та ЛПНЩ, щоб досягти зниження атерогенного ризику.

Було проведено систематичний огляд і метааналіз впливу фібратів на зниження рівня ЛПНЩ та ризику СС3 за участю 25 781 пацієнта. Результати показали, що гетерогенність фібратів у зменшенні кількості MACE значною мірою пояснюється зниженням рівня ХС ЛПНЩ. Кожне зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л після лікування фібратом зменшувало ймовірність MACE, тоді як зміни рівня ТГ не продемонстрували суттєвого зв'язку (Kim et al., 2024). Отже, при зниженні концентрації ЛПНЩ досягається позитивний вплив на ризик СС3, але якщо знизити лише рівень ТГ, мети не буде досягнуто.

Таким чином, порівняння результатів досліджень FIELD, ACCORD і PROMINENT демонструє, що при застосуванні пемафібрату мало місце значне зниження рівня ТГ (PROMINENT) порівняно із результатами використання фенофібрату (FIELD та ACCORD). Однак при оцінці змін ЛПНЩ було виявлене зниження рівня ЛПНЩ у пацієнтів, які приймали фенофібрат (FIELD та ACCORD), тоді як у тих, хто отримував пемафібрат (PROMINENT), навпаки, спостерігалось підвищення концентрації ЛПНЩ.

Отже, зниження рівня ТГ без зменшення вмісту апо-В не впливає на СС-ризик. І навпаки, якщо знизити рівень ТГ і апо-В, можна досягти зменшення СС-ризiku атерогенного генезу (Tokgozoglul et al., 2024).

Дослідження показали, що використання низьких доз жирних кислот омега-3 і комбінація ЕПК та докозагексаєнової кислоти не виявили переваг. І лише в дослідженнях, де застосовували високі дози ЕПК (в моноваріанті), спостерігалось зниження частоти СС-ускладнень. Так, у випробуванні REDUCE-IT застосування очищеної ЕПК у дозі 4 г/добу показало найбільше зниження MACE – на 17,2% порівняно із 22% у контрольній групі. В інших дослідженнях, таких як STRENGTH, OMEMI та VITAL, не було суттєвої різниці у зниженні ризику MACE між групами. Дослідження JELIS підтвердило ефективність ЕПК у зниженні рівня загального ХС. Таким чином, жирні кислоти омега-3 можуть бути дієвими щодо зниження рівня ТГ, але їх вплив на СС-події залежить від дози, типу жирної кислоти та популяції пацієнтів (Manson et al., 2019; Nicholls et al., 2020; Kalstad et al., 2021).

Нині застосування ЕПК при ГТГ має як переваги (зниження частоти MACE, СС-смертності, сприятливе співвідношення витрати/ефективність), так і недоліки (вища частота фібриляції або тріпотіння передсердь, незначне посилення переважно дрібних кровотеч, завелика добова кількість таблеток). Результати клінічних досліджень впливу на СС-події комбінації ЕПК та статинів у пацієнтів із ГТГ показали позитивні результати. Так, у випробуванні JELIS кількість випадків MACE зменшилась на 19%, у REDUCE-IT – на 25% та у RESPECT-EPA – на 21% при застосуванні ЕПК + статини порівняно із монотерапією статинами (Gaba et al., 2023). Таким чином, кожне рішення щодо початку лікування новими препаратами необхідно приймати спільно із пацієнтом, включно з детальним обговоренням ризиків та переваг. Все більше результатів останніх рандомізованих контрольованих досліджень підтверджують доцільність застосування ЕПК у терапії хворих на ГТГ. Однак варто зазначити,

що ризику, асоційовані із застосуванням ЕПК, все ж є.

Сьогодні також з'являються нові препарати для зниження ТГ, спрямовані на модифікацію специфічних генетичних і білкових механізмів. Основними мішенями є ANGPTL3 та APOC3, які відіграють ключову роль у метаболізмі ліпідів і ТГ. Препарати, спрямовані на ANGPTL3, демонструють ефективність у пацієнтів із генетичною гіперліпопротеїнемією, значним підвищенням рівня ТГ, змішаною ДЛП та ЦД. Це моноклональні антитіла (евінакумаб ANGPTL3/8 (фаза 2)), ASO (антисмислові олігонуклеотиди) (вупанорсен (фаза 2b)), siRNA (малі інтерферуючі РНК) (ARO-ANG3 (фаза 1/2a), вакцина (триває розробка)). Препарати, що діють на APOC3, використовуються для лікування синдрому сімейної хіломікронемії, МС, серйозного підвищення рівня ТГ і змішаної ДЛП: ASO (воланесорсен, олеарсен (фаза 3)), siRNA (ARO-APOC3 (фаза 2a)), моноклональні антитіла (бендинг антитіл APOC3 (фаза 1)). Ці інноваційні підходи відкривають перспективи для ефективного контролю ТГ у пацієнтів із різними формами ДЛП, які раніше були складними для терапії. Але чи дозволять ці лікарські засоби знизити частоту СС-ускладнень, ще потрібно з'ясувати, оскільки вони все ще перебувають на другій або третій фазі випробування.

Професорка Токгозоглу підкреслила, що сучасні цілі зниження ризику СС3 виходять за межі зниження рівня ЛПНЩ. Для оцінки ризику, пов'язаного з усіма ліпопротеїнами, що містять апо-В, європейські настанови визначають не-ЛПВЩ та апо-В як вторинні цілі терапії ДЛП. Цільові рівні ЛПНЩ становлять <2,6 ммоль/л при помірному СС-ризiku та <3,0 ммоль/л при низькому. Рівні не-ЛПВЩ є вторинними цілями та складають <2,2, 2,6 і 3,4 ммоль/л для осіб із дуже високим, високим і помірним ризиком відповідно. Вторинні цілі для показників апо-В є <65, 80 та 100 мг/дл для пацієнтів із дуже високим, високим і помірним ризиком відповідно. Цільові значення для ТГ <1,7 ммоль/л вказують на нижчий ризик, а вищі рівні – на необхідність пошуку інших факторів ризику (Mach et al., 2020).

В останніх європейських рекомендаціях щодо профілактики СС3 2021 р. йдеться про доцільність призначення статинів для зниження ризику СС3 хворим на ГТГ (ТГ >2,3 ммоль/л) після модифікації способу життя і виключення вторинних причин (I, A). Для пацієнтів, які отримують статинотерапію, але мають ТГ >2,3 ммоль/л, можна розглянути призначення фенофібрату або безафібрату (IIb, B). Для осіб високого або дуже високого ризику із ТГ >1,5 ммоль/л, які не відповідають на статинотерапію і модифікацію способу життя, може бути розглянуте призначення ЕПК у дозі 2 г двічі на добу в комбінації зі статинами (IIb, B) (ESC, 2021).

Таким чином, сьогодні рекомендовано застосовувати фібрати у таких випадках: для зниження рівня ТГ >10 ммоль/л, із метою профілактики панкреатиту, при ЦД для запобігання мікросудинним ускладненням, а також їх можна розглядати як засіб для зниження СС-ризiku на додаток до статинів при ІР, МС, ЦД та ожирінні. Проте слід зазначити, що необхідні додаткові дослідження для підтвердження цих даних.

Початок на стор. 3

Шляхи подолання резидуального кардіометаболічного ризику в Україні

Олена Іванівна Мітченко, д.мед.н., професор, завідувач відділу ендокринної кардіології та дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), у своїй доповіді нагадала визначення резидуального ризику, яке було запропоноване професором J.-C. Fruchart у 2022 р. Резидуальний ризик – це ризик макросудинних і мікросудинних ускладнень, який зберігається у пацієнтів, незважаючи на досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, інтенсивного контролю АТ та глікемії. Важливим у розумінні резидуального ризику є також розуміння природи ЛЗТГ.

ЛЗТГ – найбільш за розмірами частинки у плазмі крові, що є найбільш ліпідвмісними. До ЛЗТГ належать хіломікрони, залишки хіломікронів, ЛПДНЩ, ЛППЩ, і вони є основними переносниками ТГ у крові (Langlois et al., 2018). Ремнантний або залишковий ХС – це залишки продуктів розпаду багатих на ТГ ліпопротеїнів. Ремнантний ХС міститься у ремнантах хіломікронів, ЛПДНЩ і ЛППЩ (Nordestgaard, 2016). Ремнантний ХС походить із кишківника (хіломікрони та їх залишки) і печінки (ЛПДНЩ та їх залишки). Ліпопротеїнова ліпаза каталізує гідроліз ТГ у хіломікронах та ЛПДНЩ, утворюючи їх залишки, що є основними джерелами ремнантного ХС. Після ліполізу залишкови частинки поглинаються печінкою через рецептор-опосередковане захоплення, що регулює їх концентрацію у крові.

Олена Іванівна продемонструвала, як розраховувати ремнантний (залишковий) ХС: $\text{ремнантний ХС} = \text{загальний ХС} - \text{ЛПНЩ} - \text{ЛПВЩ}$. Загальний ХС включає всі типи ліпопротеїнів, але для визначення ремнантного ХС вилучаються значення ЛПНЩ і ЛПВЩ (Bjornson et al., 2019).

Атерогенна ДЛП – один з основних факторів ризику ССЗ та ЦД. Атерогенна ДЛП має системний вплив, викликаючи як макросудинні, так і мікросудинні ураження, що суттєво погіршує прогноз у пацієнтів із ССЗ і ЦД 2-го типу. Серед макросудинних ускладнень, що частіше пов'язані з ССЗ, зустрічаються інсульт та ІМ. До мікросудинних ускладнень, які є поширеними за ЦД 2-го типу, належать нейропатія, нефропатія та ретинопатія (Fruchart et al., 2008; Zambon, 2011).

Клінічне значення дрібних щільних часточок ЛПНЩ полягає в тому, що вони підвищують ризик розвитку ІХС більш ніж утричі. Дрібні щільні часточки ЛПНЩ агресивно проникають у судинну стінку завдяки малим розмірам, вони більш схильні до перекисного окислення, легко затримуються в судинній стінці та сприяють розвитку дисфункції ендотелію. Також дрібні щільні часточки ЛПНЩ підвищують активність тромбоцитів за рахунок збільшення синтезу тромбоксану та не «зв'язуються» із рецепторами печінки, а отже, не виводяться із кровотоку, що призводить до атеросклерозу (Reaven et al., 1993).

Комбінована терапія ДЛП із використанням статину та фенофібрату полягає в їх взаємодоповнювальній дії, спрямованій на зниження основних показників ліпідного спектра. Статин блокує фермент ГМГ-КоА-редуктазу, що знижує синтез і підвищує захват ЛПНЩ печінкою. Це приводить до значного зниження рівня ХС ЛПНЩ, ТГ і збільшення вмісту ХС ЛПВЩ. Фенофібрат через активацію

рецепторів PPAR- α стимулює ліпопротеїніліпазу, що сприяє зниженню рівня ТГ та ЛПДНЩ, а також зменшує кількість ремнантних частинок, які є атерогенними. Водночас фенофібрат покращує профіль ХС ЛПВЩ, що мають захисний вплив на судини. Таким чином, комбінація статину і фібрату забезпечує комплексний ефект на всі ключові показники атерогенної ДЛП, знижуючи ризик СС-ускладнень у пацієнтів (Pereira et al., 2015).

У дослідженні ACCORD-Lipid study було показано, що комбіноване лікування симвастатином і фенофібратом при $\text{TГ} > 2,3$ ммоль/л та $\text{ЛПВЩ} < 0,9$ ммоль/л знижує ризик СС-подій на 31% порівняно із монотерапією симвастатином у пацієнтів з атерогенною ДЛП та ЦД 2-го типу (Tenenbaum et al., 2012; Zambon et al., 2011).

Також професор Мітченко акцентувала увагу на важливості оцінки рівня ТГ для вибору тактики лікування ДЛП. Так, при нормальному рівні ТГ ($< 1,7$ ммоль/л) ЛПНЩ є основними атерогенними частинками, тоді як ЛПДНЩ через великий розмір не беруть істотної участі в атерогенезі. При підвищеному рівні ТГ ($> 1,7$ ммоль/л) зростає атерогенність ліпопротеїнів. ЛПДНЩ мають менший розмір і здатні брати участь в атерогенезі. Відповідно, ЛПНЩ і ЛПДНЩ є основними атерогенними частинками. Оскільки статини мають помітно менший вплив на ЛПДНЩ, їх загальний ефект у такому випадку є помітно нижчим (Aguilar, 2017).

Якщо ТГ становить $> 1,7$ ммоль/л, прогресивно зростає відносний ризик розвитку ІХС. Так, за даними Фремінгемського дослідження, в якому взяли участь 5127 осіб, було встановлено, що підвищення рівня ТГ чітко корелює із відносним ризиком розвитку ІХС. Зокрема, у жінок ризик зростає більш виражено, ніж у чоловіків. При рівнях ТГ, що перевищують $1,7$ ммоль/л, ймовірність ІХС прогресивно збільшується як у чоловіків, так і у жінок, що підкреслює важливість моніторингу і контролю цього показника (Castelli, 1992).

У дослідженні REDUCE-IT вперше у світі було оцінено ефективність зниження ТГ у пацієнтів із таргетним рівнем ЛПНЩ. Результати показали, що застосування ЕПК (4 г/добу) в пацієнтів зі встановленими ССЗ або ЦД 2-го типу та додатковими факторами ризику значно зменшує ймовірність СС-подій. Дослідження REDUCE-IT підтвердило ефективність терапії жирними кислотами омега-3 у пацієнтів із ГТГ та високим ризиком СС-подій, що робить цей підхід важливим компонентом сучасного лікування ДЛП (Deerak et al., 2018).

Серед фармакологічних препаратів для терапії ДЛП застосовуються статини,

механізм дії яких полягає в інгибуванні ферменту ГМГ-КоА-редуктази, фенофібрат, що активує роботу клітинних PPAR- α -рецепторів, та езетиміб, який селективно інгібує абсорбцію ХС у кишечнику. Якщо порівняти ефект різних класів ліків на показники ліпідного обміну, стає очевидним, що статини демонструють найбільший вплив на зниження рівня ХС ЛПНЩ (на 18-55%). Також вони мають помірний ефект на зменшення вмісту ТГ (на 7-20%) та підвищення ХС ЛПВЩ (на 5-15%).

Фенофібрат (Трайкор®) ефективно знижує рівень ТГ на 40-55% та підвищує рівень ХС ЛПВЩ на 10-30%, що робить його найбільш дієвим серед трьох класів препаратів для корекції цих показників. Водночас фенофібрат забезпечує зниження ХС ЛПНЩ на 20-35%. Езетиміб найбільше застосовується для додаткового зниження ХС ЛПНЩ (15-30%), але його ефективність у зниженні ТГ та підвищенні ХС ЛПВЩ є значно меншою (0-8 і 3-5% відповідно). Таким чином, вибір препарату залежить від конкретних показників ліпідного профілю пацієнта та поставлених терапевтичних цілей. Фенофібрат (Трайкор®) демонструє найвищу ефективність у зниженні рівня ТГ та підвищенні вмісту ХС ЛПВЩ. Статини залишаються лідером у зниженні рівня ХС ЛПНЩ, а езетиміб використовується як додатковий засіб, зокрема при комбінованій терапії (Сергієнко та ін., 2022).

Таким чином, сьогодні застосування фенофібрату (Трайкору), відкриває нові можливості у лікуванні пацієнтів з атерогенною ДЛП. Завдяки активації PPAR- α -рецепторів, Трайкор® чинить комплексну дію на ліпідний обмін, яка включає підвищення рівня ЛПВЩ на 10-30% за рахунок стимуляції синтезу апо-А1 і апо-А2, що сприяє покращенню виведення ХС. Відбувається активне розщеплення ТГ та ЛПДНЩ через посилення активності ліпопротеїніліпази, що знижує рівень ТГ на 40-55%. Шляхом зменшення синтезу апо-С-III відбувається зниження рівня загального ХС на 20-25%. Через пригнічення синтезу апо-В зменшується концентрація ЛПНЩ на 20-35%. Завдяки тому, що відбувається зниження проникнення дрібних щільних частинок ЛПНЩ у судинну стінку, зменшується їх атерогенність на 51% та, як наслідок, знижується ризик прогресування АС. Комплексний вплив фенофібрату (Трайкору) дозволяє ефективно коригувати всі основні компоненти атерогенної ДЛП, що робить його незамінним у терапії пацієнтів із СС-ризиками (Keating et al., 2007; Feher et al., 2007).

На сучасному фармринку України представлений препарат Трайкор® (фенофібрат)

у дозі 145 мг. Трайкор® 145 мг містить фенофібрат у мікронізованій формі з використанням наночастинок, що забезпечує низку переваг у лікуванні ДЛП. Завдяки нанотехнологіям діаметр частинок фенофібрату становить лише 400 нм, що сприяє кращій розчинності та швидшій абсорбції препарату. Біодоступність фенофібрату не залежить від вживання їжі, що дозволяє пацієнтам приймати його у будь-який зручний час. Препарат забезпечує ефективне лікування при мінімальній дозі (лише одна таблетка на добу). Завдяки використанню технології Nano Crystal забезпечується швидке і повне засвоєння активної речовини. Препарат Трайкор® 145 мг не потребує підбору дози, що робить терапію зручною для пацієнта. Трайкор® 145 мг є сучасним вибором для ефективного контролю ліпідного обміну завдяки інноваційній формі випуску та зручності у використанні, що забезпечує високу прихильність пацієнтів до терапії (Jens-Uwe et al., 2008; Guichard et al., 2000).

На основі рекомендацій ESC 2023 р. було розроблено алгоритм корекції ГТГ, що базується на рівнях ТГ та підходах до лікування залежно від показників (рис. 3). Алгоритм орієнтований на досягнення цільових значень ТГ для зниження ризику СС-ускладнень. Для осіб із ГТГ дієта залишається базовим компонентом терапії на всіх етапах. Препарат фенофібрат (Трайкор® 145 мг) займає ключову позицію у схемі лікування помірної та тяжкої ГТГ.

Таким чином, Трайкор® у дозі 145 мг – фібрат № 1 у світі. Препарат призначається у комбінації зі статинами пацієнтам із підвищеним рівнем ТГ та зниженим вмістом ХС ЛПВЩ у крові. Трайкор® 145 мг знижує рівень ТГ та збільшує концентрацію ХС ЛПВЩ у комбінації з терапією статинами, забезпечуючи тривале зниження ризику СС-подій. Рекомендована доза препарату – 1 таблетка (145 мг) один раз на добу (вранці) у поєднанні зі статинами (увечері) (ESC/EAS, 2016; Toth et al., 2015; Sayed et al., 2019).

Висновки

Атерогенна ДЛП залишається ключовим фактором СС-ризiku. Резидуальний кардіометаболічний ризик значно впливає на прогноз пацієнтів із ССЗ, незважаючи на досягнення цільових рівнів ЛПНЩ. Особливо важливим є контроль рівня ТГ і ремнантних частинок ЛП.

Застосування фібратів у лікуванні атерогенної ДЛП має вагомні переваги. Фенофібрат (Трайкор® 145 мг) продемонстрував ефективність у зниженні рівня ТГ, ремнантів і збільшенні вмісту ЛПВЩ. Його використання у комбінації зі статинами забезпечує значне зменшення резидуального серцево-судинного ризику, що підтверджено численними клінічними дослідженнями. Препарат Трайкор® 145 мг має унікальну форму наночастинок, що забезпечує максимальну біодоступність, незалежно від приймання їжі. Одноразове добування робить препарат Трайкор® 145 мг зручним для застосування у пацієнтів.

Використання фенофібрату має потенціал значно знизити тягар ССЗ у пацієнтів з атерогенною ДЛП. Результати досліджень підтверджують доцільність його ширшого впровадження у клінічну практику. Оптимальне лікування осіб з атерогенною ДЛП потребує мультидисциплінарної співпраці лікарів різних спеціальностей для забезпечення комплексного контролю ризиків.

Підготувала Ірина Климаць

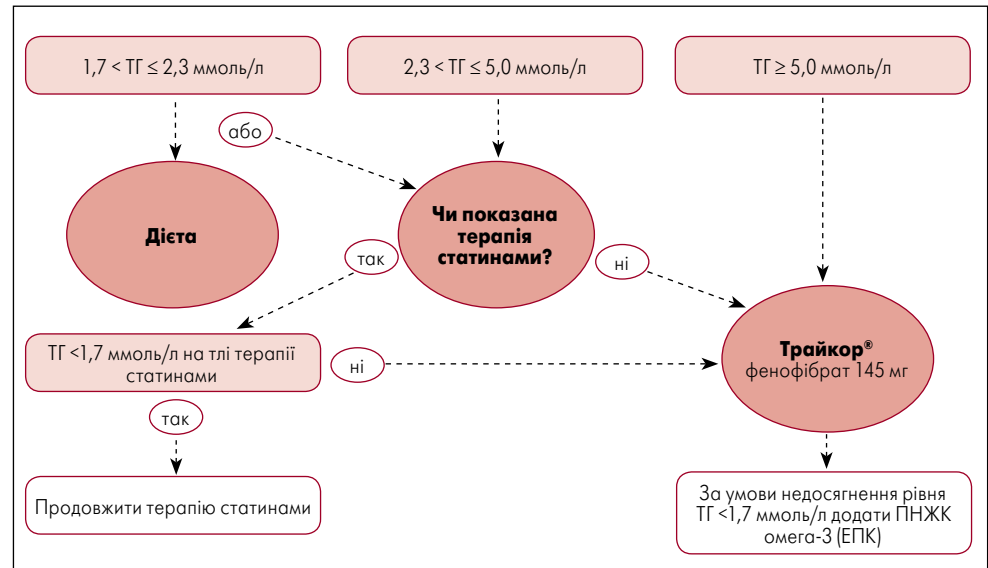


Рис. 3. Алгоритм корекції ГТГ

Примітки: ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти. Адаптовано за рекомендаціями ESC (2023)

2025
ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
20-22 ТРАВНЯ
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул. Коперника, 17)

29
МЕДИЧНА ВИСТАВКА
«ГалМЕД»

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:
• VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

В РАМКАХ ФОРУМУ:
• науково-практичні конференції;
• фахові школи;
• майстер-класи;
• демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних

ЗА ПІДТРИМКИ:
• Міністерства охорони здоров'я України
• Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
• Управління охорони здоров'я ЛМР

ІНФОРМАЦІЙНІ ПАРТНЕРИ:

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО**[®]
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

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

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 Спеціалізований медичний портал

Видавничий дім «Здоров'я України»

Health-ua.com

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Оновлені рекомендації щодо менеджменту пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском та гіпертонією	7
Слабке пригнічення активності альдостерону як можлива причина недостатньої ефективності стандартної терапії у пацієнтів після гострого коронарного синдрому	
Н.М. Терещенко	18
Хронічні коронарні синдроми: огляд нової настанови Європейського товариства кардіологів	21
Місце апіксабану в сучасних настановах щодо лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь	29
Езетиміб у межах гіполіпідемічної терапії: чи достатньо він сьогодні застосовується?	35
Місце комбінованої терапії розувастатином та езетимібом (Клівас [®] Плюс) в сучасній клінічній практиці	39
Основні аспекти ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь	43
Модуляція енергетичної гнучкості як новий шлях лікування ішемічної хвороби серця	47

РЕВМАТОЛОГІЯ

Нові терапевтичні стратегії при остеоартриті	15
Біль у гомілковостопному суглобі: погляд ревматолога	27
Лікування хронічного болю в ревматології	49

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Тригліцериди, ремнанти і резидуальний кардіометаболічний ризик – місце фібратів у лікуванні атерогенної дисліпідемії	3
Емпагліфлозин – невід'ємний компонент сучасної фармакотерапії цукрового діабету, хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок	12
Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки: зв'язок із серцево-судинними захворюваннями та сучасні методи лікування	31

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д.мед.н., професор

Г.М. Бутенко, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України

Ю.В. Вороненко, д.мед.н., професор, академік НАМН України

С.І. Герасименко, д.мед.н., професор, керівник відділення захворювань суглобів у дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.І. Горпинченко, д.мед.н., професор, генеральний директор Українського інституту сексології та андрології

Д.І. Заболотний, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.мед.н., професор

В.М. Коваленко, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д.мед.н., професор

Б.М. Маньковський, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д.мед.н., професор

В.І. Паньків, д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасечнікова, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

С.С. Страфун, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, керівник відділу мікрохірургії та реконструктивно-відновлювальної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

М.Д. Тронько, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д.мед.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, академік НАН України

Засновник – Ігор Іванченко

Видавець: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Медична газета «Здоров'я України»

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Директор – **Тетяна Черкасова**
 Шеф-редактор – **Юлія Паламарчук**

Поштова адреса
 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23г

Телефон
 +380 (95) 117-34-36

Редакція **zu@health-ua.com**
 Відділ передплати **podpiska@health-ua.com**
 www.health-ua.com

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

Підписано до друку: грудень 2024 р.
 Замовлення № ???
 Загальний наклад – 12 750 прим.

Ідентифікатор медіа: R30-03342
 Передплатний індекс: 37639

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 2025 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
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти»
<https://peredplata.ukrposhta.ua>
- у будь-якому поштово-відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати:

- на 6 місяців – 788 грн
- на 1 рік – 1656 грн



Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку; при оплаті у призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки у зручній для вас спосіб:
 - поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,
 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
 - електронною поштою: podpiska@health-ua.com



ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Період Сума місяців (2025 р.)	Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.
	Касир	Період Сума місяців (2025 р.)	Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Період Сума місяців (2025 р.)	Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.
	Касир	Період Сума місяців (2025 р.)	Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.



Емпагліфлозин – невіг’ємний компонент сучасної фармакоterapiї цукрового діабету, хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) первинно апробовані як антигіперглікемічні препарати. Однак у низці масштабних клінічних досліджень було продемонстровано їх потужну терапевтичну дію щодо зниження частоти несприятливих серцево-судинних (СС) результатів, зокрема СС-смерті, госпіталізації з приводу погіршення перебігу серцевої недостатності (СН) та прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). Під час XXV Національного конгресу кардіологів України, який відбувся 24-27 вересня у Києві, провідні фахівці з кардіології, ендокринології та нефрології розповіли про необхідність своєчасного призначення іНЗКТГ-2 різній категорії пацієнтів.

Клінічна інертність діагностування й лікування СН: магнітуда проблеми та шляхи подолання



Президент ВГО «Всеукраїнська асоціація фахівців із серцевої недостатності», завідувач відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска»

НАМН України (м. Київ), д.мед.н., професор **Леонід Георгійович Воронков** зазначив, що у реальній клінічній практиці дотримання рекомендацій є недостатнім в усьому світі (Metra et al., 2023). Після стаціонарного лікування не всім пацієнтам призначають іНЗКТГ-2, що є найефективнішими для профілактики небажаних наслідків при СН, навіть без визначення фенотипу (Pierce et al., 2023).

Серед можливих причин клінічної інертності лікарів-кардіологів можна виділити: недостатню обізнаність щодо стандартів діагностики СН, ігнорування рекомендацій, надмірну обережність, пов’язану з коморбідними станами у пацієнтів, відсутність глибокого діалогу із хворим та роз’яснення необхідності дотримання терапії.

Цілі фармакоterapiї пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзФВ) включають (ESC, 2021):

- зниження смертності;
- запобігання повторним госпіталізаціям через погіршення СН;
- поліпшення клінічного стану, функціональних можливостей та якості життя пацієнтів.

У дослідженні CSI-KHFR (2023) продемонстровано, що науково обґрунтована 4-компонентна терапія забезпечує найнижчий ризик смертності в осіб із СНзФВ.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2023) зазначено, що іНЗКТГ-2, зокрема емпагліфлозин (Джардінс®), – це базове лікування СНзФВ та СН із помірно зниженою ФВ (I, A), яке має доведений вплив на перебіг та прогноз захворювання. В оновленій настанові ESC (2024) йдеться про доцільність призначення іНЗКТГ-2 пацієнтам із артеріальною гіпертензією (АГ) та СНзФВ для покращення клінічних результатів (I, A). Професор також наголосив, що іНЗКТГ-2 недооцінюються в осіб із СН без цукрового діабету (ЦД) (Caponico et al., 2022).

Джардінс® – яскравий представник групи іНЗКТГ-2, що має доведену ефективність у зниженні частоти СС-смерті та госпіталізацій із приводу СН у всьому діапазоні ФВ лівого шлуночка (ЛШ) (Packer et al., 2020).

У ретроспективному когортному дослідженні TriNetX Research, яке включало 744 914 пацієнтів із СН, порівнювали вплив емпагліфлозину та дапагліфлозину

на зменшення загальної смертності та госпіталізації. Науковці використовували базу даних із мережі 81 організації охорони здоров’я США. Відібрані учасники мали діагноз СН, ніколи раніше не отримували іНЗКТГ-2, але нещодавно розпочали лікування емпагліфлозином або дапагліфлозином. Період спостереження становив один рік. Після відбору хворих за демографічними показниками, віком, діагнозом, супутньою патологією і призначеною медикаментозною терапією до груп порівняння увійшли по 11 077 осіб (Modzelewski et al., 2024).

За отриманими результатами, Джардінс® на 10% знижував комбінований показник ризику смерті або госпіталізації із приводу СН порівняно з дапагліфлозином після одного року лікування. Зокрема, Джардінс® зменшував кількість госпіталізацій через СН на 10% порівняно із дапагліфлозином. Летальність від усіх причин не відрізнялася між групами. Різниця в середньому рівні глікованого гемоглобіну або побічних ефектах між групами не виявлено.

Слід зауважити, що наслідки нелікованої СНзФВ гірші, ніж за окремих супутніх захворювань, які можуть сприяти її розвитку (Campbell et al., 2012). Це свідчить про необхідність вчасної діагностики даного стану.

Діагностичні критерії СНзФВ, описані в настанові ESC (2023) щодо діагностики та лікування гострої та хронічної СН (ХСН), включають:

- симптоми й ознаки СН;
- ФВ ЛШ $\geq 50\%$;
- ознаки структурних та/або функціональних аномалій серця, що узгоджуються з наявністю діастолічної дисфункції ЛШ / підвищеного тиску за даними ехокардіографії (ЕхоКГ);
- підвищення рівня натрійуретичних пептидів (у відповідних випадках).

Рівні натрійуретичного пептиду (BNP) < 35 пг/мл (< 105 пг/мл при фібриляції передсердь) або N-термінального попередника натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) < 125 пг/мл (< 365 пг/мл при фібриляції передсердь) вказують на те, що діагноз СН малоімовірний. Проте у $< 20\%$ пацієнтів із підтвердженою СНзФВ дані показники нижчі за діагностичні межі, особливо у разі наявності ожиріння (McDonagh et al., 2023).

Окремо спікер наголосив на важливості належної комунікації з пацієнтом та роз’яснення необхідності дотримання лікування. Інформування хворих про перебіг патології, прогноз і терапію – обов’язок лікаря. Комунікація між медичними працівниками та пацієнтами важлива для того, щоб останні розуміли свій діагноз. Як показують дослідження, лише 37% хворих знають про свій діагноз СН, що є дуже низьким показником (Shropshire et al., 2023). Стратегії, спрямовані на підвищення обізнаності пацієнтів про діагноз СН, необхідні для покращення побутової поведінки, самоглядку та клінічних результатів.

Отже, іНЗКТГ-2, такі як Джардінс®, – єдина терапія СН із показаннями, що відповідають класу рекомендацій I та рівню доказовості A у всьому спектрі ФВ ЛШ. Джардінс® є ефективним та безпечним, його можна призначати пацієнтам із СН одразу з цільової дози (10 мг), без титрування, разом з іншою терапією. Підсумовуючи, професор Воронков закликав не ігнорувати та не зволікати із призначенням науково обґрунтованої терапії (Джардінс®) відповідно до чинної настанови ESC та рекомендацій Асоціації кардіологів України.

Переваги раннього призначення науково обґрунтованої терапії іНЗКТГ-2



Олександр Миколайович Пархоменко, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімаційної кардіологічного профілю ННЦ

«Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), наголосив, що терапію іНЗКТГ-2 у пацієнтів із СН необхідно розпочинати якнайшвидше (ESC, 2023). З метою зниження ризику смерті або повторної госпіталізації з приводу СН рекомендовано застосовувати інтенсивну стратегію початку і швидкого підвищення дози препаратів для лікування клінічно доведеними та ефективними методами. Такий підхід запроваджують перед випискою пацієнта та під час частих і ретельних контрольних візитів впродовж перших шести тижнів після гострої СН (I, B) (McDonagh et al., 2023).

Слід зауважити, що чим важчий стан хворого на момент початку патогенетично значущого лікування, тим швидше з’являється терапевтичний ефект. Переваги раннього призначення препаратів для кватротерапії з приводу СН доведені у дослідженнях COPERNICUS, EMPHASIS-HF та IONEER-HF (Krum et al., 2003; Monzo et al., 2023; Morrow et al., 2019). Крім того, результати випробувань показують, що науково обґрунтована терапія працює незалежно від вихідного медикаментозного лікування, що доводить необхідність призначення іНЗКТГ-2 на тлі стандартного підходу до ведення пацієнтів із СН.

У контексті питання – як швидко можна отримати клінічний ефект при призначенні іНЗКТГ-2, зокрема препарату Джардінс®, професор зауважив, що у випробуванні EMPEROR-Reduced при додаванні Джардінс® до стандартного лікування пацієнтів із СНзФВ вже на 12-й день спостерігалася менша кількість загострень епізодів СН, а в EMPEROR-Preserved при СНзФВ – на 18-й день (Packer et al., 2021);

Anker et al., 2021). Таким чином, Джардінс® продовжував час до розвитку загострення епізодів СН, незалежно від ФВ ЛШ.

О.М. Пархоменко підкреслив, що надмірна обережність лікаря, викликана наявністю супутніх захворювань, не має стояти на шляху пацієнта до отримання терапії з найвищим рівнем доказовості. Так, результати вже згаданих досліджень свідчать про задовільний профіль безпеки препарату Джардінс® в осіб із супутніми захворюваннями незалежно від віку та ФВ ЛШ (Filippatos et al., 2022). Частота гіпотензії, зокрема симптоматичної, була подібною у групах лікування емпагліфлозином та плацебо незалежно від вихідного систолічного артеріального тиску (АТ) (Bohm et al., 2023). Отже, Джардінс® можна безпечно призначати пацієнтам із відносно низьким АТ.

Дані досліджень демонструють, що Джардінс® зменшує ймовірність розвитку серйозних порушень із боку нирок у пацієнтів зі збереженою ФВ на 28% та зі зниженою ФВ на 48% (Zannad et al., 2020). Зокрема, об’єднаний аналіз даних EMPEROR-Preserved та EMPEROR-Reduced продемонстрував, що Джардінс® знижує частоту гіперкаліємії на 18% (Ferreira et al., 2022).

Таким чином, до потенційних переваг призначення препарату Джардінс® належать (Greene et al., 2021):

1. Зниження ризику виникнення гіперкаліємії.
2. Повільне прогресування порушення функції нирок, зменшення ймовірності розвитку термінальної ХХН або стійкого погіршення функції нирок.
3. Мінімальний вплив на АТ, відсутність підвищеного ризику розвитку симптоматичної гіпотензії.
4. Покращення переносимості інших препаратів для лікування СН (інгібіторів рецепторів ангіотензину та непрілізину, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів).

Отже, пероральну терапію іНЗКТГ-2 необхідно розпочинати у стаціонарі, спираючись на наукові фактичні дані (I, C). При цьому доцільно зазначити, що припинення приймання іНЗКТГ-2, зокрема Джардінс®, асоційоване зі збільшенням кількості клінічних подій на 75% (Packer et al., 2023).

Насамкінець Олександр Миколайович наголосив, що не варто зволікати із призначенням інноваційної науково обґрунтованої терапії, як-от Джардінс®, при СН у всьому спектрі ФВ ЛШ, незалежно від супутньої патології та іншого лікування.

Який основний критерій ефективності лікування СН із позиції пацієнта?



Олег Йосипович Жарієв, д.мед.н., професор, завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров’я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), зазначив, що про ефективність

лікування необхідно говорити, зокрема, і з позиції пацієнта. СН значно знижує якість життя хворих та зумовлює високий тягар симптомів (Calvert et al., 2005).

Нові терапевтичні стратегії при остеоартриті

Остеоартрит (ОА) є найпоширенішою формою артриту, що характеризується наявністю хронічного болю, порушенням функції та рухливості в суглобах. Незважаючи на прогрес у розумінні патофізіології ОА, ефективної терапії поки що не існує. Лікування ОА зазвичай полягає у застосуванні симптоматичної терапії, що тимчасово полегшує біль та сприяє поліпшенню функції суглобів. Тому із часом у частки пацієнтів виникає потреба в ендопротезуванні. Представляємо до вашої уваги адаптований переклад статті M.A.B. Siddiq et al. «New therapeutic strategies in osteoarthritis» (Joint Bone Spine, 2024; 91 (6): 105739), в якій розглянуті нові терапевтичні стратегії при ОА, що можуть не лише полегшувати симптоми, але й сповільнювати прогресування хвороби.

Поширеність ОА

ОА — це хронічне захворювання суглобів, що часто призводить до інвалідизації. Пацієнти зазвичай скаржаться на біль у суглобах, набряки та обмеження рухів, що спричиняє порушення функції суглобів та зниження якості життя. Збільшення кількості років життя, прожитих з інвалідністю, та необхідність хірургічного лікування із заміни суглобів додатково підвищують загальні витрати на охорону здоров'я (Vina et al., 2018).

Згідно з останніми даними, за період із 1990 по 2020 рр. було зафіксоване значне зростання поширеності ОА, причому серед жінок захворюваність вища порівняно із чоловіками. Прогнозується, що до 2050 р. захворюваність на ОА збільшиться на 74,9% для колінного суглоба, на 48,6% — для кистей, на 78,6% — для кульшового суглоба та на 95,1% — для інших форм ОА (GBD, 2023).

Поширеність ОА відрізняється залежно від континенту і пов'язана з етнічною

належністю, наявними супутніми захворюваннями, фізичною активністю, індексом маси тіла (ІМТ), професією, формою суглобів і кісток, а також генетичними особливостями та метаболічними факторами.

Високий ІМТ може сприяти розвитку ОА у 20,4% випадків. Механічне навантаження на суглоби за ожиріння та надмірної ваги підвищує частоту розвитку ОА суглобів нижніх кінцівок. При цьому запальні адипокіни із низькорівневим синовіальним запаленням пояснюють розвиток ОА суглобів кистей в осіб з ожирінням, навіть якщо ці суглоби не знаходяться під безпосереднім навантаженням (Vina et al., 2018; GBD, 2023).

Патофізіологія та патогенез ОА

Складна патофізіологія ОА ускладнює пошук унікальної терапевтичної мішені. Субхондральна кістка забезпечує як механічну, так і живильну підтримку для покривного суглобового хряща. На ранній

стадії ОА починається порушення молекулярного гомеостазу в остеохондральній одиниці та синовіальній оболонці суглоба. Низькорівневе синовіальне запалення, ушкодження хряща та субхондральні ураження кісткового мозку підтверджують концепцію загального ураження суглоба при ОА (Hu et al., 2021).

При ОА запалення синовіальної оболонки включає клітинну інфільтрацію та порушення балансу між прозапальними цитокінами, як-то інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин α , адипокіни, і протизапальними цитокінами — ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13. Це супроводжується зміненою клітинною відповіддю та підвищенням синтезом металопротеїназ, які руйнують матрикс хряща (Hu et al., 2021; Wojdasiewicz et al., 2014). Механічне перевантаження остеохондральних одиниць додатково спричиняє підвищену експресію генів прозапальних цитокінів, циклооксигенази, простагландину E2 і окисних радикалів у хондроцитах та остеофітах.

Окрім того, остеофіти та гіпертрофовані хондроцити виділяють аномальну кількість трансформувального фактора росту бета (ТФР- β) та рецепторного активатора ліганду ядерного фактора. Це індукує остеокастогенез та ремоделювання субхондральної кістки, що спричиняє (Hu et al., 2021):

- збільшення болю у кістках;
- деградацією покривного хряща.

При ОА ремоделювання субхондральної кістки асоційоване з ангиогенезом. Прозапальні цитокіни, синтез металопротеїназ, сигнальний шлях mTOR1, що продукується гіпертрофованими хондроцитами,

та остеокастогенез, пов'язаний з експресією судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і фактора росту, який походить від тромбоцитів (PDGF), стимулюють ангиогенез. Судини з остеохондрального з'єднання проростають у суглобовий хрящ. Неоваскуляризація часто корелює із нейрогенезом і зумовлює виникнення механічного, ноцицептивного або невропатичного болю при ОА (Hu et al., 2021).

Мікроструктурні пошкодження тканин у субхондральній кістці, що багаті на H^+ , фактор росту нервів (ФРН), субстанцію Р, кальцитонін-ген-зв'язаний пептид, нетрин-1 та брадикинін, сенсibilізують периферійні сенсорні нерви. Постійні шкідливі стимули периферійних тканинних нервів викликають підвищену експресію мРНК генів c-Fos, Piezo2 і Ntrk1 у спінальних гангліях, що призводить до центральної сенсibilізації болю. Некодуючі РНК, включно із мікро-РНК і довгими РНК, також залучені у пошкодження хряща і можуть мати діагностичне та прогностичне значення в лікуванні ОА. Однак для кращого розуміння ролі мікро-РНК у патогенезі й терапії ОА необхідні додаткові дослідження (Hu et al., 2021).

Загалом патогенез ОА включає складну взаємодію між молекулярними ендотипами та внутрішньоклітинними й міжклітинними сигнальними шляхами, такими як ТФР- β , p38 MAPK, RAF-MEK-ERK, NF- κ B, Wnt, PI3K/AKT/mTOR та ІЛ-1. Інгибування одного сигнального шляху може бути неефективним для всіх пацієнтів, оскільки активними бувають кілька сигнальних шляхів одночасно. Неадекватне механічне навантаження здатне спричинити подальше прогресування молекулярних змін у зоні остеохондрального з'єднання та запалення синовіальної оболонки (Hu et al., 2021). Біомолекулярні зміни при ОА можуть варіювати у різних пацієнтів і залежать від факторів схильності (Vina et al., 2018; GBD, 2023). Деякі наявні внутрішньосуглобові (в/с) лікувальні засоби, такі як ін'єкції стероїдів, зменшують біль у суглобах, але при цьому викликають необоротну хондротоксичність (Ma et al., 2022; Russell et al., 2018). Таким чином, зазначені фактори можуть бути взаємопов'язаними й ускладнювати патогенез та лікування ОА.

На сьогодні немає ефективного лікування ОА (GBD, 2023). У клінічній практиці воно полягає у застосуванні фармакологічних методів, як-то анальгетики, топічні та пероральні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), та нефармакологічних — лікувальної гімнастики, аеробних вправ, допоміжних пристроїв і зміни способу життя. Деякі пацієнти демонструють короткотривале полегшення болю та поліпшення функції суглобів після в/с введення глюкокортикоїдів, препаратів для відновлення в'язкості синовіальної рідини, збагаченої тромбоцитами плазми або мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), але переконливих даних щодо їх довгострокової ефективності при ОА бракує (Oo et al., 2023). Значна частка пацієнтів потребує артропластики як крайнього заходу.

Таблиця 1. Симптом-модифікувальні фармакологічні засоби при ОА

Препарат	Механізм дії	Тканина-мішень	Спосіб введення	Локалізація ОА
Ліпосомальна формула дексаметазону натрію фосфату	Протизапальний	Запалена синовіальна оболонка	В/с	ОА колінних суглобів
Мікросферна форма тріамцінолону ацетоніду пролонгованої дії	Протизапальний	Запалена синовіальна оболонка	В/с	ОА колінних суглобів
Танезумаб	Інгібітор ФРН, моноклональне антитіло	Периферичні ноцицептори	П/ш	ОА кульшових або колінних суглобів

Примітка: П/ш — підшкірно.

Таблиця 2. Хворобомодифікувальні фармакологічні засоби при ОА

Препарат	Механізм дії	Тканина-мішень	Спосіб введення	Локалізація ОА
OLP-1002 (антисенс пептидна нуклеїнова кислота SCN9A)	Селективне інгибування натрієвого каналу Nav 1.7	Нейрони	П/ш	ОА кульшових або колінних суглобів
RTP-001 (алогенна плацентарна тканина)	Вивільнення протизапальних цитокінів, стимуляція проліферації синовіальних клітин, інгибування MMP-13	Суглобовий хрящ, запалена синовіальна оболонка	В/с	ОА колінних суглобів
ROCCCELLA (GLPG1972/S201086, інгібітор ADAMTS-5)	Інгибування агреканазі-2; інгибування шляху ТФР-бета-SMAD3	Суглобовий хрящ	П/о	ОА колінних суглобів
QUC398 (інгібітор ADAMTS-5)	Інгибування агреканазі-2; інгибування шляху ТФР-бета-SMAD3	Суглобовий хрящ	П/ш	ОА колінних суглобів
X-STEM OA / алогенні МСК	Проліферація хондроцитів, екзосомна медіація	Суглобовий хрящ	В/с	ОА колінних суглобів
Лорецівівінт (SM04690)	Хондрогенез, протизапальний ефект	Суглобовий хрящ, синовіальна оболонка	В/с	ОА колінних суглобів
Сумрус MSC (індуковані плюрипотентні стовбурові клітини)	Хондрогенез, протизапальний ефект	Суглобовий хрящ, резорбція субхондральної кістки, синовіальна оболонка	В/с	ОА колінних суглобів
Пентозан полісульфат натрію	Хондрогенез, зниження рівня холестерину в сироватці крові та хрящі, антитромболітичний ефект	Синовіальна оболонка, суглобовий хрящ	П/о	ОА колінних суглобів у пацієнтів з ожирінням
Пентозан полісульфат натрію	Хондрогенез, зниження рівня холестерину в сироватці крові та хрящі, антитромболітичний ефект	Синовіальна оболонка, суглобовий хрящ	П/ш	ОА колінних суглобів
LNA043 (ангіопоетинподібний білок)	Диференціація ендогенних МСК у хондроцити	Суглобовий хрящ	В/с	ОА колінних суглобів
GSK3858279 (блокатор рецептора CCL17)	Блокує активність білка CCL17	Запалена синовіальна оболонка	В/в	ОА колінних суглобів
ICM-203 (рекомбінантний аденовірусний вектор)	Інгибує запалення та сприяє відновленню хряща	Запалена синовіальна оболонка та суглобовий хрящ	В/с	ОА колінних суглобів
XT-150 (плазмідна ДНК)	Інгибування ІЛ-10-опосередковане запалення та стимуляція відновлення хряща	Запалена синовіальна оболонка та суглобовий хрящ	В/с	ОА колінних суглобів

Примітки: ADAMTS-5 — білок, який кодується однойменним геном, SMAD3 — білок, який кодується однойменним геном, CCL17 — білок, який кодується однойменним геном, в/в — внутрішньовенне введення, п/ш — підшкірне введення, п/о — пероральне введення.

Продовження на наст. стор.

асоціації серця (NYHA). Хронічне обструктивне захворювання легень. ЦД 2-го типу, стадія декомпенсації. Виразкова хвороба шлунка у стадії загострення.

Зважаючи на необхідність виконання коронароангіографії, пацієнтові було рекомендовано езофагогастроудодено-фіброскопію за місцем проживання через 10-14 днів. Після виписки зберігалися дисконфорт за грудиною та задишка при звичайному фізичному навантаженні, що відповідало хронічній СН II ФК за NYHA. Через два тижні хворому амбулаторно провели коронароангіографію. Було виявлене двосудинне атеросклеротичне ураження коронарних артерій: субтотальний стеноз середнього сегмента передньої низхідної артерії (передньої міжшлуночкової гілки) і стеноз 80% середнього сегмента правої коронарної артерії.

Лікування. Одномоментно було проведено балонну ангіопластику і стентування передньої міжшлуночкової гілки та правої коронарної артерії зі встановленням трьох стентів із лікарським покриттям. Після успішної ревазуляризації міокарда хворий наголосив на поліпшенні самопочуття у вигляді зменшення задишки при фізичних навантаженнях та відсутності болю.

Після виписки біль за грудиною та задишка не рецидивували. Хворому було рекомендовано звернутися до сімейного лікаря для продовження терапії та спостереження. Рекомендовано змінити спосіб життя – відмовитися від шкідливих звичок, 3-5 разів на тиждень виконувати аеробні тренування тривалістю не менш ніж 40-50 хв. Змінити харчові звички – 2 рібні дні на тиждень, зменшити кількість вуглеводів та тваринних жирів. Продовжити приймання ацетилсаліцилової кислоти, тикагрелору, бисопрололу, зофеноприлу, еплепресу, розувастатину; дапагліфлозину та метформіну. Контролювати показники АТ, глюкози та ліпідів крові.

Пацієнт кинув курити, зменшив відсоток шкідливої їжі, 3-4 рази на тиждень мав аеробні тренування у вигляді ходьби протягом 1-1,5 год. Всі рекомендації щодо приймання ліків виконував (окрім стандартної терапії за рекомендаціями ESC 2023 р. був призначений Еплепрес у дозі 50 мг).

Через дев'ять місяців після стентування спостерігалось покращення стану: задишка при фізичних навантаженнях середньої інтенсивності майже пройшла, перебої в роботі серця та біль зникли.

На ЕхоКГ ЛШ: позитивна динаміка порівняно із попереднім обстеженням – кінцевий діастолічний об'єм – 110 см³, ФВ – 54%. Загальний ХС – 3,7 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 1,45 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,05 ммоль/л, глікозильований гемоглобін – 5,4%. За результатами стрес-тесту, було виявлене підвищення рівня толерантності до фізичних навантажень.

Висновки

Аналізуючи цей клінічний випадок, слід звернути увагу на такі моменти:

1. Ремодельовання міокарда ЛШ – це процес, розвиток та прогресування якого можна контролювати шляхом спостереження за хронічними захворюваннями (АГ, ЦД, ХКС). Це важливий момент для вторинної профілактики у пацієнтів високого серцево-судинного ризику. Недотримання рекомендацій лікаря та відмова від приймання призначених препаратів без ретельного контролю АТ, ліпідів і глюкози крові пришвидшує прогресування ремодельовання ЛШ. Хворі на ЦД 2-го типу є групою високого ризику. Через хронічну наявність метаболічних порушень в осіб із ЦД 2-го типу спостерігається прогресування атеросклерозу, що призводить до ішемії міокарда на тлі ураження кількох коронарних артерій та визначає високу частоту рестенозів після проведених черезшкірних коронарних втручань. Коморбідність соматичних захворювань у кардіологічній практиці є одним із важливих прогностичних факторів, що впливають на результат лікування основної патології.

2. Спосіб життя пацієнта був спрямований на профілактику ускладнень. Слід зауважити, що при дотриманні рекомендації відмовитися від шкідливих звичок (куріння) ризик розвитку першого та повторного ІМ знижується. Зокрема, відмова від куріння достовірно зменшує ймовірність прогресування ІХС. Неодноразово у дослідженнях було доведено, що відмова від куріння мала майже таку ж ефективність, як комбіноване медикаментозне лікування. Це дозволяє стверджувати, що переваги зміни способу життя суттєво доповнюють користь комбінованої фармакотерапії.

3. Слабке пригнічення активності альдостерону – одна із можливих причин недостатньої ефективності стандартної терапії у пацієнтів після ГКС. Усунення негативних ефектів

альдостерону в серці за допомогою АМР супроводжується блокадою процесів патологічного ремодельовання ЛШ і зниженням натрійуретичних пептидів. Саме тому призначення таких препаратів, як антагоністи альдостерону (Еплепрес) пацієнтам після ГІМ на тлі СН та/або ЦД є патофізіологічно обґрунтованим.

Література

- Sabate M., Cequier A., Iniguez A., Serra A., Hernandez-Antolin R., Mainar V., Valgimigli M., Tespili M., den Heijer P., Bethencourt A., Vazquez N., Gomez-Hospital J.A., Baz J.A., Martin-Yuste V., van Geuns R.J., Alfonso F., Bordes P., Tebaldi M., Masotti M., Silvestro A., Backx B., Brugaletta S., van Es G.A., Serruys P.W. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial // Lancet. – 2012. – 380. – P. 1482-1490.
- Montalescot G., Zeymer U., Silvain J., Boulanger B., Cohen M., Goldstein P., Ecollan P., Combes X., Huber K., Pollack C. Jr., Benezet J.F., Stibbe O., Filippi E., Teiger E., Cayla G., Elhadad S., Adnet F., Chouihed T., Gallula S., Greffet A., Aout M., Collet J.P., Vicaut E. Investigators A. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial // Lancet. – 2011. – 378. – P. 693-703.
- Zannad F., Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure // Heart Fail Rev. – 2005. – 10. – P. 71-78.
- Struthers A.D. Aldosterone: cardiovascular assault // Am Heart J. – 2002. – 144. – S2-S7.
- Beygui F., Collet J.P., Benoliel J.J., Vignolles N., Dumaine R., Barthelémy O., Montalescot G. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction // Circulation. – 2006. – 114. – 2604-2610.
- Beygui F., Montalescot G., Vicaut E., Rouanet S., Van Belle E., Baulac C., Degrandart A., Dallongeville J., Investigators O. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: a substudy of the French nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitaliere, l'Evolution a un an et les caRacteristiques de patients presentant un infArctus du myocarDe avec ou sans onde Q (OPERA) study // Am Heart J. – 2009. – 157. – P. 680-687.

- Palmer B.R., Pilbrow A.P., Frampton C.M., Yandle T.G., Skelton L., Nicholls M.G., Richards A.M. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction // Eur Heart J. – 2008. – 29. – P. 2489-2496.
- Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van't Hof A., Widimsky P., Zahger D. Task Force on the Management of STsegmentElevation ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur Heart J. – 2012. – 33. – P. 2569-2619.
- Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., Bittman R., Hurley S., Kleiman J., Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // N Engl J Med. – 2003. – 348. – P. 1309-1321.
- Adamopoulos C., Ahmed A., Fay R., Angioi M., Filippatos G., Vincent J., Pitt B., Zannad F., Investigators E. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEsus trial // Eur J Heart Fail. – 2009. – 11. – P. 1099-1105.
- Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A., Tsutsui T., Ishii C., Ohno K., Fujii M., Taniguchi A., Hamatani T., Nozato Y., Kataoka K., Morigami N., Ohnishi M., Kinoshita M., Horie M. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction // Circulation. – 2003. – 107. – P. 2559-2565.
- Fraccarollo D., Galuppo P., Schraut S., Kneitz S., van Rooijen N., Ertl G., Bauersachs J. Immediate mineralocorticoid receptor blockade improves myocardial infarct healing by modulation of the inflammatory response // Hypertension. – 2008. – 51. – P. 905-914.
- Velazquez E.J., Pfeffer M.A., McMurray J.V., Maggioni A.P., Rouleau J.L., Van de Werf F., Kober L., White H.D., Swedberg K., Leimberger J.D., Gallo P., Sellers M.A., Edwards S., Henis M., Calif R.M. VALIANT Investigators. VALsartan In Acute myocardial infArctTion (VALIANT) trial: baseline characteristics in context // Eur J Heart Fail. – 2003. – 5 (4). – P. 537-544; doi: 10.1016/s1388-9842(03)00112-0. PMID: 12921816.

Повний список літератури, що включає 15 джерел, знаходиться в редакції

ЕПЛЕРЕНОН

ЗБЕРЕЖІТЬ КРИХКУ РІВНОВАГУ!

ПОКАЗАННЯ

- Доповнення до стандартного лікування у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда.
- Доповнення до стандартної оптимальної терапії у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю II класу (за класифікацією NYHA) та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤ 30 %).

Перед використанням уважно ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
Рєєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/14816/01/01 та №UA/14816/01/02 від 13.01.2016

 **КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**
Якість без компромісів!

Таблиця. Рекомендації для довгострокового менеджменту пацієнтів із ГКС		
Рекомендації	Клас	Рівень
Медикаментозне лікування		
Блокатори РАС		
Інгібітори АПФ рекомендовані пацієнтам із ГКС, симптомами СН, ФВ ЛШ ≤40%, ЦД, АГ та/або ХХН	I	A
АМР рекомендовані пацієнтам із ГКС, ФВ ЛШ ≤40% і СН або ЦД	I	A
Слід розглянути можливість рутинного застосування іАПФ в усіх пацієнтів із ГКС незалежно від ФВ ЛШ	IIa	A
Прихильність до лікування		
Застосування поліпілу доцільно розглядати як опцію для поліпшення прихильності пацієнтів до терапії та результатів вторинної профілактики після ГКС	IIa	B

Примітка: Адаптовано за ESC (2023)

СТРАТЕГІЯ ЗНИЖЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ
НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

РЕЄСТРАЦІЙНІ ПОСВІДЧЕННЯ МОЗ УКРАЇНИ: ЛІВОСТОР - №UA/6452/01/03 ТА №UA/6452/01/03 З 17.01.2017; МАГНІКОР - №UA/11211/01/01 ТА №UA/11211/01/02 З 09.04.2020



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Початок на попередній стор.

Таблиця. Діагностика й лікування ХКС

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Збір анамнезу, оцінка факторів ризику та ЕКГ у спокої в осіб із підозрою на ХКС		
В осіб із підозрою на ішемію міокарда, які повідомляють про симптоми, рекомендована детальна оцінка СС-факторів ризику, анамнезу та характеристик симптомів (зокрема початку, тривалості, типу, локалізації, тригерів, факторів, що їх послаблюють, часу доби)	I	C
Якщо клінічна картина або ЕКГ вказують на ГКС, а не ХКС, слід негайно направити пацієнта у відділення невідкладної допомоги та/або повторно виміряти тропонін крові, бажано із використанням високо- або ультрачутливих аналізаторів для виключення гострого ушкодження міокарда	I	B
У всіх осіб, які скаржаться на біль у грудях (якщо не виявлено очевидної несерцевої причини), доцільне проведення ЕКГ у спокої у 12 відведеннях, зокрема під час або одразу після епізоду, що вказує на ішемію міокарда	I	C
Використання відхилень сегмента ST під час надшлуночкових тахіаритмій, особливо повторних атріовентрикулярних тахікардій як достовірного доказу обструктивної ІХС, не рекомендоване	III	B
Базові біохімічні показники під час первинного діагностичного обстеження осіб із підозрою на ХКС		
Для стратифікації ризику, діагностики супутніх захворювань та призначення лікування всім пацієнтам необхідно провести аналіз крові на наступні показники:		
• ліпідний профіль, зокрема ХС ЛПНЩ	I	A
• загальний аналіз крові (зокрема рівень гемоглобіну)	I	B
• креатинін з оцінкою функції нирок	I	B
• глікемічний статус із визначенням HbA _{1c} та/або рівня глюкози у плазмі крові натще	I	B
У пацієнтів із підозрою на ХКС варто прийнятним один раз оцінити функцію щитоподібної залози	I	B
Оцінка, коригування та перекласифікація ймовірності обструктивної атеросклеротичної ІХС при первинному діагностичному веденні осіб із підозрою на ХКС		
Рекомендовано оцінити передтестову ймовірність обструктивної ІХС епікарда за допомогою моделі клінічної ймовірності, зваженої за факторами ризику	I	B
Необхідне використання додаткових клінічних даних (наприклад, дослідження периферичних артерій, ЕКГ і ЕхоКГ у спокої, наявність судинних кальцифікатів на медичних зображеннях, виконаних раніше) для коригування оцінки, отриманої за допомогою моделі клінічної ймовірності, що зважена за факторами ризику	I	C
Проведення трансторакального ультразвукового дослідження та МРТ серця у стані спокою під час первинної діагностики в осіб із підозрою на ХКС		
Трансторакальна ЕхоКГ у спокої рекомендована для:		
• вимірювання ФВ ЛШ, об'єму та діастолічної функції	I	B
• виявлення регіональних аномалій руху стінок	I	B
• виявлення некоронарних серцевих захворювань (наприклад, гіпертрофії, кардіоміопатії, клапанної хвороби, перикардіального випоту)	I	B
• оцінювання функції правого шлуночка та систолічного тиску в легеневій артерії	I	B
• уточнення стратифікації ризику та призначення лікування	I	B
Використання ЕКГ із фізичним навантаженням при первинній діагностиці в осіб із підозрою на ХКС		
ЕКГ із фізичним навантаженням рекомендовано окремим пацієнтам для оцінки толерантності до фізичного навантаження, симптомів, аритмій, АТ та ризику розвитку подій	I	C
ЕКГ із фізичним навантаженням не рекомендовано проводити з діагностичною метою пацієнтам із депресією сегмента ST $\geq 0,1$ мВ на ЕКГ у спокої, блокадою лівої ніжки пучка Гіса, а також пацієнтам, які отримують дигіталіс	III	C
В осіб із низькою або помірною (>5-50%) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС не слід виконувати ЕКГ із фізичним навантаженням для виключення ІХС, якщо доступні коронарна КТ-ангіографія або функціональна візуалізація	III	C
Амбулаторне моніторування ЕКГ при первинній діагностиці осіб із підозрою на ХКС		
Амбулаторне моніторування ЕКГ є доцільним в осіб із болем у грудній клітці та підозрою на аритмію	I	C
Неінвазивні анатомічні візуалізаційні тестування при первинній діагностиці осіб із підозрою на ХКС: КТ-коронарографія за наявності та підтримки місцевих фахівців		
В осіб із підозрою на ХКС та низькою або помірною (>5-50%) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС рекомендоване проведення КТ-коронарографії для діагностики обструктивної ІХС та оцінки ризику розвитку МАСЕ	I	A
КТ-коронарографію слід виконувати в осіб із низькою або помірною (>5-50%) передтестовою ймовірністю для уточнення діагнозу, якщо інший неінвазивний тест є недостатнім для його встановлення	I	B
Коронарна КТ-ангіографія не рекомендована пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м ²), декомпенсованою СН, значною кальцифікацією коронарних артерій, частим нерегулярним пульсом, тяжким ожирінням, нездатністю виконувати команди затримки дихання або будь-якими іншими станами, які роблять отримання якісних зображень малоімовірним	III	C
Неінвазивні тестування при первинній діагностиці осіб із підозрою на ХКС: стрес-ЕхоКГ за наявності та підтримки місцевих фахівців		
Особам із підозрою на ХКС та помірною або високою (>15-85%) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС стрес-ЕхоКГ рекомендована для діагностики ішемії міокарда та оцінки ризику розвитку МАСЕ	I	B
Під час стрес-ЕхоКГ, коли не візуалізуються два або більше суміжних сегментів міокарда, необхідне застосування комерційно доступних внутрішньовенних ультразвукових контрастних речовин (мікробульбашок) для підвищення точності діагностики	I	B
Під час стрес-ЕхоКГ рекомендована перфузія міокарда із використанням комерційно доступних внутрішньовенних ультразвукових контрастних речовин (мікробульбашок) для підвищення точності діагностики та стратифікації ризику незалежно від руху стінок	I	B
Неінвазивні функціональні тестування для візуалізації міокарда при первинній діагностиці осіб із підозрою на ХКС: ОФЕКТ/ПЕТ у спокої та із навантаженням, МРТ серця за наявності та підтримки місцевих фахівців		
Особам із підозрою на ХКС та помірною або високою (>15-85%) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС рекомендоване проведення стрес-ОФЕКТ або ПЕТ із перфузією міокарда для:		
• діагностики й кількісної оцінки ішемії міокарда та/або рубця	I	B
• оцінки ризику розвитку МАСЕ	I	B
• кількісної оцінки міокардального кровотоку (ПЕТ)	I	B
У пацієнтів, відібраних для проведення ПЕТ або ОФЕКТ із перфузією міокарда, доцільне вимірювання кальцію у коронарних артеріях за даними КТ грудної клітки без підсилення для поліпшення виявлення як неабструктивної, так і абструктивної ІХС	I	B
В осіб із підозрою на ХКС і помірною або високою (>15-85%) передтестовою ймовірністю обструктивної ІХС рекомендоване проведення МРТ серця із перфузією для діагностики та кількісної оцінки ішемії міокарда та/або рубця, а також для оцінки ризику розвитку МАСЕ	I	B
Проведення ІКГ в осіб із підозрою на обструктивну ІХС		
Коли показана ІКГ, рекомендований доступ через променеву артерію	I	A
Якщо показана ІКГ, необхідно мати в доступі вимірювання коронарного тиску і використовувати його для оцінки функціональної тяжкості помірних стенозів основного стовбура перед реваскуляризацією	I	A
ІКГ рекомендована для діагностики ІХС в осіб із дуже високою (>85%) клінічною ймовірністю захворювання, виразними симптомами, стійкими до GDMT, стенокардією за низького рівня фізичного навантаження та/або високим ризиком розвитку СС-подій	I	C
В осіб із симптомами de novo, які з високою ймовірністю вказують на обструктивну ІХС та виникають при низькому рівні фізичного навантаження, під час прийняття рішення щодо реваскуляризації насамперед рекомендовано провести ІКА як першого діагностичного тесту після клінічної оцінки кардіолога	I	C
Функціональна оцінка виразності стенозу епікардіальної артерії під час ІКГ для прийняття рішення про реваскуляризацію		
Під час ІКГ рекомендоване проведення селективної оцінки функціональної тяжкості стенозів проміжного діаметра для прийняття рішення про реваскуляризацію із використанням таких інструментів, як:		
• FFR/iFR (значущість $\leq 0,8$ або $\leq 0,89$ відповідно)	I	A
• QFR (значущість $\leq 0,8$)	I	B
Систематична та рутинна оцінка коронарного тиску в усіх коронарних судинах за допомогою введення в судину провідника із датчиком тиску не рекомендована	III	A
Вибір початкових діагностичних тестів в осіб із підозрою на ХКС		
Рекомендовано обирати початковий неінвазивний діагностичний тест на основі передтестової ймовірності обструктивної ІХС, інших характеристик пацієнта, що впливають на виконання неінвазивних тестів, а також на основі місцевого досвіду та доступності тесту	I	C
У симптоматичних пацієнтів, у яких дотестова ймовірність обструктивної ІХС за клінічною оцінкою становить >5%, початковим діагностичним тестом має бути КТ-коронарографія або неінвазивна функціональна візуалізація ішемії міокарда	I	B
Для виключення обструктивної ІХС в осіб із низькою або помірною (>5-50%) передтестовою ймовірністю рекомендоване проведення КТ-коронарографії	I	B
КТ-коронарографія доцільна в осіб із низькою або помірною (>5-50%) передтестовою ймовірністю, якщо функціональна візуалізація ішемії міокарда є недостатньою для встановлення діагнозу	I	B
Функціональна візуалізація при ішемії міокарда рекомендована, якщо КТ-коронарографія виявила ІХС із невизначеною функціональною значущістю або є недостатньою для встановлення діагнозу	I	B
Інвазивна коронарна ангіографія із можливістю проведення інвазивних функціональних досліджень необхідна для підтвердження чи виключення діагнозу обструктивної ІХС або ANOKA/INOKA в осіб із невизначеним діагнозом при неінвазивному дослідженні	I	B
Визначення високого ризику несприятливих подій		
Рекомендовано початкову стратифікацію ризику небажаних явищ на основі базової клінічної оцінки (як-то вік, ЕКГ, ангіальний поріг, ЦД, хронічна хвороба нирок, ФВ ЛШ)	I	B
Для виявлення осіб з високим ризиком побічних реакцій слід використовувати один або декілька із наведених нижче результатів тестів:		
• ЕКГ із фізичним навантаженням: тредміл-індекс Дюка менш ніж -10	I	B
• ОФЕКТ із навантаженням або ПЕТ із перфузією: зона ішемії $\geq 10\%$ міокарда ЛШ	I	B
• стрес-ЕхоКГ: ≥ 3 із 16 сегментів зі стрес-індукованою гіпокінезією або акінезією	I	B
• стрес-МРТ серця: ≥ 2 із 16 сегментів зі стресовими дефектами перфузії або ≥ 3 дисфункціональних сегментів, індукованих добутаміном	I	B
• КТ-коронарографія: захворювання лівої магістралі зі стенозом $\geq 50\%$, трисудинне ураження зі стенозом $\geq 70\%$ або двосудинне ураження зі стенозом $\geq 70\%$, включно із проксимальним відділом LAD, або одностудинне ураження проксимального відділу LAD зі стенозом $\geq 70\%$ і FFR-CT $\leq 0,8$	I	B
В осіб із високим ризиком розвитку несприятливих подій (незалежно від симптомів) рекомендоване проведення ІКГ, доповненої інвазивними функціональними дослідженнями (FFR/iFR), коли це доречно, із метою уточненої стратифікації ризику та поліпшення симптомів і СС-результатів за допомогою реваскуляризації	I	A

Зниження СС-ризiku, корекція способу життя та фізичні втручання у пацієнтів зі встановленим діагнозом ХКС		
Рекомендоване інформоване обговорення СС-ризiku та переваг лікування з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта	I	C
Доцільні мультидисциплінарні поведінкові підходи, що допомагають хворим досягти здорового способу життя, на додаток до відповідного фармакологічного лікування	I	A
Слід застосовувати мультидисциплінарну програму на основі фізичних вправ для поліпшення профілю СС-ризiku та зниження СС-смертності	I	A
Рекомендовано аеробну фізичну активність щонайменше 150-300 хв на тиждень помірної інтенсивності або 75-150 хв на тиждень високої інтенсивності та зменшення часу, проведеного в положенні сидіючи	I	B
Призначення антиангінальних препаратів у пацієнтів із ХКС		
Рекомендовано підбирати антиангінальні препарати з урахуванням особливостей пацієнта, супутніх захворювань, інших призначених ліків, переносимості терапії та основної патофізіології стенокардії, а також місцевої доступності й вартості медикаментів	I	C
Нітрати короткої дії слід використовувати для негайного полегшення стенокардії	I	B
Початкове лікування β-блокаторами та/або БКК для контролю частоти серцевих скорочень і симптомів рекомендоване більшості хворих на ХКС	I	B
Івабрадин не рекомендований як засіб додаткової терапії у пацієнтів із ХКС, ФВ ЛШ >40% та без клінічної картини СН	III	B
Комбінація івабрадину із недигідропіридиноними БКК або іншими сильними інгібіторами СYP3A4 не рекомендована	III	B
Нітрати не варто застосовувати пацієнтам із гіпертрофічною кардіоміопатією або одночасно з інгібіторами фосфодієстерази	III	B
Антиромботична терапія у пацієнтів із ХКС		
Пацієнтам із ХКС та раніше перенесеним ІМ або віддаленим ЧКВ рекомендовано приймати АСК у дозі 75-100 мг/добу впродовж життя після початкового періоду ПАТТ	I	A
Хворим на ХКС із перенесеним ІМ або віддаленим ЧКВ доцільно призначити клопидогрель у дозі 75 мг/добу як безпечну та ефективну альтернативу монотерапії АСК	I	A
Після АКШ рекомендовано приймати АСК по 75-100 мг/добу протягом життя	I	A
Пацієнтам без перенесеного ІМ або ревазуляризації, але з ознаками виразної обструктивної ІХС необхідно застосовувати АСК у дозі 75-100 мг/добу впродовж життя	I	B
Особам із ХКС без показань до пероральної антикоагуляції рекомендована ПАТТ, що складається з 75-100 мг/добу АСК та 75 мг/добу клопидогрелю протягом 6 місяців, як стандартна антиромботична стратегія після ЧКВ-стентування	I	A
У пацієнтів із високим ризиком кровотечі, але без високого ішемічного ризику слід відмінити ПАТТ через 1-3 місяці після ЧКВ і продовжити терапію одним антиагрегантом	I	A
У хворих на ХКС із довготривалими показаннями до застосування ОАК рекомендоване використання терапевтичної дози тільки АВК або, бажано, тільки ОАК прямо дії (за відсутності протипоказань) протягом життя	I	B
Пацієнтам із показаннями до лікування ОАК, яким проводять ЧКВ, варто призначити АСК у початковій низькій дозі один раз на день (навантажувальній, якщо вони не приймають підтримувальну дозу) на додаток до ОАК і клопидогрелю	I	C
Особам із ХКС, яким можуть бути призначені ОАК, рекомендовано надати перевагу ОАК прямо дії (за відсутності протипоказань) перед АВК	I	A
Після неускладненого ЧКВ у пацієнтів із ХКС і супутніми показаннями до ОАК рекомендовано: • раннє припинення приймання АСК (≤1 тижня) • подальше продовження приймання ОАК та клопидогрелю: до 6 місяців у хворих без високого ішемічного ризику або до 12 місяців в осіб із високим ішемічним ризиком • подальше застосування тільки ОАК	I	A
Використання тікагрелору або прасугрелу загалом не рекомендоване у складі потрійної антиромботичної терапії з АСК та ОАК	III	C
Доцільно приймати АСК після операції, щойно зникне занекоєння стосовно кровотечі	I	B
Інгібітор протонної помпи рекомендований пацієнтам із підвищеним ризиком шлунково-кишкової кровотечі на час проведення комбінованої антиромботичної терапії (антиромботитарні засоби та/або ОАК)	I	A
Гіполіпідемічна терапія у пацієнтів із ХКС		
Гіполіпідемічне лікування рекомендоване з метою зниження рівня ХС ЛПНЩ до <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) та на ≥50% порівняно із початковим рівнем	I	A
Застосування високоінтенсивної статину в найвищій переносимій дозі для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ є доцільним для всіх пацієнтів із ХКС	I	A
Якщо хворому не вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ при застосуванні максимальної переносимої дози статину, слід призначити комбінацію статину з езетимібом	I	B
Пацієнтам із непереносимістю статинів, які не досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ на комбінації статину з езетимібом, рекомендоване поєднання з бемпедоевою кислотою	I	B
Для осіб, які не досягають цільового рівня при застосуванні максимальної переносимої дози статину та езетимібу, слід застосовувати комбінацію з іPCSK9	I	A
Застосування іНЗКТГ-2 та/або арГПП-1 у пацієнтів із ХКС та ЦД 2-го типу		
Пацієнтам із ЦД 2-го типу та ХКС рекомендовані іНЗКТГ-2 із доведеним позитивним впливом на СС-систему для зниження ризику СС-подій, незалежно від вихідного або цільового рівня глікованого гемоглобіну в крові та супутнього приймання цукрознижувальних препаратів	I	A
Хворим на ЦД 2-го типу та ХКС слід призначити арГПП-1 із доведеним позитивним впливом на СС-систему для зменшення ймовірності СС-подій, незалежно від вихідного або цільового рівня глікованого гемоглобіну та супутнього застосування цукрознижувальних засобів	I	A
Застосування іАПФ у хворих на ХКС		
Пацієнтам із ХКС рекомендовані іАПФ (або БРА) за наявності певних супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, ЦД або СН	I	A
Ревазуляризація у пацієнтів із ХКС		
Пацієнти, яким запланована чресшкірна або хірургічна ревазуляризація, мають отримувати повну інформацію про переваги, ризики, терапевтичні наслідки та альтернативи ревазуляризації у межах спільного прийняття клінічних рішень	I	C
У складних клінічних випадках для визначення оптимальної стратегії лікування, зокрема, коли АКШ і ЧКВ мають однаковий рівень рекомендацій, слід обговорювати випадок кардіологічної командою, до складу якої входять представники інтервенційної кардіології, кардіохірургії, неінтервенційної кардіології та інших спеціальностей за потреби, для поліпшення результатів та якості життя пацієнта	I	C
Рішення щодо лікування, прийняте кардіологічною командою, рекомендовано повідомляти пацієнту дуже виважено і зрозумілою для нього мовою	I	C
Рекомендовано, щоб рішення про ревазуляризацію та її модальність було орієнтоване на пацієнта, враховувало його вподобання, медичну грамотність, культурні обставини та соціальну підтримку	I	C
Кардіологічна команда (на місці або в партнерському закладі) має розробляти інституційні протоколи для впровадження відповідної стратегії ревазуляризації згідно з чинними настановами	I	C
У пацієнтів із ХКС, ФВ ЛШ >35% та функціонально значущим стенозом стовбура лівої коронарної артерії на додаток до GDMT слід проводити ревазуляризацію міокарда для покращення виживання	I	A
В осіб із ХКС, ФВ ЛШ >35% і функціонально значущим трисудинним захворюванням на додаток до GDMT рекомендована ревазуляризація міокарда для поліпшення довгострокового виживання, зниження СС-смертності та ризику спонтанного ІМ	I	A
У пацієнтів із ХКС, ФВ ЛШ >35% та функціонально значущим одно- або двосудинним ураженням проксимальної частини LAD додатково до GDMT рекомендована ревазуляризація міокарда для зниження довгострокової СС-смертності та ризику спонтанного ІМ	I	B
У хворих на ХКС із ФВ ЛШ ≤35% кардіологічна команда має зробити вибір між проведенням ревазуляризації та медикаментозною терапією після ретельної оцінки коронарної анатомії, кореляції між ІХС та дисфункцією ЛШ, супутніх захворювань, очікуваної тривалості життя, індивідуального співвідношення користь/ризик і перспектив пацієнта	I	C
У пацієнтів із багатосудинною ІХС та ФВ ЛШ ≤35%, які підлягають хірургічному лікуванню, для поліпшення довгострокового виживання рекомендовано надати перевагу ревазуляризації міокарда за допомогою АКШ над фармакотерапією	I	B
Особам із ХКС, персистувальною стенокардією або її еквівалентом та функціонально значущою обструктивною ІХС, незважаючи на GDMT, рекомендована ревазуляризація міокарда з метою зменшення симптомів	I	A
У пацієнтів зі складною ІХС, щодо яких розглядається питання про ревазуляризацію, необхідно провести оцінку процедурних ризиків та післяпроцедурних результатів для прийняття спільного клінічного рішення	I	C
Для оцінки госпітальної захворюваності та 30-денної смертності після АКШ рекомендований розрахунок балів за шкалою Товариства торакальної хірургії	I	B
У пацієнтів із багатосудинною обструктивною ІХС доцільно виконати розрахунок балів за шкалою SYNTAX для оцінки анатомічної складності захворювання	I	B
При виконанні ЧКВ на анатомічно складних ураженнях, зокрема стовбури лівої коронарної артерії, істинних бифуркаціях та протяжних ураженнях, рекомендоване використання інтракоронарних методів візуалізації IVUS або OCT	I	A
Вимірювання FFR/iFR, QFR чи внутрішньокоронарного тиску рекомендоване для вибору ділянки ураження при втручанні у пацієнтів із багатосудинним захворюванням	I	A
Лікарі мають обирати найбільш оптимальний метод ревазуляризації на основі профілю й уподобань пацієнта, коронарної анатомії, процедурних факторів, ФВ ЛШ та очікуваного результату	I	C
Вибір способу ревазуляризації у пацієнтів із ХКС		
Захворювання лівої коронарної артерії		
У пацієнтів із ХКС низького хірургічного ризику зі значним стенозом лівої коронарної артерії: • варто надати перевагу АКШ перед медикаментозною терапією для покращення виживаності • АКШ рекомендоване як загальний метод ревазуляризації на відміну від ЧКВ, з огляду на нижчий ризик спонтанного ІМ та повторної ревазуляризації	I	A
В осіб із ХКС та значним стенозом лівої коронарної артерії низької складності (бал за шкалою SYNTAX ≤22), в яких ЧКВ може забезпечити повноту ревазуляризації, еквівалентну АКШ, ЧКВ є альтернативою АКШ, враховуючи меншу інвазивність процедури та не гіршу виживаність	I	A
Ліва коронарна артерія із багатосудинним ураженням		
У пацієнтів із ХКС, низьким хірургічним ризиком і відповідною анатомією для поліпшення виживаності рекомендовано АКШ, а не лише фармакотерапію	I	A
Багатосудинне захворювання і ЦД		
Хворим на ХКС зі значним багатосудинним ураженням і ЦД при недостатній відповіді на GDMT рекомендовано надавати перевагу АКШ над медикаментозною терапією і ЧКВ для зменшення проявів захворювання та поліпшення результатів	I	A
Трисудинні ураження без ЦД		
У пацієнтів із ХКС, виразним трисудинним ураженням, збереженою ФВ ЛШ та без ЦД за недостатньої відповіді на GDMT рекомендоване проведення АКШ замість медикаментозної терапії для зменшення проявів захворювання, поліпшення виживання та інших результатів	I	A
В осіб із ХКС зі збереженою ФВ ЛШ, значним трисудинним ураженням від низької до середньої складності та без ЦД за недостатньої відповіді на GDMT, у котрих ЧКВ може забезпечити таку ж повноту ревазуляризації, як і АКШ, ЧКВ має переваги з огляду на меншу інвазивність і загалом не гіршу виживаність	I	A

Монотерапія клопідогрелем. Відносні ефективність і безпеку клопідогрелю порівняно з АСК для вторинної профілактики у пацієнтів із ХКС оцінювали у численних рандомізованих випробуваннях, які в сукупності охопили понад 29 тис. пацієнто-років. Дослідження CAPRIE продемонструвало невелику перевагу в запобіганні ішемічним подіям (зниження відносного ризику [ВР] на 8,7%) при застосуванні 75 мг/добу клопідогрелю порівняно із 325 мг/добу АСК. У нещодавньому відкритому випробуванні HOST-EXAM клопідогрель порівняно з АСК знизив комбінований показник смерті від усіх причин, нефатального ІМ, повторної госпіталізації з приводу ГКС, інсульту та кровотеч за шкалою BARC (≥ 3 балів) із 7,7 до 5,7% після двох років спостереження.

Був проведений метааналіз даних 24 325 пацієнтів, які нещодавно перенесли ГКС і АКШ або мали ХКС та протягом 6-36 місяців отримували монотерапію АСК чи інгібітором рецепторів P2Y₁₂ (як-то клопідогрель і тікагрелор). За результатами, інгібітор рецепторів P2Y₁₂ порівняно з АСК (100 або 325 мг/добу) знижував комбінований результат, пов'язаний із ризиком ішемічних подій – СС-смерті, ІМ та інсульту, переважно за рахунок ІМ. Ризик великих кровотеч був подібним, тоді як шлунково-кишкової кровотечі та геморагічний інсульт виникали рідше при застосуванні інгібітора рецепторів P2Y₁₂. Ці дані підтримують монотерапію клопідогрелем як ефективну та безпечну альтернативу АСК для довготривалої вторинної профілактики у пацієнтів із ХКС.

Монотерапія тікагрелором. У РКД GLOBAL LEADERS за участю 15 968 пацієнтів (53% із початковим ХКС) не було продемонстровано переваг монотерапії тікагрелором порівняно зі стандартним лікуванням щодо виживання або ризику розвитку нового ІМ із зубцем Q. Зокрема, переваги щодо ризику ішемічних подій та різниці між двома стратегіями стосовно великих кровотеч були відсутні. Аналіз *post hoc*, проведений для 11 121 осіб із ХКС без подій протягом одного року, показав зменшення ймовірності ішемічних подій, але зростання ризику великих кровотеч при монотерапії тікагрелором порівняно з АСК протягом 1-2 років після ЧКВ.

Дослідження TWILIGHT за участю 7119 хворих, яким виконували ЧКВ високого ризику, показало, що монотерапія тікагрелором після ЧКВ по 90 мг двічі на день на відміну від ПАТТ із тікагрелором протягом додаткових 12 місяців достовірно знижувала ризик клінічно значущих кровотеч без достовірного збільшення комбінованого показника будь-якої смерті, ІМ або інсульту (3,9% в обох групах).

Дані щодо монотерапії прасугрелем у пацієнтів із ХКС обмежені відкритим дослідженням із періодом спостереження три місяці.

Отже, для довготривалої вторинної профілактики в осіб із ХКС без показань до використання пероральних антикоагулянтів рекомендовано монотерапію АСК або, як альтернативу, клопідогрелем. В окремих пацієнтів із високим ішемічним ризиком без значної ймовірності кровотечі можна розглянути монотерапію тікагрелором із нижчим рівнем доказовості, ніж для АСК або клопідогрелю.

ПАТТ після ЧКВ. Після ЧКВ із приводу ХКС рекомендовано призначити ПАТТ, що включає АСК та клопідогрель, для зниження ризику тромбозу стента та ІМ порівняно із монотерапією АСК. За деякими винятками, немає підстав для заміни клопідогрелю на тікагрелор. Пацієнтам із ХКС, яким проводять ЧКВ, варто застосувати ПАТТ стандартної тривалості впродовж шести місяців. Однак сукупність доказів свідчить, що коротша тривалість ПАТТ (1-3 місяці) після ЧКВ може бути корисна хворим на ХКС, які не мають високого ішемічного ризику або перебувають у групі ризику щодо кровотеч.

У РКД MASTER-DAPT 4579 пацієнтів із ЧКВ (~50% мали ХКС) із високим ризиком кровотеч після одного місяця ПАТТ були рандомізовані на дві групи: в одній учасники негайно припинили ПАТТ, а в іншій продовжили отримувати терапію ще принаймні два місяці. Спостереження протягом 335 днів показали, що припинення лікування не спричинило підвищення частоти ішемічних подій порівняно зі стандартною тривалістю ПАТТ, але ризик великих та клінічно значущих малих

кровотеч знизився. Метааналіз, що включав 11 РКД та 9006 пацієнтів (42% із ХКС) із високим ризиком кровотеч за шкалою PRECISE-DAPT (>25 балів) або критеріями ARC-HBR, показав, що через 12 місяців спостереження скорочення ПАТТ до 1-3 місяців знижувало ризик великих кровотеч та ішемічних подій, а також СС-смертність порівняно зі стандартною ПАТТ, незалежно від наявності ГКС або ХКС.

Отже, пацієнтам із ХКС та високим ризиком кровотеч рекомендовано припинити ПАТТ через 1-3 місяці після ЧКВ, тоді як в інших хворих тривалість ПАТТ може бути зменшена лише за відсутності високого ішемічного ризику.

Посилена антитромботична терапія. У пацієнтів із високим ішемічним ризиком без значної ймовірності кровотеч є три варіанти інтенсифікації антитромботичної терапії для запобігання ішемічним подіям, хоча й зі збільшенням ймовірності кровотечі:

- продовжувати ПАТТ, що складається з АСК та клопідогрелю або АСК та прасугрелю після ЧКВ (РКД DAPT);
- у пацієнтів після ІМ додати тікагрелор до АСК (РКД PEGASUS-TIMI);
- додати ривароксабан у дуже низькій дозі до АСК в осіб із ХКС (РКД COMPASS).

Дослідження COMPASS продемонструвало, що комбінація АСК із ривароксабаном (2,5 мг двічі на день), але не монотерапія ривароксабаном (5,0 мг два рази на добу), зменшувала кількість ішемічних подій, але збільшувала кількість великих кровотеч за класифікацією ISTH порівняно із монотерапією АСК у пацієнтів зі стабільною атеросклеротичною хворобою. Не було суттєвої різниці щодо внутрішньочерепних або фатальних кровотеч між двома групами лікування, а рівень смертності виявився нижчим у групі АСК + ривароксабан. Підгрупи пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), хворобою периферичних артерій, легкою формою хронічної патології нирок та активним курінням отримали більшу користь від застосування комбінації АСК із ривароксабаном. В осіб, які отримують тривалу посилену антитромботичну терапію, необхідно регулярно проводити повторну оцінку ризику кровотеч та ішемії.

Антикоагулянтна терапія. За історичними рандомізованими даними, отриманими від пацієнтів із нещодавнім ІМ, яким не проводили ЧКВ, монотерапія оральним антикоагулянтом (ОАК) – антагоністом вітаміну К (АВК), спрямована на досягнення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) близько 3,0-4,0, була щонайменше такою ж ефективною, як і АСК у низьких дозах, у запобіганні розвитку серйозних несприятливих СС-подій (МАСЕ), але зі значним збільшенням великих кровотеч. З огляду на застарілі високі цільові показники МНВ та громіздке лікування, АВК не набули поширення для вторинної профілактики у пацієнтів із ХКС.

Успішне впровадження прямих пероральних антикоагулянтів (ПОАК) для профілактики інсульту при фібриляції передсердь (ФП) та профілактики й лікування венозної тромбоемболії відновило інтерес до ОАК у хворих на ІХС. Однак у дослідженні COMPASS у пацієнтів із ХКС та/або хворобою периферичних артерій із високим ішемічним ризиком монотерапія ривароксабаном у дозі 5 мг двічі на день не мала суттєвих переваг щодо ішемії порівняно з монотерапією АСК, при цьому спостерігалася значно вища частота великих, але нефатальних кровотеч.

Таким чином, у пацієнтів із ХКС без супутніх довготривалих показань до монотерапії ОАК лікування як АВК, так і ривароксабаном (єдиним ПОАК, який наразі випробуваний у цьому контексті) не рекомендоване. Застосування ПОАК можна розглядати, якщо пацієнт не переносить антитромботичні препарати та має невисокий ризик кровотечі, або в осіб із ХКС та супутніми тривалими показаннями для пероральної антикоагулянтної терапії.

Доцільно зауважити, що приблизно кожен п'ятий пацієнт із ФП потребує проведення ЧКВ і теоретично має показання до використання ОАК для профілактики інсульту (при цьому ПОАК демонструє перевагу над АВК) та ПАТТ для профілактики тромбозу стента й ІМ, що зумовлює призначення потрійної антитромботичної терапії. Втім, комбіноване

лікування ОАК і ПАТТ призводить до підвищеного ризику кровотеч, що асоційоване із більш ранньою смертністю.

У цьому контексті результати п'яти РКД показали, що подвійна антитромботична терапія порівняно із потрійною зменшує великі або клінічно значущі незначні кровотечі без суттєвого зростання ризику ішемічних подій, що дозволяє рекомендувати застосування подвійного лікування (ПОАК + інгібітор рецепторів P2Y₁₂, переважно клопідогрель) після 1-4-тижневого періоду потрійної антитромботичної терапії у пацієнтів із ХКС і ФП, яким виконується ЧКВ.

Подвійна терапія ПОАК і клопідогрелем протягом 12 місяців має бути стандартною стратегією для пацієнтів із ХКС та ФП, яким проводять ЧКВ, із додатковим призначенням АСК лише протягом обмеженого початкового періоду (максимум 30 днів) у пацієнтів із високим ішемічним ризиком. В осіб із найвищим ризиком кровотечі можна розглянути можливість відміни клопідогрелю через шість (або навіть три) місяців після ЧКВ і продовження приймання тільки ОАК, якщо ризик ішемії не є високим. Тікагрелор або прасугрел зазвичай не слід застосовувати у складі потрійної антитромботичної терапії, тоді як тікагрелор і, можливо, прасугрел (хоча конкретні дані відсутні) доцільно розглядати як частину подвійного лікування, коли існує дуже високий ризик тромбозу стента і низька ймовірність кровотечі.

Після 6-12-місячного періоду подвійної терапії у більшості хворих на ХКС та ЧКВ із приводу ФП перевагу надають застосуванню лише ОАК. У відкритому РКД, проведеному за участю 2236 пацієнтів із ФП, які перенесли ЧКВ (71%) або АКШ (11%) >1 року тому або мали діагностовану ІХС, що не потребувала ревазуляризації, порівнювали монотерапію ривароксабаном (15 або 10 мг/добу залежно від кліренсу креатиніну) із комбінацією ривароксабан + антитромбоцитарний засіб (переважно АСК). При середньому періоді спостереження 23 місяці частота виникнення великих кровотеч із тромбозом і смерті від усіх причин була значно нижчою за монотерапію ривароксабаном, тоді як частота МАСЕ достовірно не відрізнялася в обох групах.

Чи є вищезазначені міркування актуальними, коли показанням для призначення ОАК є інші причини, окрім ФП, наприклад, механічні клапани серця або венозна тромбоемболія, поки залишається під питанням. За відсутності даних щодо ефективності 10 мг/добу ривароксабану та 2,5 мг двічі на добу апіксабану для профілактики МАСЕ, які слід застосовувати для тривалої терапії після перших шести місяців приймання антикоагулянтів у пацієнтів із венозною тромбоемболією, рекомендовано поновити приймання цих антикоагулянтів у повних дозах у разі супутнього ХКС.

АКШ та антитромботична терапія. Застосування АСК у низьких дозах рекомендоване пацієнтам, яким проводиться АКШ, упродовж життя. Приймання АСК слід продовжувати до моменту АКШ і відновити, шойно зникне занепокоєння стосовно кровотечі, можливо, протягом 24 год після АКШ. Загалом інші антитромботичні ліки слід відмінити відповідно до тривалості їх дії (прасугрел – за ≥ 7 днів до АКШ, клопідогрель – за ≥ 5 днів, тікагрелор – за ≥ 3 дні, ривароксабан, апіксабан, едоксабан і дабігатран – за 1-2 дні, залежно від препарату та функції нирок).

Існують докази, що ПАТТ з інгібітором рецепторів P2Y₁₂ порівняно із монотерапією АСК забезпечує вищі показники приживання трансплантата після АКШ. Метааналіз чотирьох РКД за участю 1316 пацієнтів (із 3079 трансплантатами), за якими спостерігали протягом 3-12 місяців після АКШ, показав краще приживання венозних трансплантатів при застосуванні ПАТТ на основі тікагрелору порівняно з монотерапією АСК, але із підвищеною частотою кровотеч 2-5 за шкалою BARC. Також були відсутні достовірні відмінності щодо СС-летальності, комбінації СС-смерті, ІМ та інсульту або комбінації смерті від усіх причин, ІМ, інсульту й ревазуляризації. Таким чином, у пацієнтів, яким виконується АКШ із приводу ХКС, ПАТТ не є рутинним призначенням, однак її можна розглядати

в окремих випадках, коли наявний підвищений ризик оклюзії трансплантата і відсутня висока ймовірність кровотечі.

Транзиторна ФП, що виникла вперше, є поширеним явищем через 2-3 дні після АКШ і спостерігається приблизно у третині пацієнтів. ФП після АКШ асоційована із вищим ризиком інсульту, який, однак, нижчий, ніж при ФП, не пов'язаний із хірургічним втручанням. Вплив раннього початку приймання ОАК на результати лікування пацієнтів залишається нез'ясованим. При ухваленні рішення про застосування ОАК слід враховувати тромбоемболічний ризик та ймовірність кровотечі, час і тривалість післяопераційної ФП: більша тривалість і відстрочений початок ФП після АКШ асоційовані з вищими ризиками.

Інгібітори протонної помпи. Антитромботична терапія може спровокувати шлунково-кишкову кровотечу, особливо у пацієнтів із підвищеним ризиком, таких як особи похилого віку, ті, хто має в анамнезі шлунково-кишкову кровотечу або виразкову хворобу, зловживає алкоголем, хронічно приймає стероїди чи нестероїдні протизапальні препарати або отримує комбінацію антитромботичних ліків. У хворих, які отримують різні види антитромботичної терапії, інгібітори протонної помпи можуть бути ефективними для зниження ризику шлунково-кишкових кровотеч, зокрема за гастроуденальних уражень.

Загалом захист шлунка за допомогою інгібіторів протонної помпи рекомендований особам із підвищеною ймовірністю шлунково-кишкових кровотеч протягом усього курсу антитромботичної терапії. Оскільки інгібітори протонної помпи омепразол та езомепразол інгібують CYP2C19, при застосуванні з клопідогрелем вони зменшують експозицію до активного метаболіту клопідогрелю. Хоча їх використання в поєднанні з клопідогрелем не рекомендоване, однозначного впливу цих комбінацій на ризик ішемічних подій або тромбозу стента продемонстровано не було.

Слід зазначити, що інгібітори протонної помпи не підвищують ризику МАСЕ порівняно з плацебо у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).

Гіполіпідемічні препарати

Дані генетичних, епідеміологічних та клінічних досліджень дозволили встановити ключову причинно-наслідкову роль холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та інших апо-В-вмісних ліпопротеїнів у розвитку атеросклеротичних захворювань. У пацієнтів із підтвердженим атеросклеротичним ССЗ зниження рівня ХС ЛПНЩ зменшує ймовірність повторних серйозних СС-подій.

Оскільки пацієнти із ХКС належать до групи дуже високого СС-ризiku, метою лікування є зниження рівня ХС ЛПНЩ до $<1,4$ ммоль/л (<55 мг/дл) і досягнення зменшення принаймні на 50% від початкового рівня. Для пацієнтів, у яких протягом двох років сталася друга судинна подія на тлі приймання статину в максимально переносимій дозі, може бути розглянутий цільовий показник ХС ЛПНЩ $<1,0$ ммоль/л (<40 мг/дл).

На додаток до фізичних вправ, дієти і контролю маси тіла, які чинять сприятливий вплив на рівень ліпідів у крові й рекомендовані всім пацієнтам із ХКС, фармакологічне лікування інтенсивним статином у максимально переносимій дозі є терапією першої лінії для всіх пацієнтів із ХКС. У метааналізі за участю пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ та без нього було показано, що лікування статинами знижує ризик основних судинних подій на 22%, смертність від усіх причин на 10% і від ІХС на 20% на 1,0 ммоль/л досягнутого зниження рівнів ХС ЛПНЩ. Високоінтенсивне лікування статинами (≥ 40 мг/добу аторвастатину або ≥ 20 мг/добу розувастатину) знижує рівень ХС ЛПНЩ в середньому на 45-50%, хоча існує індивідуальна варіабельність. Статини не слід призначати при плануванні вагітності, під час вагітності та в період годування грудьми.

У багатьох осіб із ХКС застосування лише статинів недостатньо для досягнення рекомендованого цільового рівня ХС ЛПНЩ, отже, необхідна комбінована гіполіпідемічна терапія.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 21

У дослідженні за участю пацієнтів із нещодавно перенесеним ГКС комбінація статину з езетимібом приводила до додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ на 20-25% порівняно із монотерапією симвастатином. Це сприяло помірному зниженню частоти настання комбінованої кінцевої точки, що включала фатальні та нефатальні події (зниження ВР на 6,4% та абсолютного – на 2%).

Езетиміб слід застосовувати як препарат другої лінії, коли мети лікування не вдається досягти за допомогою максимально переносимої терапії статинами, або як лікарський засіб першої лінії у разі непереносимості статинів. Інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізину-кексинового типу 9 (алірокумаб або еволокумаб), що вводяться підшкірно щодня або чотири тижні, знижують рівень ХС ЛПНЩ на 60% при додаванні до терапії статинами, але висока вартість залишається обмеженням для їх ширшого впровадження.

Бемпедоева кислота – пероральний інгібітор синтезу ХС, який знижує рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 18% при монотерапії та на 38% у поєднанні з езетимібом. У нещодавньому дослідженні СС-наслідків за участю пацієнтів із непереносимістю статинів бемпедоева кислота значно знижувала ризик МАСЕ. Інклісран, інтерферуюча молекула рибонуклеїнової кислоти, вводиться підшкірно щодня 3-6 місяців і знижує рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 50% у комбінації зі статином або без нього.

Перед проведенням планового ЧКВ попереднє лікування високими дозами статинів у пацієнтів, які раніше їх не приймали, або навантаження високими дозами статинів у хворих, що вже отримують статини, знижує ризик перипроцедурних подій.

Інгібітори РААС / інгібітори ангіотензинових рецепторів і неприлізину

У пацієнтів із СН після ІМ та осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) інгібування РААС значно покращувало показники захворюваності та смертності. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) можуть знизити смертність, частоту ІМ, інсульту та СН серед хворих із дисфункцією ЛШ, попередніми судинними захворюваннями і ЦД високого ризику. Ці дані надають переконливі докази для призначення іАПФ, а у разі їх непереносимості – блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) для лікування пацієнтів із ХКС і супутньою АГ, ФВ ЛШ $\leq 40\%$, ЦД або ХХН, якщо відсутні протипоказання.

У дослідженнях, які включають пацієнтів із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ $> 40\%$, вплив іАПФ на зниження смертності від усіх причин, СС-смерті, нефатального ІМ, інсульту або СН у пацієнтів з атеросклерозом не є однорідним. Метааналіз, що включав 24 випробування і 61 961 учасника, показав, що у хворих на ХКС без СН інгібітори РААС знижували частоту СС-подій і смерті тільки порівняно із плацебо, але не з активним контролем лікуванням. З цієї причини терапія іАПФ у пацієнтів із ХКС без СН або високого СС-ризика зазвичай не рекомендована, за винятком випадків, коли вона необхідна для досягнення цільових показників АТ.

Однак нове обсерваційне дослідження показало, що терапія іАПФ/БРА пов'язана зі значним довгостроковим покращенням виживаності пацієнтів після ЧКВ із приводу ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI) / без елевації сегмента ST (NSTEMI). Це поліпшення виживаності спостерігається у хворих як зі збереженою, так і зі зниженою функцією ЛШ. Це свідчить на користь застосування цих препаратів у пацієнтів, які перенесли ЧКВ із приводу STEMI/NSTEMI, незалежно від вихідної функції ЛШ.

Інгібітор ангіотензинових рецепторів і неприлізину (ARNI) сакубітріл/валсартан пригнічує деградацію ендогенних натрійуретичних пептидів. У пацієнтів із ФВ ЛШ $\leq 35\%$ (ішемічної етіології у 60%) сакубітріл/валсартан знижує частоту госпіталізацій із приводу СН та СС-смерті порівняно з іАПФ. Окрім того, сакубітріл/валсартан може зменшувати ішемію міокарда через вплив на зниження напруги стінки ЛШ та покращення коронарного кровообігу. Ризик коронарних подій

при застосуванні цієї комбінації порівняно з іАПФ також суттєво знижувався.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) спершу призначали як цукрознижувальні препарати для пацієнтів із ЦД 2-го типу. Однак стали з'являтися переконливі докази, що ці препарати знижують ризик атеросклеротичних ССЗ і мають інші СС-переваги, які виходять за межі їх цукрознижувального потенціалу. Серед пацієнтів із ЦД застосування іНЗКТГ-2 було пов'язане зі зниженням СС-ризiku.

Користь іНЗКТГ-2 може корелювати більшою мірою із кардіоренальними гемодинамічними ефектами, ніж з атеросклерозом. СС-переваги арГПП-1 зумовлені зниженням ризику подій, пов'язаних з атеросклеротичними ССЗ. Загалом результати досліджень іНЗКТГ-2 та арГПП-1 підтримують їх рекомендацію як препаратів першої лінії для лікування всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу та атеросклеротичними ССЗ, включно із ХКС, незалежно від рішень щодо контролю рівня глікемії.

У пацієнтів із СНзФВ або СН зі збереженою ФВ (СНзФВ) дапагліфлозин та емплагліфлозин знижували ризик погіршення СН або СС-смерті за наявності або відсутності ЦД 2-го типу. Нещодавні результати вказують на переваги іНЗКТГ-2 щодо показників госпіталізації з приводу СН та СС-смерті в осіб із високим СС-ризиком, незалежно від наявності СН в анамнезі.

У дослідженні SELECT у 17 604 осіб із наявними ССЗ, надмірною вагою або ожирінням (індекс маси тіла ≥ 27 кг/м²) без ЦД 2-го типу оцінювали вплив щотижневого підшкірного введення арГПП-1 семаглутиду в дозі 2,4 мг на зниження ризику серйозних СС-подій. Пацієнти втратили у середньому 9,4% маси тіла за перші два роки лікування семаглутидом порівняно з 0,88% на тлі плацебо. Первинна СС-кінцева точка – комбінація смерті від СС-причин, нефатального ІМ або нефатального інсульту – значно знизилася (ВР 0,80).

Протизапальні засоби

У чотирьох великих дослідженнях порівнювали ефекти протизапальних препаратів із плацебо у пацієнтів з атеротромботичною формою ІХС. У випробуванні CANTOS три дози моноклонального антитіла канакінумаб порівнювали із плацебо у понад 10 тис. учасників із раніше перенесеним ІМ та рівнем С-реактивного білка у плазмі крові ≥ 2 мг/л. Найвища доза (300 мг щотижня) знижувала рівень інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка, а також комбіновану кінцеву точку, що складалася із СС-смерті, нефатального ІМ і нефатального інсульту впродовж середнього періоду 3,7 року (3,90 vs 4,50 подій на 100 людино-років). Інші дози не корелювали зі сприятливими результатами.

Метотрексат у низьких дозах (цільова доза – 15-20 мг/тиждень) не знижував комбінований показник, що включав настання СС-смерті, нефатального ІМ, нефатального інсульту або нестабільної стенокардії у 4786 пацієнтів із попереднім ІМ або багатосудинним коронарним атеросклерозом і додатково ЦД або метаболічним синдромом.

У дослідженні COLCOT колхідин у низьких дозах (0,5 мг/добу) порівнювали із плацебо у 4745 осіб із нещодавнім ІМ (<30 днів) незалежно від рівня С-реактивного білка. Протягом медіани часу 2,3 року комбінована кінцева точка, що складалася із СС-смерті, реанімаційної зупинки серця, нефатального ІМ, нефатального інсульту або спричиненої стенокардією нестабільної ревааскуляризації, мала місце у 5,5% при застосуванні колхідину порівняно із 7,1% на тлі плацебо (ВР 0,77).

У дослідженні LODOCO 25 500 пацієнтів з атеросклеротичною ІХС, які були стабільними протягом щонайменше шести місяців, рандомно розподілили на дві групи: перша приймала колхідин у низькій дозі (0,5 мг/добу), друга – плацебо протягом 2,4 року. Первинна кінцева точка (СС-смерть, спонтанний ІМ, ішемічний інсульт або ревааскуляризація, спричинена

ішемією) виникла у 6,8% при застосуванні колхідину порівняно із 9,6% на тлі плацебо (ВР 0,69). Ризик настання основної вторинної кінцевої точки (СС-смерть, нефатальний ІМ або нефатальний інсульт) було знижено на 28%.

У нещодавньому метааналізі, що включав понад 12 тис. пацієнтів з атеротромботичною ІХС, оцінювали ефекти лікування колхідином порівняно із плацебо. Значно нижчі ризики були виявлені щодо розвитку ІМ (ВР 0,76), інсульту (ВР 0,48) та нестабільної ревааскуляризації, зумовленої стенокардією (ВР 0,61), без суттєвої різниці щодо СС-смерті (ВР 0,73), смерті від усіх причин (ВР 1,01) або подій із боку шлунково-кишкового тракту.

Особливі групи пацієнтів

ІХС та СН

Близько половини випадків гострої та хронічної СН мають ішемічну етіологію. За останні десятиліття частка ішемічної СНзФВ зменшилася, тоді як ішемічної СНзФВ – збільшилася. Оцінка індукованої ішемії є важливою у пацієнтів із СН, враховуючи високу поширеність ІХС. Крім того, в осіб із СНзФВ може спостерігатися стенокардія, спричинена дисфункцією коронарних мікросудин.

У кількох РКД були отримані переконливі докази прогностичної користі фармакологічної терапії у пацієнтів із СНзФВ. У цих хворих, незалежно від етіології СН і супутніх патологій, включно з ІХС, для поліпшення результатів рекомендовані чотири класи препаратів: іАПФ або ARNI, β -блокатори, антагоністи мінерально-кортикоїдних рецепторів та іНЗКТГ-2.

У пацієнтів із СНзФВ, які не переносять іАПФ або ARNI, рекомендоване призначення БРА. Крім того, можна використовувати івабрадин як альтернативу β -блокаторам, якщо вони протипоказані або не переносяться, або як додаткову антиангінальну терапію у пацієнтів із синусовим ритмом і ЧСС > 70 уд./хв. Інші антиангінальні препарати (наприклад, амлодипін, фелодипін, нікорандил, триметазидин, ранолазин і нітрати) ефективні для поліпшення симптомів у хворих на СНзФВ. Дилтіазем і верапаміл збільшують кількість подій, пов'язаних із СН, і тому протипоказані пацієнтам із СНзФВ. В осіб із ФВ ЛШ $\leq 35\%$ ішемічної етіології для первинної профілактики рекомендоване застосування імплантованого кардіовертера-дефібрилятора. У пацієнтів із ФВ ЛШ $\leq 35\%$ і QRS > 130 мс необхідно розглянути можливість проведення серцевої ресинхронізувальної терапії.

У пацієнтів із СНзФВ, окрім діуретиків для лікування застійних явищ, тепер рекомендовані іНЗКТГ-2 для поліпшення результатів. Окрім того, β -блокатори, нітрати тривалої дії, БКК, івабрадин, ранолазин, триметазидин, нікорандил та їх комбінації слід розглядати у пацієнтів із СНзФВ та ІХС для полегшення стенокардії, але без передбачуваних переваг щодо СН та коронарних кінцевих точок. Ривароксабан у низьких дозах може бути розглянутий в осіб з ІХС, СН, ФВ ЛШ $> 40\%$ та синусовим ритмом за наявності високого ризику інсульту й низького ризику кровотеч.

ANOCA/INOCA

Значна частка пацієнтів, які проходять коронарну ангіографію із приводу стенокардії, не мають ANOCA. У цих хворих поширеність явної ішемії (INOCA) варіює, залежно від проведеного стрес-тесту, від 10 до 30%. Стенокардія/ішемія без обструкції коронарних артерій частіше зустрічається у жінок (50-70%), ніж у чоловіків (30-50%), яких скеровують на проведення інвазивної коронарографії.

Невідповідність між кровопостачанням і потребами міокарда в кисні, що призводить до ANOCA/INOCA, може бути спричинена дисфункцією коронарних мікросудин та/або спазмом епікардіальних коронарних артерій. Однак ці стани рідко діагностуються правильно, і тому таким пацієнтам не призначається індивідуальна терапія. Як наслідок, ці хворі продовжують відчувати рецидивну стенокардію і мають низьку якість життя, що призводить до повторних госпіталізацій, непотрібної повторної коронарографії та несприятливих СС-наслідків.

Лікування симптомів стенокардії у пацієнтів з ANOCA/INOCA є складним завданням, оскільки вони представляють собою гетерогенну групу, а РКД бракує. Невелике дослідження

показало, що стратифікований алгоритм антиангінальної терапії на основі коронарного функціонального тестування сприяв зменшенню симптомів стенокардії та поліпшенню якості життя порівняно із контрольною групою, яка отримувала стандартне лікування.

У пацієнтів зі стенокардією, пов'язаною із порушеннями в мікроциркуляторному руслі, зниженим резервом коронарного кровотоку та/або підвищеним індексом мікроциркуляторної резистентності (що може відображати ремоделювання артеріол) застосовують β -блокатори, БКК, ранолазин та іАПФ. У цих хворих антиішемічна терапія амлодипіном або ранолазином привела до значного збільшення часу виконання фізичних вправ. В осіб з епікардіальним спазмом або спазмом дрібних судин після проведення ацетилхолінового тесту БКК слід розглядати як терапію першої лінії. У пацієнтів із тяжкою формою вазоспастичної стенокардії може бути необхідним призначення БКК у незвично високих дозах (2x200 мг/добу дилтіазему або вище – до 960 мг/добу) або навіть комбінації негідропіридинових (як-то дилтіазем) із дигідропіридиновими (як-от амлодипін) БКК.

Слід зазначити, що у невеликому дослідженні з використанням перорального дилтіазему в дозі до 360 мг/добу або плацебо при дисфункції дрібних коронарних судин протягом шести тижнів не спостерігалось суттєвого зменшення симптомів або поліпшення якості життя, але терапія дилтіаземом зменшила поширеність епікардіального спазму. Нікорандил, комбінаторний вазодилатор, що діє через активацію нітратних і калієвих каналів, може бути ефективною альтернативою, хоча його застосування часто супроводжується побічними ефектами. Терапію першої лінії можна також комбінувати із ранолазином, антиангінальним засобом, який покращує розслаблення міоцитів шлуночків за рахунок зменшення перевантаження натрієм і кальцієм. Стимуляція спинного мозку є варіантом для пацієнтів, які залишаються рефрактерними після медикаментозної терапії.

Артеріальна гіпертензія

Зниження АТ асоційоване зі сприятливими СС-наслідками у пацієнтів незалежно від наявності ІХС. Відповідно до європейських рекомендацій (2024), у більшості осіб із ХКС цільовий рівень систолічного АТ на тлі лікування становить 120-129 мм рт. ст., за умови його задовільної переносимості. У випадках, коли систолічний АТ на початку терапії знаходиться на рівні або нижче цільового (120-129 мм рт. ст.), але діастолічний АТ не досягає цільового (≥ 80 мм рт. ст.), для зниження СС-ризiku можна розглянути інтенсифікацію гіпотензивного лікування для досягнення діастолічного АТ на рівні 70-79 мм рт. ст. Більш м'які цільові значення (наприклад, 140/90 мм рт. ст.) можуть бути розглянуті у пацієнтів старшого віку (≥ 85 років) або у тих, хто мав симптоматичну ортостатичну гіпотензію перед початком терапії. У пацієнтів з АГ, які перенесли ІМ, β -блокатори та блокатори РААС є препаратами першої лінії. В осіб із симптоматичною стенокардією можуть бути корисними β -блокатори та/або БКК.

Фібриляція передсердь

У пацієнтів з ІХС та ФП стратегії контролю ритму або ЧСС можуть допомогти знизити клінічні прояви, пов'язані з ішемією міокарда. Аміодарон або дронадарон є препаратами вибору для контролю ритму як альтернатива катетерній абляції у хворих на ІХС та ФП. Також може розглядатися соталол. Бета-блокатори, дилтіазем, верапаміл або дигоксин можуть використовуватися для контролю ЧСС залежно від ФВ ЛШ.

Після ЧКВ необхідна комбінована антикоагулянтна та антитромбоцитарна терапія. Хірургічна абляція ФП під час ізоляції коронарних вен є безпечною та ефективною для покращення віддалених результатів. Супутнє хірургічне закриття вухка лівого передсердя рекомендоване як доповнення до ОАК у пацієнтів із ФП, яким проводять кардіохірургічне втручання (наприклад, АКШ) для запобігання ішемічному інсульту та тромбоемболії.

Підготувала Тетяна Ткаченко

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

Біль у гомілковостопному суглобі: погляд ревматолога

Гомілковостопний суглоб є однією з найважливіших структур опорно-рухового апарату, що забезпечує стабільність і рух. Однак біль та набряк у цій ділянці можуть сигналізувати про значно серйозніші проблеми, ніж просто локальне ураження. Відомо, що біль у гомілковостопному суглобі – це своєрідна верхівка айсберга, що може приховувати системні захворювання, зокрема ревматологічної природи. У межах заходу «Академія сімейного лікаря», організованого MedExpert, д.мед.н., професорка, керівниця навчального центру Інституту ревматології (м. Київ) Єлизавета Давидівна Єгудіна представила підходи до діагностики, зокрема диференційної, болю та набряку гомілковостопного суглоба з акцентом на ревматологічні захворювання.

У повсякденній клінічній практиці ізольований набряк і біль у гомілковостопному суглобі часто асоційовані з травматичними ураженнями зв'язок, такими як розтягнення або розрив. Однак у разі відсутності чіткої травматичної історії або за умов рецидиву симптомів необхідно розширювати діагностичний пошук у напрямку системних захворювань. Зокрема, локальні симптоми можуть бути першим сигналом таких ревматологічних патологій, як периферичний спондилоартрит (СпА).

Спондилоартрит

СпА – це група запальних захворювань суглобів що характеризуються ураженням осового скелета (хребта та крижово-клубових з'єднань), периферичних суглобів та ентезитів (місць прикріплення сухожилля і зв'язок до кістки). На основі критеріїв класифікації, запропонованих Європейською групою із вивчення спондилоартропатії (ESSG), виділяють п'ять основних підтипів СпА (Zochling, 2005):

- анкілозний спондиліт;
- реактивний артрит;
- псоріатичний артрит;
- артрит, пов'язаний із запальним захворюванням кишечника (ЗЗК);
- недиференційований спондилоартрит.

Окрім того, згідно із класифікацією Міжнародного товариства оцінки спондилоартриту (ASAS), рекомендовано розділяти СпА відповідно до основних клінічних проявів на осові та периферичні СпА (Rudwaleit, 2009).

Основними клінічними проявами СпА є запальний біль, скутість і набряк суглобів та/або хребта. Ці симптоми є відображенням патогенетичних механізмів, характерних для всіх підтипів СпА, і слугують основою для ранньої діагностики захворювання (табл. 1).

Таблиця 1. Критерії ASAS для периферичного СпА	
Артрит, або ентезит, або дактиліт	
додатково ≥ 1 із наступного	додатково ≥ 2 із наступного
Псоріаз ЗЗК Попередня інфекція HLA-B27 Увеїт Сакроїліїт при візуалізації (MPT або рентгенографія)	Артрит Ентезит Дактіліт Запальний біль у спині в анамнезі Сімейна історія СпА

Примітка: MPT-магнітно-резонансна томографія.
Адаптовано за Rudwaleit et al. (2011)

Однак кожен підтип СпА має свої особливості прояву, перебігу та пов'язаних із ним захворювань. Ці відмінності дозволяють уточнити діагноз та обрати найбільш ефективну терапевтичну стратегію.

Псоріатичний артрит

Псоріатичний артрит (ПсА) – це гетерогенне хронічне запальне імуніопосередковане захворювання, асоційоване із псоріазом, що включає широкий спектр клінічних проявів, як-от синовіт, ентезит, дактиліт і спондиліт, а також позасуглобові ураження, зокрема шкіри й нігтів (Azuaga, 2023; Siegel, 2015). Псоріаз являє собою хронічне імуніопосередковане ураження шкіри, що проявляється еритематозними та лускатими бляшками. Не у всіх пацієнтів псоріаз обов'язково ускладнюється ПсА, але до 30% осіб із псоріазом можуть мати ПсА (Ritchlin, 2017; Alinaghi, 2019). Для стандартизації діагностики ПсА були розроблені сучасні критерії класифікації ПсА (CASPAR) (табл. 2).

Таблиця 2. Критерії класифікації CASPAR для ПсА		
Запальне захворювання суглобів та/або хребта, поєднане із ≥ 3 з наступного		
1. Псоріаз (одна із трьох ознак)	Активний псоріаз	Псоріатична хвороба шкіри або волосистої частини голови наявна сьогодні, підтверджена ревматологом або дерматологом
	Псоріаз в особистому анамнезі	Історія псоріазу, яка може бути підтверджена пацієнтом, сімейним лікарем, дерматологом, ревматологом
	Сімейна історія	Історія псоріазу в родичів першого або другого порядку за повідомленням пацієнта
2. Псоріатична дистрофія нігтів	Типова псоріатична дистрофія нігтів, що включає оніхолізіс, ямки та гіперкератоз, відзначені при поточному фізикальному обстеженні	
3. Негативний ревматоїдний фактор	Визначений будь-яким методом, краще ELISA	
4. Дактіліт (одна із двох ознак)	Поточний набряк усього пальця Дактіліт в анамнезі, задокументований ревматологом	
5. Рентгенологічні ознаки утворення нової кістки біля суглоба	Визначене окостеніння біля країв суглобів (але за винятком утворення остеофітів) на простих рентгенівських знімках рук або ніг	

Примітка: Адаптовано за Hassan et al. (2021)

ПсА та псоріаз визначаються багатьма вченими як різні фенотипи одного захворювання, що може ускладнювати для клініцистів розділення цих двох станів (Shergi, 2024). Окрім того, пацієнти із псоріазом та/або без супутнього ПсА можуть мати гіперурикемію як наслідок посиленого метаболізму пуринів під час обміну клітин епідермісу (Baumann 1961). Ця ознака була пов'язана зі ступенем ураження шкіри серед осіб із ПсА (Merola, 2015; Prasad, 2007).

Подагра

Кристали моноурату натрію, що утворюються при гіперурикемії, відіграють ключову патогенну роль у розвитку та прогресуванні іншого захворювання – подагри. Вона є класичним прикладом кристал-опосередкованого артриту, за якого імунна система реагує на накопичення кристалів урату натрію в суглобах і навколишніх тканинах. Хоча підвищений рівень сечової кислоти у крові не завжди призводить до розвитку захворювання, саме гіперурикемія створює умови для формування кристалів, які осідають у суглобах, бурсах, сухожилках і навколишніх тканинах. Це ускладнює клінічну оцінку пацієнтів із гіперурикемією, оскільки зміни у суглобах можуть бути характерними як для подагричної артропатії, так і для ПсА. Відмінність між ПсА, асоційованим із гіперурикемією, та подагрою з супутнім псоріазом часто є складним завданням навіть для досвідчених клініцистів.

R. Felten et al. (2020) запропонували термін Psout для опису взаємодії між ПсА та подагрою. На даний час залишаються невизначеними спільні для них патофізіологічні механізми. Однак наявні клінічні дані вказують на те, що ураження шкіри слід брати до уваги під час оцінки пацієнтів із ПсА, оскільки це потенційно може відігравати величезну роль у переході осіб із псоріатичним захворюванням до фенотипу Psout (Shergi, 2024).

Реактивний артрит

Ще однією причиною суглобових уражень може бути реактивний артрит (РеА). Це гострий артрит, спровокований позасуглобовою бактеріальною інфекцією, часто в шлунково-кишковому або сечостатевому тракту, за якого мікроорганізм-збудник не можна культивувати з синовіальних зразків. Після виявлення зв'язку між HLA-B27 і РеА термін «реактивний артрит, асоційований із HLA-B27» став загальноприйнятим, переважно після інфекцій, викликаних *Enterobacteria* і *Chlamydia*. Проте низка інших артритів відповідають оригінальному визначенню, що привело до припущення, що РеА можна розділити на B27-асоційовану та неасоційовану форми (Toivanen, 1999).

Дві основні клінічні ознаки, що характеризують РеА (Braun, 2000):

- інтервал від кількох днів до тижнів між попереднім інфекційним захворюванням та артритом;
- типова моно- або олігоартикулярна картина артриту, яка часто охоплює нижні кінцівки та іноді пов'язана з дактилітом та ентезитом.

Пацієнти із підозрою на РеА, ознаки яких спочатку або згодом задовольняють критерії оцінки (ASAS), також вважаються такими, що мають форму *Cn A*. Поширеність HLA-B27 в осіб із РеА загалом оцінюється від 30 до 50% (Carter, 2009). Таким чином, позитивний тест збільшує ймовірність правильного діагнозу.

До найпоширеніших збудників інфекцій, що спричиняють РеА, належать *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica* і *Y. Pseudotuberculosis*, *Salmonella enterica Typhimurium enteritidis Paratyphi B*, *S. typhi*, *Shigella flexneri*, *S. sonnei* та *S. dysenteriae Campylobacter jejuni*, *Chlamydia pneumoniae*, а також COVID-19 (Zeidler, 2021; Migliorini, 2023). Характерними проявами



Є.Д. Єгудіна

кишкових або сечостатевих інфекцій, які можуть викликати РеА, є діарея або уретрит. Немає даних, які б вказували на те, чи відрізняються перебіг захворювання або прогноз РеА у пацієнтів із наявною симптоматичною хворобою або без попередньої патології.

Окрім того, систематичний огляд і метааналіз рандомізованих досліджень, де порівнювали антибіотикотерапію із плацебо або терапію без антибактеріальних препаратів для лікування РеА, продемонстрував, що застосування антибіотиків не зменшує ймовірність недосягнення ремісії РеА (Barber, 2013). Таким чином, антибактеріальні засоби не показані при РеА, але можуть бути доцільними у разі лікування основного інфекційного захворювання, якщо зберігаються клінічні ознаки.

Артрит, спричинений хворобою Лайма

Хвороба Лайма – це трансмісивне захворювання, яке передається кліщами, спричинене одним із трьох патогенних видів спірохети *Borrelia*. Лайм-артрит досі залишається другим за частотою проявом хвороби Лайма (Schwartz, 2017). Вже на ранній стадії захворювання у пацієнтів можуть розвиватися мігруючі артралгії, які слід відрізнити від артриту, що спостерігається на пізніх стадіях хвороби. Лайм-артрит зазвичай проявляється рецидивними короткими нападами набряку одного або більше суглобів.

Моноартрит колінного суглоба є найпоширенішим клінічним проявом, але можливе асиметричне ураження будь-якого іншого суглобу. Іноді спостерігається периартикулярне ураження, що призводить до бурситу та/або тендиніту.

Ключовими діагностичними маркерами для підтвердження Лайм-артриту є укус кліща в анамнезі та серологічне дослідження. У всіх осіб із Лайм-артритом виявлятиметься імуноглобулін (Ig) G у сироватці крові до *B. burgdorferi*, оскільки Лайм-артрит є пізнім проявом хвороби. Пацієнти із Лайм-артритом також можуть мати IgM, однак це не обов'язковий критерій діагностики.

Фармакологічне лікування суглобових проявів має на меті:

- зменшення клінічних проявів, зокрема болю;
- проведення заходів для запобігання функціональним обмеженням, які можуть виникати безпосередньо внаслідок активності захворювання.

Першою лінією фармакотерапії для всієї групи СпА є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). При гострому артриті НПЗП призначають як основний засіб, насамперед тому, що лікування причини захворювання не полегшує симптоми артриту, а також через те, що більшості пацієнтів не потрібні хворобомодифікуювальні антиревматичні препарати для контролю запалення.

Серед усіх НПЗП диклофенак вже більш як 30 років посідає провідне місце у лікуванні запальних станів. Це золотий стандарт у світовій клінічній практиці, що підтверджує його незмінну ефективність. Серед високоякісних препаратів диклофенаку відмінною якістю вирізняється Диклоберл®, створений провідною фармацевтичною компанією Berlin-Chemie. Він представлений у різних формах і дозуваннях, серед яких особливу увагу привертають капсули пролонгованої дії Диклоберл® ретард по 100 мг. Завдяки ретардній формі забезпечується тривала ефективність препарату впродовж 24 год, що дозволяє досягти максимального ефекту зі збереження безпеки. Метааналіз досліджень підтвердив, що диклофенак у дозуванні 150 мг/добу є найефективнішим НПЗП, доступним для зменшення болю та поліпшення функції суглобів (da Costa, 2017).

Диклоберл® забезпечує не лише ефективне зняття больового синдрому, але й активну профілактику вторинних змін у суглобі, що робить його ідеальним вибором для пацієнтів зі СпА. Лікарі відзначають високу якість і надійність Диклоберлу як незамінного інструменту в боротьбі із болем та обмеженням рухливості.

Підготувала Ольга Загора



Інструкція для Еліквіс 5мг

Еліквіс - ПОАК №1[†]

апіксабан

згідно призначень лікарів світу
за показами НФП та ВТЕ¹

50 000 000 пацієнтів
вже отримали Еліквіс*

>200 000 потенційних
інсультів попереджено^{2**}



[†] за кількістю днів лікування за показаннями Неклапана фібриляція передсердь(НФП) та венозні тромбоемболії (ВТЕ). Дані лікування розраховані на основі даних аналітичної платформи IQVIA MIDAS з реалізації препаратів за 6 місяців, III квартал 2023 року. Стандартні одиниці розраховані за рекомендованою добовою дозою кожного з ПОАК [апіксабан 2 р/добу, дабігатран 2 р/добу, едоксабан 1 р/добу, ривароксабан 1 р/добу]. Дні лікування варфарину засновані на стандартних одиницях, розрахованих на основі середньої добової дози IQVIA MIDAS¹. Покази враховувалися при масштабуванні обсягу стандартних одиниць на основі даних медичного аудиту IQVIA та відповідних кодів ВООЗ МКХ-10.

^{**} З моменту лончу у світі, рза всіма показаннями, кількість пацієнтів розрахована за відповідними показами та даними IQVIA Midas. Цей попередній розрахунок ґрунтується на припущенні, що середній період спостереження за пацієнтами з ФП становить 1,8 років; дані розраховані на основі результатів дослідження ARISTOTLE

Література. 1. IQVIA MIDAS Sales Data Q2'22 Sell-In/Sell-Out data, Summary and Detailed Medical Data Q3'23 2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. September 15, 2011. Vol 365 № 11

Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Ві." в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Грінченка, 4в, БЦ Горизонт парк. Тел. (044) 391-60-50. PP-ELI-UKR-0305

Місце апіксабану в сучасних настановах щодо лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) – одна із найпоширеніших аритмій, що суттєво знижує якість життя пацієнтів та пов'язана з високою частотою госпіталізацій та ускладнень від супутніх захворювань. Найчастішим нелетальним наслідком ФП є серцева недостатність, яка з часом розвивається приблизно у половині пацієнтів. Наступними поширеними несприятливими наслідками ФП є ішемічний інсульт, ішемічна хвороба серця та інші тромбоемболічні події. Тому питання профілактики інсультів є одним із ключових аспектів сучасного ведення осіб із ФП. Цьогоріч у листопаді за підтримки компанії Pfizer відбувся науковий захід «Впровадження Європейських стандартів ведення хворих з фібриляцією передсердь: проблеми і перспективи» (21 листопада 2024 року), під час якого відомі українські та міжнародні експерти проаналізували сучасні підходи до профілактики тромботичних ускладнень у пацієнтів із ФП з точки зору оновлених клінічних настанов Європейського товариства кардіологів (ESC, 2024).

Ведення пацієнтів із ФП: ключові аспекти останніх рекомендацій



Професор Грегорі Ліп (Gregory Lip) у своїй доповіді наголосив, що ФП, безумовно, є найпоширенішим порушенням серцевого ритму. Сьогодні сучасна клінічна практика потребує простого практичного підходу до ведення пацієнтів із ФП. У межах такого комплексного холістичного лікування ФП обов'язково необхідно забезпечити вчасне розпізнавання осіб із ФП, вживати заходів, направлених на профілактику інсульту, здійснювати контроль симптомів, зокрема частоти серцевих скорочень (ЧСС) та серцевого ритму. Також важливо контролювати супутні захворювання і фактори ризику, що зазначено в усіх настановах щодо менеджменту пацієнтів із ФП (ACC/ANA/ACCP/HRS, 2023).

В останніх рекомендаціях ESC (2024) впорядковано алгоритм надання допомоги хворим на ФП за принципом AF-CARE, де С – коморбідність і контроль факторів ризику, А – запобігання інсульту та тромбоемболії, R – контроль частоти й ритму, E – оцінка та динамічне спостереження за станом пацієнта. Спікер зауважив, що алгоритм лікування ФП ABC (Atrial fibrillation Better Care), який був актуальним до цього, спрямований на покращення лікування пацієнтів із ФП шляхом трикомпонентного підходу: антикоагуляція для запобігання інсульту, контроль симптомів та управління супутніми захворюваннями.

Новий алгоритм CARE (Comprehensive Atrial fibrillation Risk Evaluation) є удосконаленням попереднього. Він включає детальнішу оцінку ризиків та індивідуалізований підхід до терапії, що дозволяє краще враховувати особливості кожного пацієнта й підвищити ефективність лікування. Це удосконалення дозволяє більш точно та ефективно лікувати осіб із ФП. Однак у новій постанові ESC коморбідність (С) була винесена на перше місце, оскільки вона є ключовим фактором, що впливає на прогресування захворювання та ефективність лікування, дозволяючи більш точно враховувати індивідуальні особливості пацієнтів.

Дослідження показують, що дотримання підходу ABC сприяє зниженню смертності від усіх причин на 53%, летальних випадків від серцево-судинних захворювань (ССЗ) – на 57%, інсульту – на 39%, масивних кровотеч – на 23%. Інтегрований підхід до комплексного лікування ФП, за підтримки технології mHealth, зменшує кількість випадків інсульту, тромбоемболії, госпіталізацій та смертності (Lip et al., 2020). Слід зауважити, що зниження частоти госпіталізацій є особливо важливим, оскільки це основна стаття витрат у контексті ФП. Також важливо відзначити, що пацієнти із різних підгруп демонстрували високу прихильність до терапії в усіх групах незалежно від їхніх відмінностей.

Коморбідність і контроль факторів ризику (С)

У сучасних настановах (ESC, 2024) підкреслюється, що виявлення та лікування коморбідних захворювань і факторів ризику є ключовими компонентами ведення пацієнтів із ФП. Це включає контроль артеріального тиску, лікування серцевої недостатності, контроль цукрового діабету, зниження ваги, лікування обструктивного апное сну, підвищення фізичної активності та зменшення споживання алкоголю. Модифікація способу життя є край важливою, оскільки здоровий спосіб життя сприяє зниженню ризику розвитку та прогресування ФП. Компоненти здорового способу життя часто взаємопов'язані. Наприклад, пацієнти, які регулярно займаються фізичними вправами, частіше відмовляються від куріння та вживання алкоголю.

У популяційному дослідженні Lee et al. (2020) розглядали вплив нездорового способу життя на ризик розвитку ФП. Було виявлено, що пацієнти, які дотримувалися здорового способу життя, мали значно нижчий ризик інсультів, госпіталізацій та смертності від усіх причин. Натомість, поєднання трьох компонентів нездорового способу життя (куріння, надмірне вживання алкоголю та відсутність регулярних фізичних вправ) підвищує ризик розвитку ФП на 22%. Таким чином, супутні захворювання та нездоровий спосіб життя є ключовими факторами розвитку

та рецидиву ФП, а комплексний підхід до їх корекції являє собою основу для успішного лікування.

Запобігання інсульту та тромбоемболії (А)

Запобігання розвитку інсульту починається з оцінки ризиків. Найбільш поширеним і перевіреним інструментом для виявлення факторів ризику є шкала CHA₂DS₂-VA. Вона добре прогнозує пацієнтів із низьким ступенем ризику. Варто зауважити, що більшість показників, що формують чинники ризику, визначаються на початковому етапі, але оцінюються через певний проміжок часу, нерідко навіть через 5-10 років, тому це слід враховувати у клінічній практиці і виконувати вчасну переоцінку.

На даному етапі необхідно застосовувати прямі пероральні антикоагулянти (ПОАК), за винятком пацієнтів із механічним клапаном або мітральним стенозом. Це стосується практично всіх хворих із показником CHA₂DS₂-VA ≥ 2 бали. Важливо, що застосування антикоагулянтів також доцільно розглядати для осіб з оцінкою 1 бал.

У дослідженні ARISTOPHANES вивчали частоту інсульту й великих кровотеч в осіб із ФП, які отримували оральні антикоагулянти. Важливо зауважити, що дослідження ARISTOPHANES є масштабним ретроспективним когортним випробуванням, до якого було залучено майже півмільйона пацієнтів із ФП, підібраних за схожими характеристиками, що дозволило більш точно порівнювати результати дослідження. Групи порівняння були окремі ПОАК-варфарин та ПОАК-ПОАК. За ефективністю апіксабан, ривароксабан і дабігатран продемонстрували кращі результати, ніж варфарин. Що стосується профілю безпеки, спостерігалася деяка різниця: дабігатран виявився безпечнішим за варфарин, тоді як ривароксабан порівняно із варфарином мав тенденцію до розвитку більшої кількості великих кровотеч. Щодо порівняння ПОАКів між собою, **апіксабан був пов'язаний із нижчими показниками інсульту / системної емболії та великих кровотеч порівняно із дабігатраном і ривароксабаном.** Своєю чергою дабігатран мав подібні показники інсульту / системної емболії, але нижчі показники великих кровотеч порівняно із ривароксабаном (Deitelzweig et al., 2018).

При порівнянні ефективності та безпеки ПОАК серед пацієнтів із ФП та активним онкологічним захворюванням було виявлено, що апіксабан показав високу ефективність у зниженні ризику інсульту, а також асоціювався із нижчим ризиком великих кровотеч порівняно із варфарином. При застосуванні дабігатрану та ривароксабану ризик кровотеч був подібним із таким на тлі лікування варфарином.

Дослідження CORAZONE є величезним багатонаціональним набором даних, в якому порівнювали застосування різних ПОАКів в умовах реальної клінічної практики. Серед пацієнтів із ФП застосування апіксабану було пов'язане із низьким ризиком шлунково-кишкових кровотеч, зіставною частотою ішемічного інсульту чи системної емболії та загальної смертності порівняно із дабігатраном, едоксабаном і ривароксабаном (Wallis et al., 2022). Таким чином, підтверджено додаткову перевагу апіксабану, зокрема щодо ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч, порівняно з іншими трьома антикоагулянтами.

Зменшення симптомів шляхом контролю ЧСС або ритму (R)

У цьому контексті доцільно приділити увагу дослідженню EASTS, в якому оцінювали пацієнтів із ФП протягом перших трьох місяців після діагностики ФП. Пацієнтів оцінювали за групами: із раннім контролем ритму (в перші три місяці) порівняно зі стандартною медичною практикою (звичайне лікування включало медикаментозну терапію для контролю симптомів ФП, але без спеціальних втручань для відновлення та підтримки нормального серцевого ритму протягом перших трьох місяців після діагностики). Первинний результат продемонстрував перевагу в 21% на користь раннього контролю серцевого ритму, що сприяло зниженню рівня смертності від ССЗ та інсульту (Chao et al., 2022). Грегорі Ліп наголосив, що у клінічній практиці край важливо зосереджуватися на ранньому контролі серцевого ритму та усуненні причини виникнення

ФП, оскільки це може бути додатковою перевагою для зниження ризику інсульту. У пацієнтів із ФП, у яких вже був випадок інсульту, незалежно від його давності, ранній контроль ритму в межах року після встановлення діагнозу знижує ризик розвитку повторного інсульту на 28% (Lee et al., 2023).

Оцінка і динамічна повторна оцінка факторів ризику (E)

Важливо пам'ятати, що ризик не є статичною величиною – він динамічно змінюється із часом. Тому на цьому етапі важливо періодично проводити оцінку пацієнтів на наявність нових модифікованих факторів ризику, пов'язаних із супутніми захворюваннями, ризиком інсульту, кровотечі та ФП.

Підсумовуючи, професор наголосив, що з точки зору останніх настанов при лікуванні пацієнтів із ФП важливо звертати увагу на наступні моменти:

1. Контроль супутніх захворювань і факторів ризику, а також зміна способу життя.
2. Профілактика виникнення інсульту навіть у пацієнтів низького ризику шляхом призначення ПОАК, що стосується практично всіх хворих з оцінкою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 бали, а також слід розглядати для тих, у кого оцінка становить 1 бал.
3. Вплив на симптоми шляхом контролю частоти і ритму, що має бути пацієнтоорієнтованим, відповідно до факторів ризику та модифікації способу життя.
4. Своєчасна оцінка чинників ризику та дотримання інтегрованого підходу до лікування, оскільки ці показники не статичні, а динамічні.

Інтегрований підхід до терапії пацієнтів із ФП дозволяє попередити небажані наслідки, як-от смертність, інсульт, масивні кровотечі, смертність від ССЗ та госпіталізація. Застосування простих підходів до лікування (ABC, SOS, CARE) покращує ведення пацієнтів із ФП у цілісний, комплексний спосіб.

Важливість дотримання терапії в осіб із ФП



Олександр Миколайович Пархоменко, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), зауважив, що ФП – це глобальна проблема цивілізованого світу. Поширеність ФП / тріпотіння передсердь за 30 років зростає на 46% – із 529 до 772 випадків на 100 тис. населення (Linx et al., 2020). ФП є аритмією, яка зустрічається найчастіше та асоційована із підвищеним ризиком інсульту і смертності (Hindricks et al., 2020). Із віком (до 70 років) у 13 разів зростає ризик ФП. Поширеність може бути вищою у пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як артеріальна гіпертензія або цукровий діабет.

За даними дослідження, ФП не було діагностовано до інсульту, пов'язаного із ФП, у 27-38% осіб (Leyden et al., 2013; Freedman et al., 2016). У пацієнтів із діагностованою ФП часто проводилася субоптимальна тромбпрофілактика.

Професор Пархоменко наголосив, що дотримання режиму лікування ПОАК у пацієнтів із неклапанною ФП залишається проблемою. Ретроспективне обсерваційне дослідження у США за участю 45 092 осіб із неклапанною ФП, які отримували принаймні один ПОАК (впродовж періоду із листопада 2010 р. по листопад 2013 р.), засвідчило, що майже три чверті пацієнтів (72,7%) припинили приймати ПОАК протягом періоду спостереження. Однак варто зауважити, що на момент цього дослідження більша частина пацієнтів приймали варфарин, наступний за ним – дабігатран. А як щодо інших ПОАКів? (Willey et al., 2018).

Прихильність до терапії ПОАКом надзвичайно важлива, адже це напряму впливає на прогноз пацієнта. Варто звернути увагу на результати рандомізованих випробувань. У дослідженні ARISTOTLE продемонстровано, що у групі пацієнтів, які отримували апіксабан, було достовірно менше випадків припинення терапії порівняно із варфарином (Granger et al., 2011). Результати дослідження RE-LY засвідчили, що дабігатран в обох дозах (60/30 мг) корелював зі значно більшою кількістю випадків припинення лікування порівняно з антагоністами вітаміну К (ABK) (Connolly et al., 2009). Своєю чергою у групі ривароксабану та едоксабану була зіставна з ABK частота випадків припинення терапії (Patel et al., 2011; Giugliano et al., 2013).

Пацієнти, яким призначається антикоагулянт, мають отримати роз'яснення щодо важливості його приймання для профілактики інсульту, ризику кровотеч, а також наскільки важливо дотримуватися призначеного режиму терапії (Tam et al., 2023).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Недотримання режиму терапії може негативно вплинути на результати лікування. За результатами великого когортного дослідження, кумулятивна частота недотримання терапії ПОАКами становила 28% впродовж 4-річного спостереження, що призвело до підвищення ризику ішемічного інсульту та смерті, пов'язаної з інсультом на 79%, ішемічного інсульту на 58%, а також збільшення ймовірності смерті з будь-якої причини на 232% (Тоогор et al., 2021).

Згідно з останніми рекомендаціями (ESC, 2024), при оцінці за шкалою CHA₂DS₂-VA 2 бали або більше рекомендується призначення пероральної антикоагулянтної терапії (I, C). Показник за CHA₂DS₂-VASc 1 бал слід вважати індикатором підвищеного тромбоемболічного ризику для прийняття рішення про призначення пероральної антикоагуляції (II, A).

Професор наголосив, що при застосуванні ПОАК необхідно враховувати можливість міжлікарської взаємодії. Так, при призначенні апіксабану слід уникати одночасного приймання карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу, рифампіцину, ритонавіру, ітраконазолу, кетоназолу. Крім того, варто уникати або зменшити дозу апіксабану при лікуванні іншими препаратами, як-от посаконазол, вориконазол, інгібітори протеаз, апалутамід, ензалутамід, інгібітори тирозинкінази, а також обмежити споживання грейпфрутового соку та звіробю.

Необхідно також пам'ятати, що комбінація ПОАК з АСК зумовлює підвищення ризику кровотеч на 53% та госпіталізації внаслідок кровотеч на 52% (Steinberg et al., 2013). У дослідженні AVERROES проводили порівняння ефективності апіксабану та АСК у різних вікових підгрупах хворих. Було доведено, що апіксабан переважає АСК за ефективністю при лікуванні осіб із ФП, тому АСК не слід використовувати у цій категорії пацієнтів.

Результати дослідження ARISTOTLE за участю понад 18 тис. пацієнтів із ФП, в якому порівнювали апіксабан та варфарин, засвідчили зниження ризику розвитку інсульту / системної емболії на 21%, масивної кровотечі – на 31%, смерті від будь-яких причин – на 11% на тлі застосування апіксабану (Granger et al., 2011).

ФП часто супроводжується порушенням функції нирок, що ускладнює вибір безпечної та ефективної антикоагулянтної терапії. За даними досліджень III фази (ARISTOLE, RE-LY, ROCKET-AF), апіксабан (Еліквіс) показав кращу безпеку в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] <50 мл/хв/1,73 м²) порівняно із варфарином. При цьому корекція дози апіксабану необхідна тільки тоді, якщо хворий відповідає щонайменше двом критеріям, як-то вік ≥80 років, маса тіла ≤60 кг або креатинін сироватки ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л), і має ШКФ 15-29 мл/хв/1,73 м², що становить 2,5 мг двічі на добу. В усіх інших випадках препарат призначають у дозуванні 5 мг 2 р/добу (інструкція для медичного використання препарату Еліквіс, 2019).

Вибір оптимальної антитромботичної терапії для пацієнтів із ФП і гострим коронарним синдромом (ГКС) є критично важливим для зниження ризику кровотеч та ішемічних подій. У дослідженні AUGUSTUS проводили порівняння виникнення кровотеч на тлі поєднаного застосування АСК та апіксабану чи варфарину, а також у вигляді монотерапії антикоагулянтами у пацієнтів із ФП, в яких виник ГКС. Було продемонстроване зниження частоти кровотеч на 31%, смертності/госпіталізацій – на 17% та зменшення ймовірності інсульту – на 50% при застосуванні апіксабану порівняно із варфарином. Також у дослідженні оцінювали антитромботичну терапію з АСК та без неї: при додаванні АСК до інгібітора P2Y₁₂ спостерігалось двократне підвищення ризику кровотечі, а також відсутність впливу на смертність та ішемічні події (Lopes et al., 2019; Vora et al., 2019). Таким чином, у групі апіксабан + інгібітор P2Y₁₂ було показано найкращі результати щодо ризику виникнення кровотеч, а також зменшення ішемічних подій та госпіталізацій у пацієнтів із ФП та ГКС.

Пацієнти із ФП стикаються з підвищеним ризиком кровотеч при застосуванні ПОАКів. Це особливо актуально для старших пацієнтів, у яких ризик шлунково-кишкових кровотеч значно зростає. Вибір оптимального антикоагулянту є критично важливим для зниження цього ризику та забезпечення безпеки лікування. У ретроспективному когортному дослідженні за участю 448 944 пацієнтів із ФП віком від 65 років проводили порівняння ефективності й безпеки ПОАК. Було виявлено, що на частку великої шлунково-кишкової кровотечі припадало 82% усіх випадків кровотеч. Результати дослідження показали, що апіксабан асоціювався із нижчим ризиком великих шлунково-кишкових кровотеч порівняно із варфарином, тоді як дабігатран і ривароксабан корелювали із вищим ризиком таких кровотеч (Graham et al., 2019).

В іншому дослідженні серед пацієнтів віком до 65 років із неклапанною ФП, які починали застосування стандартної дози ПОАК, апіксабан асоціювався із нижчим ризиком великих позачерепних та шлунково-кишкових кровотеч порівняно із ривароксабаном. На сьогодні це найбільший аналіз серед хворих до 65 років, що дає важливі результати у цій віковій групі (Bradley et al., 2024). Експерти Американського геріатричного товариства (AGS, 2023) виокремлюють апіксабан як ПОАК зі сприятливішим профілем безпеки для тривалого лікування венозної тромбоемболії та ФП у пацієнтів віком ≥65 років у зв'язку із нижчим ризиком великих і шлунково-кишкових кровотеч порівняно з іншими ПОАК (дабігатраном, ривароксабаном) (J Am Geriatr Soc, 2023).

У ретроспективному когортному дослідженні за участю 381 054 пацієнтів із ФП та високим ризиком кровотеч (HAS-BLED3+) проводили порівняння ефективності застосування апіксабану, дабігатрану, ривароксабану та варфарину. З'ясувалося, що всі ПОАК ефективно знижують ризик інсульту, апіксабан і дабігатран також знижують ризик великих кровотеч,

свою чергою ривароксабан збільшує ймовірність кровотеч порівняно із варфарином (Lin et al., 2021).

Кровотечі є серйозним ускладненням при застосуванні пероральних антикоагулянтів, що може потребувати зміни препарату для забезпечення безпеки пацієнта. Вибір оптимального ПОАКу стає критично важливим, особливо за необхідності переходу з одного препарату на інший через ризик кровотеч. Цього року було представлено результати дослідження ATHENS, яке має важливе значення для клінічної практики, оскільки надає реальні дані про ризики інсульту та великих кровотеч серед осіб із неклапанною ФП, яких переводять з одного ПОАК на інший. Висновки дослідження показують, що пацієнти, які переходять з апіксабану на ривароксабан, мають зростання ризику інсульту та великих кровотеч порівняно із тими, хто продовжує приймати апіксабан на постійній основі. І навпаки, хворі, які переходять з ривароксабану на апіксабан, мають подібний ризик інсульту, тобто ефективність зберігається, але ризик великих кровотеч значно нижчий порівняно із тими, хто продовжує приймати ривароксабан. Ці результати можуть допомогти лікарям приймати обґрунтовані рішення щодо зміни терапії між апіксабаном та ривароксабаном, враховуючи ризики та переваги кожного препарату. (Deitelzweig et al., 2024).

Заходи профілактики шлунково-кишкових ускладнень, пов'язаних з антикоагулянтною терапією

Ретельний вибір антикоагулянтної терапії та її обґрунтоване проведення можуть допомогти запобігти розвитку кровотечі (Deitelzweig et al., 2013). Після початку приймання антикоагулянтів необхідно проводити структуроване клінічне спостереження (Steffel et al., 2021):

1. Слід переглядати лікування на регулярній основі.
2. Повторно оцінювати фактори ризику кровотечі з часом при кожному візиті пацієнта, адже вони є динамічними.
3. Скоригувати або мінімізувати модифіковані чинники ризику (наприклад, уникати приймання нестероїдних протизапальних засобів, антитромбоцитарних препаратів);
4. Надавати перевагу таким препаратам, як апіксабан у дозі 5 мг двічі на добу, що не асоційовані з вищою частотою шлункових кровотеч порівняно з варфарином.

Окрім того, можна розглядати застосування інгібіторів протонної помпи для зниження ризику шлунково-кишкової кровотечі, особливо у пацієнтів із шлунково-кишковою кровотечею або виразкою в анамнезі та у тих, хто потребує супутнього застосування (двокомпонентної) антитромбоцитарної терапії (Steffel et al., 2021; Hindricks et al., 2020).

Таким чином, як демонструють дослідження, апіксабан (Еліквіс) має оптимальний баланс ефективності у профілактиці інсульту та безпеки щодо великих кровотеч у пацієнтів із неклапанною ФП.

Підготувала Людмила Суржко

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»



ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Єдиний вебпортал вакансій забезпечує медикам прозоре працевлаштування

В Україні працює Єдиний вебпортал вакансій у закладах охорони здоров'я. Ресурсом користуються медичні працівники, фармацевти, фахівці з реабілітації та інші спеціалісти, що працюють у сфері охорони здоров'я. На порталі розміщено близько 5 тис. вакансій. Найбільше – у Львівській, Харківській, Житомирській, Київській, Одеській та Дніпропетровській областях.

Слід зазначити, що виконувати добір на вакантні посади у державні та комунальні медичні заклади, зокрема й проводити конкурс на зайняття посади керівника закладу, можна виключно із використанням Єдиного вебпорталу.

Ресурс є публічним, зручним і доступним у користуванні для пересічного користувача. За допомогою зручних фільтрів можна обрати назву вакансії, медичний заклад і його місцезнаходження. Окрім того, без реєстрації є нагода переглянути оголошення про вакантні посади, зокрема про зайняття посади керівника державного та комунального закладу охорони здоров'я, а також за потреби отримати консультаційну підтримку.

Якщо ж ви подаєте свої дані на вакансію, потрібно обов'язково зареєструватися та авторизуватися за допомогою КЕП.

Що говорять про роботу із порталом його користувачі?

Як зазначає Олена Козіна, начальниця відділу кадрів КНП «Синельниківська центральна міська лікарня Синельниківської міської ради»: «Працювати із порталом дуже зручно – в ньому є повна інформація щодо вакансій. Це особливо важливо для медиків, які переїзять із прифронтових територій. Хотілося б, щоб лікарі знали більше про портал і активно ним користувалися. Ми чекаємо на хірургів та офтальмологів».

Ірина Богдан, начальниця відділу кадрів КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради», зауважує: «Процес працевлаштування став набагато простішим – ми бачимо комплексно всі документи кандидатів. Я думаю, студенти, вже навчаючись у медичних вузах, повинні знати про роботу порталю, щоб мати розуміння правильного шляху працевлаштування медика. Із початку роботи порталю у нас працевлаштувалося 3 лікаря і 4 медичні сестри. Нам потрібні лікар фізичної реабілітації, лікар-педіатр, лікар-невропатолог, психіатр, трансфузіолог, нефролог тощо».

За словами Аліни Гончар, КНП Балаклійської міської ради Харківської області «Балаклійська клінічна багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування»: «Нашу область сьогодні, на жаль, не можна назвати спокійною – багато медиків виїхало, тож люди нам дуже потрібні. Часто ми самі допомагаємо кандидатам у роботі з порталом – якщо, приміром, людина не може одразу підгрузити сертифікати або не зчитується електронний ключ».

«Законодавство зобов'язує приймати на посади працівників через портал – і насправді це дуже зручно. Тут зібрана вся потрібна інформація, технічно все гарно продумано. Важливо, що є дистанційний пошук. Через війну люди змушені залишати домівки і місце роботи. Якщо людина переїжджає, вона вже бачить, які вакансії є в медичних закладах міста і вирішує, що саме її задовольнить. За період роботи порталю ми знайшли трьох лікарів, але потреба в медиках залишається», – зазначає Тетяна Ільїна, КНП «Овруцька міська лікарня» Овруцької міської ради Житомирської області.

Реформа МСЕК: продовжується підготовка медзакладів до переходу на нову систему оцінювання

У грудні 2024 р. відбулася онлайн-нарада керівництва МОЗ України, Комітету ВРУ із питань організації державної влади, місцевого самоврядування, регіонального розвитку та містобудування із представниками органів місцевого самоврядування. Основна тема зустрічі – організація роботи в умовах реформування МСЕК та підготовка закладів охорони здоров'я до впровадження оцінювання функціонування пацієнтів із 1 січня 2025 р. Реформа спрямована на те, щоб зробити процес встановлення інвалідності зручним, прозорим і більш орієнтованим на реабілітацію та повернення людини до активного життя.

Віктор Ляшко наголосив на важливості ролі органів місцевого самоврядування у реформуванні МСЕК. В інституціях регіонального та місцевого рівнів має бути чітко визначений алгоритм дій для громадян.

МОЗ впроваджує електронні формати моніторингу, інформаційні плакати з QR-кодами, які дозволять громадянам залишати зворотний зв'язок. Це допоможе оперативно реагувати на скарги, виявляти порушення, включно із вимаганням хабарів. Нова система має бути максимально зручною для громадян та ефективно виконувати свої функції. Ключ до успіху – консолідація зусиль державної влади, місцевого самоврядування, медичних закладів та громадськості.

За матеріалами www.moz.gov.ua

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки: зв'язок із серцево-судинними захворюваннями та сучасні методи лікування

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) – це хронічна патологія, що вражає понад чверть населення планети та характеризується зростанням поширеності в усьому світі через пандемію ожиріння. Факторами ризику МАЖХП є ожиріння, порушення метаболізму глюкози, високий артеріальний тиск (АТ) й атерогенна дисліпідемія (ДЛП). Наявність інсулінорезистентності (ІР) може бути тісно пов'язана із розвитком та прогресуванням МАЖХП. Оскільки ІР також викликає атеросклероз, основною причиною смерті серед пацієнтів із МАЖХП є серцево-судинні захворювання (ССЗ). Представляємо до вашої уваги адаптований переклад статті Н. Yanai et al. «Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease – Its Pathophysiology, Association with Atherosclerosis and Cardiovascular Disease, and Treatments» (International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24 (20): 15473), в якій розглянуто патофізіологію МАЖХП, терапевтичні й хірургічні підходи до ведення хворих та механізми дії препаратів для лікування МАЖХП.

Визначення, епідеміологія та фактори ризику МАЖХП

Нещодавно були переглянуті та змінені поняття «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП) і «неалкогольний стеатогепатит», оскільки вони не лише недостовірно відображали першопричину захворювання, але й потенційно стигматизували пацієнта зі встановленим діагнозом. Для терміну НАЖХП було обрано назву «метаболічно асоційована жирова хвороба печінки», або «стеатотична хвороба печінки, пов'язана із метаболічною дисфункцією» (Rinella et al., 2023).

Для встановлення діагнозу МАЖХП необхідна наявність у пацієнта стеатотичної хвороби печінки та принаймні одного із п'яти кардіометаболічних факторів ризику, які включають (Rinella et al., 2023):

- збільшення індексу маси тіла (ІМТ) або окружності талії (ОТ);
- порушення метаболізму глюкози;
- високий АТ;
- високий рівень тригліцеридів (ТГ);
- низький рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

Епідеміологічні та демографічні характеристики МАЖХП відрізняються в усьому світі. Зазвичай МАЖХП виявляють паралельно з ожирінням, однак певна частка осіб із МАЖХП є досить худими (Younossi et al., 2018). Пацієнти із МАЖХП мають високу частоту супутніх метаболічних захворювань і створюють навантаження на систему охорони здоров'я в усьому світі, що продовжує зростати.

За прогнозованими даними, до 2040 р. більш як половина дорослого населення матиме МАЖХП (Le et al., 2022). Пандемія ожиріння та його кардіометаболічні наслідки зумовлюють збільшення поширеності МАЖХП (Godoy-Matos et al., 2020). Приблизно у 20–30% пацієнтів із МАЖХП розвивається стеатогепатит, асоційований із метаболічною дисфункцією (СГМД), що призводить до цирозу печінки та пов'язаних із ним ускладнень, зокрема гепатоцелюлярної карциноми (Chalasan et al., 2018). Очікується, що в усьому світі тягар захворювань, спричинених фіброзом печінки, що викликаний МАЖХП, протягом десятиліття зросте приблизно у 2–3 рази.

Крім того, хворі на МАЖХП мають кардіометаболічні фактори ризику та схильні до розвитку фіброзу печінки, а також атеросклеротичного ССЗ (АССЗ). М. Yoneda et al. ретроспективно проаналізували дані 2 452 949 пацієнтів, щоб оцінити взаємозв'язок між ССЗ та МАЖХП (Yoneda et al., 2021). Рівень захворюваності на ССЗ становив 1,01 і 2,69 на 1 тис. людин-років у групах без МАЖХП та із МАЖХП відповідно. Загальна поширеність гіпертригліцеридемії та цукрового діабету (ЦД) була 13,6 і 4,3% відповідно у групі без МАЖХП та 64,1 і 20,6% відповідно у групі з МАЖХП. Важливо зауважити, що на тлі гіпертригліцеридемії та ЦД ризик розвитку ССЗ підвищується.

Таким чином, для лікування хворих на МАЖХП необхідно підбирати терапевтичні стратегії, які захищають не лише печінку, але й серцево-судинну (СС) систему. Тому автори розглянули ймовірні спільні патологічні механізми щодо розвитку МАЖХП та атеросклерозу. Також увагу було приділено антиатеросклеротичним ефектам лікування, яке наразі вважається ефективним щодо МАЖХП, оскільки може сприяти поліпшенню прогнозу для пацієнтів.

Метаболічні порушення, які призводять до розвитку МАЖХП

Ознаки метаболічного синдрому (МС) дуже поширені серед пацієнтів із МАЖХП. До того ж компоненти МС підвищують ризик виникнення МАЖХП (Chalasan et al., 2018). Встановлені умови для розвитку МАЖХП включають ожиріння, ЦД 2-го типу, артеріальну гіпертензію (АГ) та дисліпідемію (ДЛП) – високий рівень ТГ і низький рівень ХС ЛПВЩ (Chalasan et al., 2018).

Ожиріння являє собою найпоширеніший фактор ризику МАЖХП. Щоб з'ясувати, чи пов'язане центральне ожиріння із розвитком МАЖХП після поправки на загальне ожиріння, був проведений метааналіз 20 досліджень. За отриманими

даними, зведене співвідношення шансів для ОТ та ІМТ становило 2,34 і 2,85 відповідно (Pang et al., 2015).

Попри те, що МАЖХП, СГМД та СГМД із прогресувальним фіброзом тісно пов'язані з ЦД 2-го типу, рівень їх глобальної поширеності не був достатньо вивчений. Із метою оцінити поширеність МАЖХП, СГМД і прогресувального фіброзу серед пацієнтів із ЦД 2-го типу вчені виконали метааналіз даних 80 досліджень із 20 країн. Згідно з результатами, глобальна поширеність МАЖХП з-поміж осіб із ЦД 2-го типу становила 55,5%, а СГМД – 37,3% (Younossi et al., 2019).

Наразі з'являється все більше доказів, що МАЖХП пов'язана з АГ. У метааналізі даних 11 досліджень оцінювали природу та величину зв'язку між МАЖХП та АГ. Результати продемонстрували, що наявність АГ суттєво корелювала із підвищеним ризиком розвитку МАЖХП. Зведений аналіз показав, що наявність МАЖХП значною мірою асоціювалася зі збільшенням захворюваності на АГ, що вказувало на наявність двостороннього зв'язку між МАЖХП та АГ, яка не залежала від традиційних кардіометаболічних факторів ризику (Li et al., 2022).

ДЛП, яка включає високі рівні ТГ та низькі рівні ХС ЛПВЩ у сироватці крові, також часто зустрічається у пацієнтів із МАЖХП. Поширеність МАЖХП серед осіб із ДЛП, які відвідували клініки, становила 50% (Assy et al., 2000).

МС і такі його компоненти, як ожиріння, порушення метаболізму глюкози, високий АТ і ДЛП тісно пов'язані з ІР. Патогенез МАЖХП здебільшого залишається невідомим. А. J. Sanyal et al. (2001) за допомогою евлікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту продемонстрували, що периферична ІР наявна як у хворих на МАЖХП, так і на СГМД. Результати окремих досліджень показали, що дефекти в сигнальному шляху інсуліну, особливо ті, що пов'язані з субстратом інсулінового рецептора-2 (IRS-2), безперечно причетні до патогенезу ІР (Vollenweider et al., 2002). У дослідженні на щурах ІР розвинулася у тварин із МАЖХП, що вказувало на підвищення рівня глюкози у крові та інсуліну натщесерце, збільшення маси епідидимального жиру, наявний стеатоз печінки та запалення, а також зниження рівня матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) і білка IRS-2 порівняно із групою контролю. Крім того, сенсibilізатор інсуліну піоглітазон сприяв значному відновленню, включно із підвищенням рівня мРНК і білка IRS-2 (Xing et al., 2011). Відповідно, ІР може значною мірою зумовлювати розвиток МАЖХП.

Вплив порушень ліпідного обміну, викликаних ІР, на розвиток МАЖХП показано на рисунку 1. Накопичена вісцеральна жирова тканина виробляє більше запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та ІЛ-1b, і менше адипонектину, що викликає систему ІР (Berg et al., 2005). Метаболізм вільних жирних кислот (ВЖК) змінюється у разі ІР (Yanai et al., 2016). Ферменти ліпопротеїліпаза (ЛПЛ) і гормоночутлива ліпаза (ГЧЛ) є лімітуючими факторами для метаболізму ТГ і жирних кислот (ЖК). Адаже ЛПЛ гідролізує позаклітинні ТГ у ліпопротеїнах, а ГЧЛ – внутрішньоклітинні ТГ в адипоцитах (Kelley et al., 2001).

ІР посилює експресію та активність ГЧЛ у жировій тканині. ГЧЛ каталізує гідроліз ТГ у ВЖК (Fisher et al., 2012). ІР тісно пов'язана із надлишковим накопиченням ТГ у скелетних м'язах (Kelley et al., 2001). ІР знижує окислення ЖК, що призводить до зменшення їх використання і зберігання ТГ у скелетних м'язах. Кількість сироваткових ВЖК збільшується внаслідок посиленого вивільнення з жирової тканини та зменшення використання ЖК у скелетних м'язах. Збільшена кількість ВЖК потрапляє до печінки, що спричиняє надмірне утворення багатих на ТГ ліпопротеїнів, таких як ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ). ІР пов'язана зі зниженою деградацією апо-В100 і підвищенням утворенням апо-СІІІ у печінці (Chen et al., 1994). Це підвищує рівень ЛПДНЩ, оскільки як апо-В100, так і апо-СІІІ беруть участь в утворенні ЛПДНЩ. ІР збільшує експресію мікросомального білка переносника ТГ – ключового ферменту, що залучений у формування ЛПДНЩ (Taghibiglou et al., 2000).

В інсулінорезистентному стані підвищене надходження ВЖК до печінки, знижена деградація апо-В100 й посиленна експресія апо-СІІІ і мікросомального білка переносника ТГ можуть підвищити продукцію ЛПДНЩ у печінці. ІР також викликає підвищену експресію білка Іс, що зв'язує регуляторний елемент стеролу (SREBP-1c), який збільшує синтез ЖК (Avramoglu et al., 2006). Печінковий метаболізм ЖК регулюється поєднанням поглинання ЖК, експорту ЖК шляхом секреції ЛПДНЩ, синтезу ЖК *de novo* за допомогою SREBP-1c і використання ЖК шляхом β-окислення. Однією з особливостей МАЖХП є накопичення ЖК у печінці.

Існують два основних фізично різні види ХС ЛПДНЩ: ЛПДНЩ1 – більші, багаті на ТГ, і менші ЛПДНЩ2 (Duran et al., 2021). За нормальних концентрацій ТГ ЛПДНЩ1 і ЛПДНЩ2 циркулюють приблизно у рівних пропорціях. Накопичення ТГ у печінці та ІР збільшують секрецію ЛПДНЩ1 (Taskinen et al., 2011). Було показано, що пацієнти із СГМД мають виразніше постпрандальне накопичення ЛПДНЩ1 у кишечнику та печінці, перекисне окислення ЛПНЩ та знижений загальний антиоксидантний статус (Musso et al., 2008). Постпрандальне накопичення ЛПДНЩ1 незалежно передбачає утворення окисленого ХС ЛПНЩ і знижений загальний антиоксидантний статус при СГМД. Постпрандальне накопичення ЛПДНЩ1 у кишечнику пов'язане із прооксидантним дисбалансом при СГМД, та обидва корелюють із тяжкістю захворювання печінки.

У щурів з ожирінням було виявлене надмірне утворення ХС ЛПДНЩ порівняно із тваринами групи контролю (Qin et al., 2012). У печінці щурів з ожирінням рівні мРНК ФНП-α, ІЛ-1b та ІЛ-6 були підвищені, а мРНК білка IRS-2 та фосфорилування тирозину – знижені. Надмірне утворення ЛПДНЩ у печінці значною мірою пов'язане із печінковим окисним стресом, запаленням і резистентністю до інсуліну. Однак залишається незрозумілим, чи має ХС ЛПДНЩ сам по собі властивість посилювати фактори загострення фіброзу печінки чи метаболічні порушення, що індукують надмірне утворення ХС ЛПДНЩ та сприяють фіброзу печінки. Накопичення ТГ і гіперпродукція ХС ЛПДНЩ також є ознаками МАЖХП.

Мікросомальний білок-переносник (МБП) ТГ переважно експресується в гепатоцитах і ентероцитах та необхідний для утворення й секреції ЛПДНЩ. У гені МБП ТГ був ідентифікований рідкісний причинно-наслідковий варіант, який асоціювався із прогресувальною МАЖХП, що не має зв'язку із МС (Grove et al., 2023). Гепатоцитоподібні клітини, отримані від гомозиготного донора, мали значно нижчу активність МБП ТГ і нижчу секрецію ліпопротеїну апо-В, ніж клітини дикого типу (wild-type cells). Накопичення цитоплазматичних ТГ у гепатоцитоподібних клітинах викликало стрес ендоплазматичного ретикулу, секрецію прозапальних медіаторів і продукцію активних форм кисню (АФК). Цей варіант гена МБП ТГ корелював із прогресувальною МАЖХП. Підвищення експресія МБП ТГ може бути корисною у профілактиці розвитку МАЖХП, тоді як накопичення ТГ у цитоплазмі здатне викликати МАЖХП.

Окислення ЖК починається в пероксисомах, а потім остаточно відбувається у мітохондріях (Hong et al., 2021). При ожирінні ω-окислення ферментами цитохрому Р450 сприяє окисленню ЖК. Цей шлях окислення ЖК генерує велику кількість АФК (Moreno-Fernandez et al., 2018). Надходження ЖК у мітохондрії залежить від карнітин-пальмітоїлтрансферази 1 (СРТ-1). Одним з основних регуляторів СРТ-1 є рецептор-α, активований проліфератором пероксисом (PPAR-α) (Hinds et al., 2017; Stec et al., 2016). Активіація PPAR-α індукує транскрипцію генів, пов'язаних з окисленням ЖК (Francque et al., 2015). Вісцеральне ожиріння та резистентність до інсуліну негативно корелюють з експресією гена PPAR-α в печінці (Wang et al., 2020).

Надмірна експресія аро-СІІІ, незалежно від харчування із високим вмістом жирів, викликає ознаки, подібні до МАЖХП, що включають (Paiva et al., 2017):

- збільшення вмісту ліпідів у печінці;
- зниження антиоксидантної здатності;
- підвищення експресії ФНП-α та ІЛ-1b;
- зниження експресії рецептора адипонектину.

В експериментальних дослідженнях у мишей із гіперекспресією апо-СІІІ харчування із високим вмістом жирів спричиняло ІР печінки й збільшення плазматичного ФНП-α у вісім разів та ІЛ-6 на 60%. Загибель клітин і апоптоз посилювалися у мишей із надмірною експресією апо-СІІІ незалежно від дієти.

Початок на попередній стор.

Лікування фенофібратом пригнічувало кілька ефектів, пов'язаних із харчуванням та експресією апо-СІІІ, але не нормалізувало ознаки запалення, навіть коли вміст ліпідів у печінці було повністю скориговано (Paiva et al., 2017).

Підвищення апо-СІІІ відіграє важливу роль у запаленні печінки та загибелі клітин при МАЖХП. Немає повідомлень про побічні ефекти дефіциту апо-СІІІ на тлі МАЖХП, тоді як зростання апо-СІІІ може негативно вплинути на розвиток МАЖХП.

Збільшення кількості ВЖК спричиняє ІР печінки через взаємодію із передачею сигналів інсуліну (Roden et al., 2000; Wen et al., 2011). Антиліполітична функція інсуліну порушується при ІР, що може зумовлювати синтез ТГ у печінці. Насичені ЖК утворюють ліпотоксичні проміжні продукти, такі як діацилгліцерини (Neuschwander-Tetri et al., 2010). Ліпотоксичні проміжні продукти викликають стрес ендоплазматичного ретикулуму та утворення АФК, які є основними факторами патогенезу СГМД (Sinha et al., 2023). Зв'язуючись із Toll-подібним рецептором 4, насичені ЖК сприяють посиленню мітохондріальної дисфункції та активації прозапального ядерного фактора каппа В (NF-κВ) (Fuchs et al., 2012).

У дослідженнях на тваринних моделях, особливо тих, де використовувалося молекулярне інгібування синтезу ТГ, та в низці випробувань щодо вивчення обміну ліпідів у людини було виключено ТГ як головний ліпотоксичний медіатор СГМД (Yamaguchi et al., 2007). Тепер основна увага приділяється іншим видам ліпідів, зокрема ВЖК, діацилгліцерину, токсичним фосфоліпідам (церамідам, сфінголіпідам) та останнім часом ХС (Neuschwander-Tetri et al., 2010). ІР активує білок, що регулює обмін стеролів в організмі людини (SREBP-2), який індукує експресію 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази). Вона обмежує швидкість біосинтезу ХС, що призводить до збільшення вільного ХС та ефіру ХС у печінці. Це може спричинити розвиток запалення та загибель клітин (Van Rooijen et al., 2011).

Зв'язок МАЖХП з АССЗ

Ретроспективний аналіз 619 пацієнтів із діагнозом МАЖХП показав, що трьома найпоширенішими причинами смерті серед таких хворих є (Angulo et al., 2015):

- СС-події (38,3%);
- злоякісні пухлини, не пов'язані з печінкою (18,7%);
- ускладнення цирозу печінки (7,8%).

Отже, СС-події виявилися найважливішим чинником смертності в осіб із МАЖХП. Проведений метааналіз продемонстрував, що МАЖХП суттєво корелює зі збільшенням розвитку ССЗ (Musso et al., 2011). Проте для СГМД характерний вищий рівень смертності, пов'язаної саме з печінкою.

Тому можна стверджувати, що пацієнти із МАЖХП є групою високого ризику щодо ССЗ, а також виникнення СГМД.

У багатоцентровому великому ретроспективному дослідженні ІМТ осіб із МАЖХП був значно вищим, ніж у тих, хто не мав МАЖХП (p<0,01) (Eguchi et al., 2012). Зокрема, спостерігалось зростання частоти МАЖХП на 7,4-11,4% на 1 кг/м² за ІМТ. Оцінка показника поширеності МАЖХП виявила лінійне зростання при підвищенні рівнів ТГ і ХС ЛПНЩ у сироватці крові та лінійне зниження при збільшенні вмісту ХС ЛПВЩ. Поширеність МАЖХП становила 22,8% у пацієнтів із нормальним рівнем ТГ (<150 мг/дл) і 59,5% у хворих на гіпертригліцеридемію (>150 мг/дл). Окрім того, захворюваність на МАЖХП становила 27,3% в осіб із нормальним значенням ХС ЛПВЩ (>40 мг/дл) і 61,7% на тлі зниженого рівня ХС ЛПВЩ (<40 мг/дл). Зокрема, поширеність МАЖХП становила 26,4% у пацієнтів із нормальним ХС ЛПНЩ (<140 мг/дл) і 38,5% за дуже високого рівня ХС ЛПНЩ (>140 мг/дл) (Eguchi et al., 2012).

Збільшення концентрації ХС ЛПДНЩ при МАЖХП спричинене ІР, а наявність ІР зменшує деградацію ХС ЛПДНЩ у крові (див. рис. 1). ІР негативно впливає на ферменти, такі як ЛПЛ і печінкова ліпаза (ПЛ). Це призводить до розвитку атерогенної ДЛП: зниження ХС ЛПВЩ, підвищення рівня дрібних щільних частинок ЛПНЩ (дшЛПНЩ) і залишкових ліпопротеїнів (Yanai et al., 2022). Крім того, ІР знижує активність ЛПЛ. Це фермент, що обмежує швидкість катаболізму ліпопротеїнів, багатих на ТГ, таких як ХС ЛПДНЩ і ліпопротеїнів проміжної щільності (ЛППЩ). Також знижений катаболізм ліпопротеїнів, багатих на ТГ завдяки ЛПЛ, сприяє утворенню ЛПВЩ (Nikkila et al., 1978). Таким чином, знижена активність ЛПЛ зумовлює збільшення вмісту ХС ЛПДНЩ і ЛППЩ та зменшення ХС ЛПВЩ.

Активність ПЛ – ферменту, який полегшує катаболізм ЛПВЩ, корелює з ІР. Низькі рівні ХС ЛПВЩ у сироватці крові частково можуть бути наслідком підвищеного кліренсу ПЛ (Kasim et al., 1987). Розмір ЛПНЩ обернено пропорційний активності ПЛ (Vega et al., 1998). Пацієнти із високим рівнем ПЛ мають більший вміст ХС ЛПНЩ порівняно з особами із низькою активністю ПЛ (Zambon et al., 1993). Наявність ІР призводить до підвищення активності ПЛ та рівня атерогенних ліпопротеїнів і дшЛПНЩ. Залишкові ліпопротеїни також проходять значне внутрішньосудинне ремоделювання. ЛПЛ, ПЛ і білок-переносник ефіру ХС (СЕТР) викликають структурні й атерогенні зміни, які відрізняють залишкові ліпопротеїни від незалишкових (Duran et al., 2021). Через ЛПЛ-опосередковане видалення ТГ та СЕТР-опосередкований обмін ТГ на ХС ЛПНЩ і ЛПВЩ залишкові ліпопротеїни містять більше ХС, ніж новоутворені ЛПДНЩ (Schwartz et al., 2012).

Антиатерогенний ефект відбувається завдяки ролі ЛПВЩ у зворотному транспорті ХС із атеросклеротичних бляшок (Yanai et al., 2022). Таким чином, зниження ЛПВЩ

призводить до атерогенного стану. Оскільки частинки дшЛПНЩ не розпізнаються рецептором ЛПНЩ, вони залишаються у крові протягом тривалого часу. Зокрема, дшЛПНЩ мають схильність до ендотеліальної адгезії та проникнення у субендотеліальний простір. Також через недостатню антиоксидантну здатність дшЛПНЩ легко окислюються. Надалі ЛПНЩ та дшЛПНЩ поглинаються макрофагами через рецептор-акцептор після окисної модифікації (Yanai et al., 2022). Залишкові ліпопротеїни поглинаються макрофагами без таких модифікацій, як окислення, що є високою атерогенною властивістю.

Інсулін модулює експресію та активність рецепторів ЛПНЩ. Відсутність активності інсуліну пригнічує транскрипцію рецепторів ЛПНЩ, що може пояснити підвищення рівня ХС ЛПНЩ при ІР (Chandra et al., 2021). Білок, подібний до білка Німана-Піка С1 (NPC1L1), відіграє ключову роль у всмоктанні ХС в кишечнику.

Експресію NPC1L1 досліджували на щурах без ЦД та щурах із ЦД, яких годували ХС (Lally et al., 2007). Було виявлено позитивну кореляцію між рівнем мРНК NPC1L1 у кишечнику та ХС хіломікронів. Білок 1, подібний до рецептора ЛПНЩ (LRP1), є ендоситним і сигнальним рецептором, що експресується в кількох тканинах і має вирішальне значення при виведенні залишків хіломікронів із циркуляції (Actis Dato et al., 2018). На додачу, ЛПНЩ та інші багаті на ХС ліпопротеїни, що містять апо-В, викликають розвиток атеросклерозу, шойно затримуються та модифікуються в артеріальній стінці (Boren et al., 2016).

Терапевтичні підходи у веденні пацієнтів із МАЖХП

Зменшення маси тіла та зниження рівня атерогенних ліпопротеїнів є важливими для покращення прогнозу в пацієнтів із МАЖХП. Модифікація способу життя, як-от дотримання належного харчування та підвищення фізичної активності, а також хірургічні втручання для зниження ваги можуть бути перспективними стратегіями для осіб із МАЖХП.

Модифікація способу життя
Дієтотерапія

Наріжним каменем терапії МАЖХП є втрата ваги шляхом зміни способу життя. Дієта з низьким вмістом вуглеводів показала сприятливі результати для зменшення маси тіла та вмісту жиру в печінці у кількох дослідженнях (Ahn et al., 2019). У метааналізі восьми рандомізованих клінічних досліджень (РКД) середземноморська та гіпокалорійна дієта, за якої слід надавати перевагу ненасиченим ЖК, сприяла поліпшенню вмісту внутрішньопечінкових ліпідів та печінкових ферментів у хворих на МАЖХП (Houttu et al., 2021). Інший метааналіз показав, що низькокалорійне харчування позитивно впливало на рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) та ступінь стеатозу печінки (Haigh et al., 2022). Дотримання середземноморської дієти зумовлювало зниження рівнів АЛТ, індексу жирової дистрофії та щільності печінки за даними ультразвукового дослідження. Було виявлено залежність між ступенем обмеження калорій і сприятливим впливом на функцію печінки та втрату ваги у пацієнтів із МАЖХП.

Періодичне голодування, що включає голодування через день, та інші форми тимчасового обмеження калорійності, вже привернули увагу науковців, які займаються дослідженнями на тваринах (Cho et al., 2019; Harris et al., 2018). Було доведено, що голодування може бути корисним для контролю ваги та зменшення метаболічних і СС-ризиків (Rizza et al., 2014). За даними метааналізу, спостерігалися значні відмінності у масі тіла, ІМТ, АЛТ і рівнях аспаратамінотрансферази (АСТ) між контрольною групою пацієнтів та тими, хто практикував періодичне голодування (Yin et al., 2021). В іншому метааналізі було показано, що після дієти із періодичним голодуванням показники ваги, ІМТ і співвідношення об'єму талії до стегон значно поліпшилися. У дорослих пацієнтів із МАЖХП після застосування цього терапевтичного підходу спостерігалось зниження сироваткових рівнів АЛТ та АСТ, а також ступеня стеатозу печінки й печінкової жорсткості, вимірної за допомогою вібраційно-контрольованої транзитної еластографії (Lange et al., 2023).

Тренування та фізична активність

Збільшення фізичної активності, незалежно від зміни харчування, було пов'язане зі значним зменшенням вмісту внутрішньопечінкових ліпідів і зниженням рівнів АЛТ і АСТ (Orci et al., 2016). Пацієнти із високими показниками ІМТ мають більше шансів отримати користь від фізичної активності. Фізичні вправи порівняно зі стандартним лікуванням зменшують концентрацію АЛТ і АСТ у сироватці крові та кількість внутрішньопечінкового жиру (Katsagoni et al., 2017).

При оцінці впливу фізичної активності у дітей з ожирінням фізичні вправи асоціювалися зі значним зниженням рівня вісцерального, підшкірного і внутрішньопечінкового жиру, а також зменшенням гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) (Gonzalez-Ruiz et al., 2017). Також контрольовані фізичні вправи значно зменшували вміст жиру в печінці у молодих пацієнтів порівняно із контрольними групами (Medrano et al., 2018).

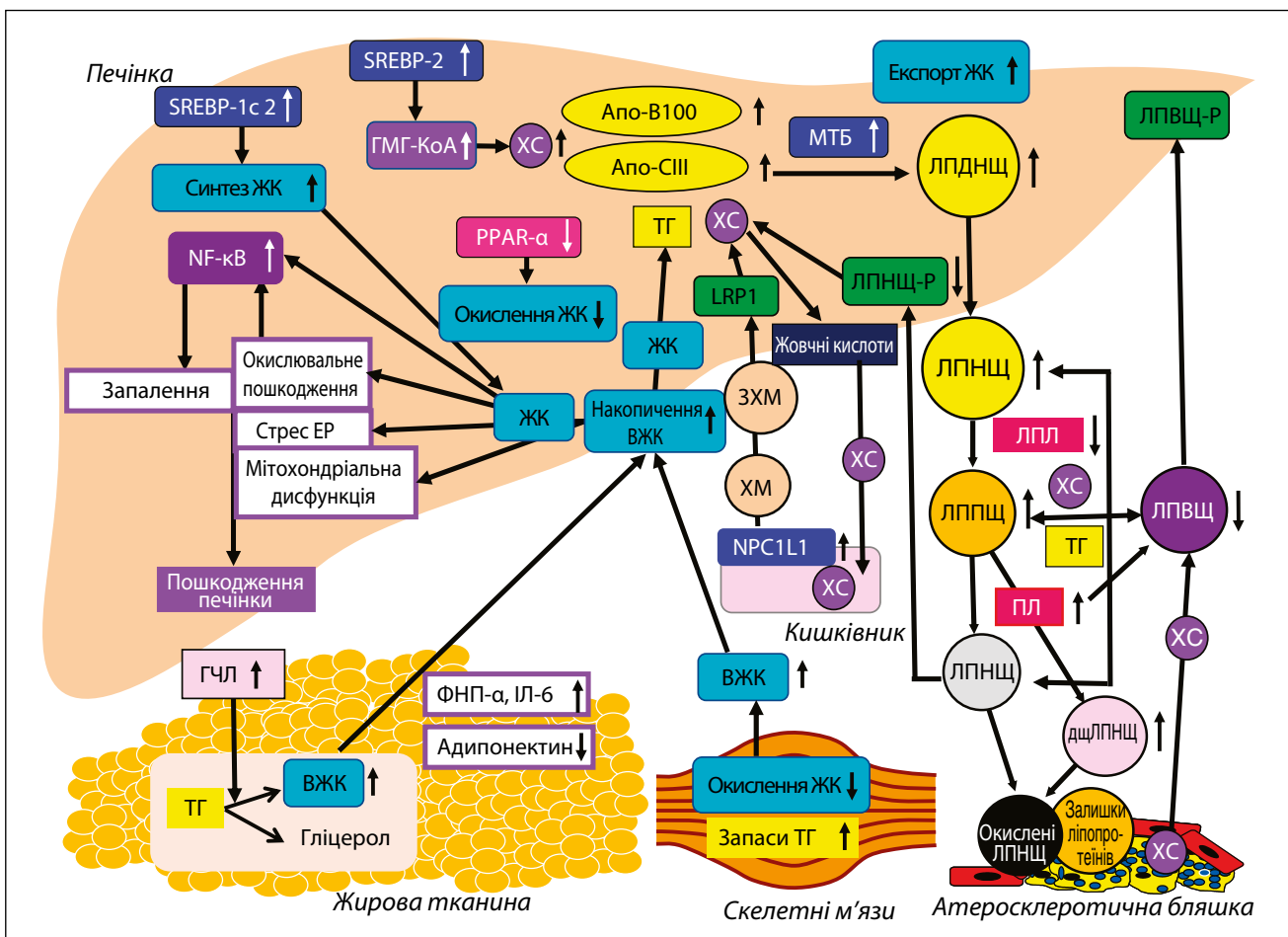


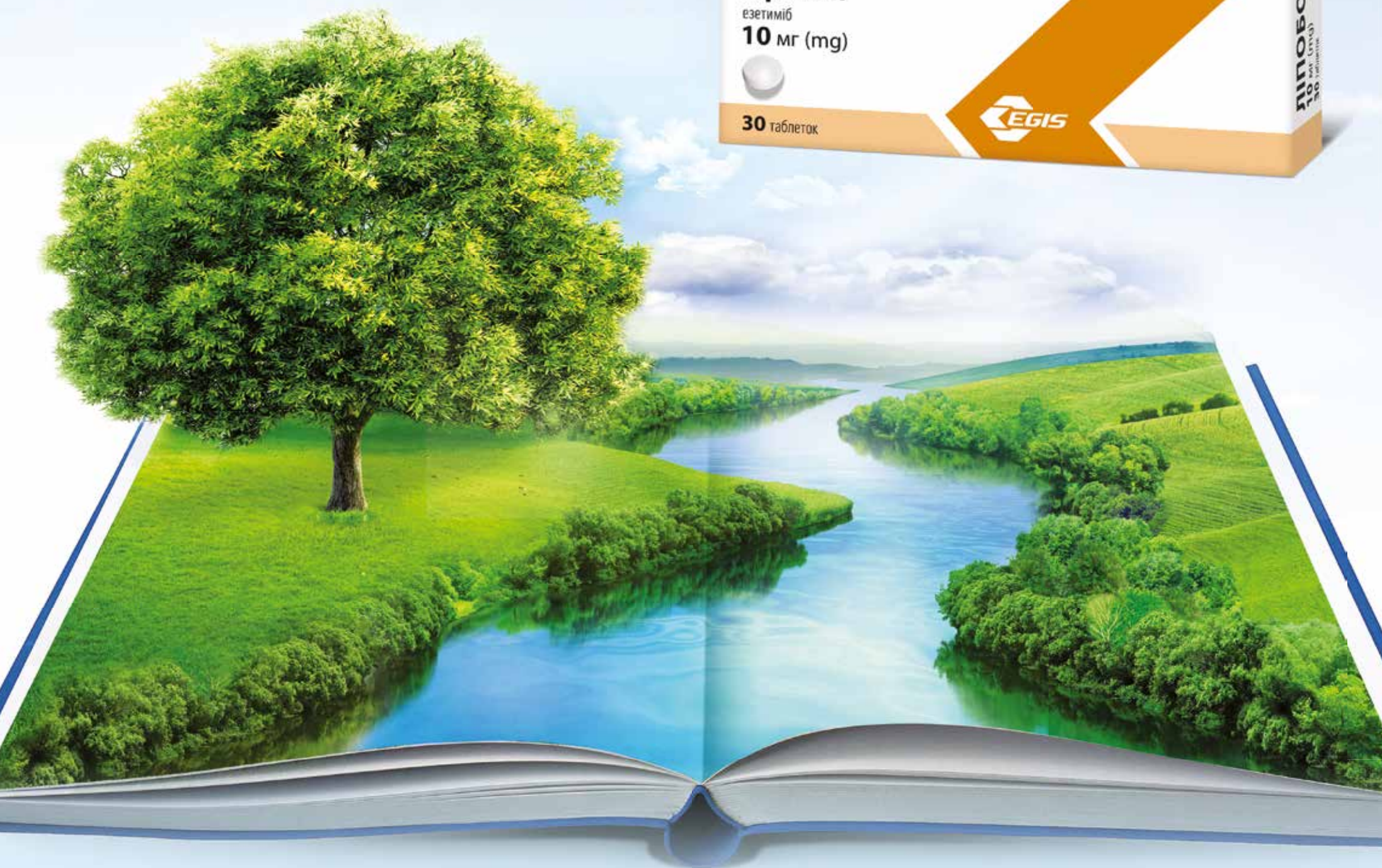
Рис. 1. Порушений метаболізм ліпідів, можливо, викликаний ІР, та його зв'язок із розвитком МАЖХП

Примітки: Аро-В100 – апопротеїн В100; Аро-СІІІ – апопротеїн СІІІ; ГМГ-КоА – 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктаза; EP – ендоплазматичний ретикулум; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; дшЛПНЩ – дрібні щільні частинки ЛПНЩ; ЛПНЩ-Р – рецептор ЛПНЩ; ЛППЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності; ЛПВЩ-Р – рецептор, що зв'язується із ЛПВЩ; ЛППЩ – ліпопротеїни проміжної щільності; МТБ – мікросомальний білок переносника ТГ; ХМ – хіломікрони; ЗХМ – залишки хіломікронів; ПЛ – печінкова ліпаза; LRP1 – білок 1, подібний до рецептора ЛПНЩ; NF-κВ – прозапальний ядерний фактор каппа В; NPC1L1 – транспортер ХС, білок, подібний до білка Німана-Піка С1; PPAR-α – рецептор α, активований проліфератором пероксисом; SREBP-1с – білок 1с, що зв'язує регуляторний елемент стеролу; SREBP-2 – білок, що регулює обмін стеролів в організмі людини. Чорні та білі стрілки, спрямовані вгору або вниз, вказують на збільшення або зменшення експресії чи активності відповідно. Суцільні чорні лінії позначають потік речовин і наслідки кожної метаболічної події.

ЛІПОБОН

езетиміб

ПОСИЛЮЄ
ДІЮ СТАТИНУ¹



ПОКАЗАННЯ:

*Первинна гіперхолестеринемія
Профілактика серцево-судинних подій*

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія
Гомозиготна ситостеролемія**

Езетиміб – новий клас ліпідознижувальних речовин, відмінний від статинів*

¹ – 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.

ЛІПОБОН®. Склад. 1 таблетка містить езетимібу 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інші ліпомодифікуючі засоби. Код АТХ С10А Х09. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза езетимібу становить 10 мг на добу. При додаванні езетимібу до статину слід продовжувати прийом початкової дози цього статину або більш високої дози статину, яка вже була призначена. Езетиміб можна приймати у будь-який час доби незалежно від прийому їжі. **Показання.** Первинна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних подій. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСП). Гомозиготна ситостеролемія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, втома та ін.* **Р.П.** № UA/18290/01/01. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

*Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. **Тел.:** +38 (044) 496 05 39, факс +38 (044) 496 05 38.



Час діяти

Клівас® Плюс

Потужне рішення проти стійко підвищеного холестерину

Фіксована комбінація статин + езетиміб корисніша в зниженні рівня ХС ЛПНЩ та запобігання MACE* в порівнянні з терапією поокремо¹

Комбінована терапія статин + езетиміб рекомендована пацієнтам високого та дуже високого ризику, як основний стандарт лікування для досягнення більш раннього зниження >50% холестерину ЛПНЩ²

Менший рівень відмов від терапії в порівнянні з високоінтенсивною терапією статинами³



* великі серцеві та/або цереброваскулярні події

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас® Плюс.

Склад. 1 таблетка містить езетимібу 10,0 мг та розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг, або 41,6 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг, 20 мг або 40 мг). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВФ06. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), зменшуючи загальну кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ. Езетиміб належить до класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують всмоктування в кишечнику холестерину та зав'язаних з ним рослинних стеролів. **Показання.** Первинна гіперхолістеринемія. Профілактика серцево-судинних захворювань. **Протипоказання.** Печерчутливість до діючої речовини (розувастатину, езетимібу) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі стійке підвищення сироваткових рівнів трансаміназ невідомої етіології та підвищення сироваткового рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми (ВМН) (див. розділ «Особливості застосування»). Вагітність, годування груддю. Препарат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не використовують належні засоби

контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Міопатія (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування з комбінацією софосбувір/велпатасвір/воксилпревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Супутня терапія циклоспорином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам з факторами ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу застосування дози 40 мг/10 мг протипоказане. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; спадкові м'язові захворювання в особистому чи сімейному анамнезі; наявність в анамнезі токсичного впливу на м'язи, спричиненого іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, у яких може виникнути підвищення рівня лікарського засобу в плазмі крові; азіатське походження пацієнта; супутнє застосування фібрата (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). **Побічні реакції.** Цукровий діабет, головний біль, запаморочення, запор, нудота, абдомінальний біль, діарея, метеоризм, міалгія, астенія, втома; підвищення рівнів АЛТ та/або АСТ (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія випуску.** За рецептом. Р.П. № UA 19917/01/01, UA 19917/01/02, UA 19917/01/03. **Виробник:** ЕЛПЕН ФАРМАСЬОТИКАЛ КО., ІНК, Маратхонс Аве. 95, Пікермі Аттики, 19009, Греція.

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1 – Farnier M. et al; Projected impact of treatment intensification with statin, ezetimibe, and statin plus ezetimibe fixed-dose combination on MACE across six countries. Eur J of Prev Cardiol 2022;29:2264-2271; <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac214>.

2 – Kausik K. et al; Combination lipid-lowering therapy as first line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J 2022, 21:830-833, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab71>.

3 – Yang-Joon Lee et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial. Eur Heart J, 2023 (14):972-983 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac709>.

ТОВ «Асіно Україна»,
Київ, 6-р Вацлава Гавела, 8, 03124
Компанія Acino Group, Швейцарія,
+38 044 281 2333,
acino.ua



Місце комбінованої терапії розувастатином та езетимібом (Клівас® Плюс) в сучасній клінічній практиці

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються ключовою причиною інвалідності та смерті в усьому світі. В численних дослідженнях доведено причинно-наслідковий зв'язок між високою частотою серцево-судинних (СС) ускладнень і великою концентрацією холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Основою профілактики атеросклеротичних ССЗ є зниження рівня ХС ЛПНЩ, що досягається призначенням статинів. Однак нерідко одного лише лікування статинами виявляється недостатньо, – у таких випадках вдаються до використання комбінованої гіполіпідемічної терапії (ГЛТ). Провідні вітчизняні фахівці у галузі кардіології поділилися власним досвідом застосування ГЛТ, зокрема комбінованого препарату розувастатину та езетимібу Клівас® Плюс (ACINO, Україна), в реальних клінічних умовах.

? Чи можна вважати комбіновану ГЛТ статинами та езетимібом сучасним ефективним методом корекції СС-ризиків?



Тетяна Іванівна Куценко, лікарка-кардіологиня вищої категорії Тернопільської обласної клінічної лікарні, наголосила, що у сучасному кардіологічному світі монотерапія статинами поступово втрачає свою актуальність. Відомо, що подвоєння дози цих препаратів у пацієнтів груп дуже високого та екстремально високого ризику збільшує гіполіпідемічний ефект лише на 6%. При цьому застосування комбінованої терапії з використанням езетимібу забезпечує зниження рівня ХС ЛПНЩ на третину від вихідного (Kim et al., 2019). Показанням для призначення ГЛТ статинами та езетимібом слід вважати не вихідний рівень ХС, а результати оцінки загального СС-ризиків (Скибчик, Соломенчук, 2019).

У межах вторинної профілактики комбінована статинотерапія показана пацієнтам із високим, дуже високим та екстремально високим СС-ризиком. Останню групу почали виокремлювати кілька років тому. До неї відносять осіб із гострим коронарним синдромом (ГКС) в анамнезі у поєднанні з подіями в іншій судині впродовж останніх двох років, захворюваннями периферичних артерій, ураженням кількох судинних басейнів (нирки, мозок), багатосудинним ураженням коронарних артерій чи сімейною гіперхолестеринемією (ESC/EAS, 2019).

У повсякденній практиці перед лікарем часто постає питання: чи потрібно при досягненні цільових рівнів ХС ЛПНЩ на тлі комбінованої ГЛТ відмінити езетиміб та переходити на монотерапію статинами. За даними літератури, при відміні комбінації препаратів концентрація ХС ЛПНЩ зростає на 20% (власне, ефект езетимібу), та, відповідно, підвищується СС-ризик.

Пані Куценко поділилася власним позитивним клінічним досвідом ведення пацієнтів із різним СС-ризиком на тлі застосування комбінованої терапії препаратом Клівас® Плюс у дозі 20/10 мг. Під наглядом перебувало 76 пацієнтів, серед яких 60 було із дуже високим ризиком та 16 – з екстремально високим ризиком, що мали вихідні показники ХС ЛПНЩ у межах 3,6-5,2 ммоль/л. Хворим призначали препарат Клівас® Плюс у дозі 20/10 мг, контроль ефективності терапії проводили через 10-12 тижнів. У результаті 75% пацієнтів групи екстремально високого ризику досягли цільових значень ХС ЛПНЩ 1,2-0,9 ммоль/л, та їм було рекомендовано і далі приймати Клівас® Плюс у дозі 20/10 мг. У 60% хворих із дуже високим ризиком вдалося досягти рівня ХС ЛПНЩ 1,4-1,6 ммоль/л, після чого вони продовжили терапію в тій самій дозі. У 5 пацієнтів показник ХС ЛПНЩ становив 0,8-0,9 ммоль/л, та їм було рекомендовано продовжити лікування препаратом Клівас® Плюс по 10/10 мг. Серед усіх пацієнтів 14 не звернулися на повторний огляд.

Важливо зазначити, що показник загальної смертності з-поміж осіб із ГКС, які початково приймали комбінований препарат Клівас® Плюс, був нижчим, аніж на тлі монотерапії статинами. Отже, додавання езетимібу забезпечує додаткове зниження рівня ХС ЛПНЩ та покращує прогноз за рахунок зниження ризику СС-подій, особливо інсультів, що підтверджується даними літератури (ESC/EAS, 2019; Lewek et al., 2023). При цьому засвідчено, що повернення до монотерапії статинами

супроводжується зворотним ефектом. При комбінованому лікуванні пацієнти рідше самовільно припиняють приймання ліків. Таким чином, комбінацію статинів та езетимібу можна вважати сучасним високоефективним методом корекції СС-ризиків.

? Чи сприяє застосуванням стартової комбінації розувастатину й езетимібу підвищенню комплаєнсу та ефективності терапії?



Тамара Яківна Чурсіна, к.мед.н., лікарка-кардіологиня КНП «Міська поліклініка № 1» (м. Чернівці), зазначила, що отримання ефективної та безпечної терапії з приводу наявної проблеми – основна надія хворого на прийомі у лікаря. Призначення оптимального лікування, зважаючи на перебіг основного та супутніх захворювань, факторів ризику, індивідуальних особливостей пацієнта, із метою поліпшення якості життя та прогнозу хвороби, є ключовою метою клініциста.

ССЗ – це переважно хронічні патології, які потребують тривалого приймання ліків. Статини являють собою препарати із переконливою доказовою базою щодо профілактики й терапії захворювань, пов'язаних з атеросклерозом.

Іноді у лікарів виникають побоювання щодо розвитку побічних ефектів препаратів та зважання на «нормальний» показник загального ХС або ліпідограми. Норми загального ХС визначаються індивідуально, з урахуванням групи СС-ризиків. Цільові рівні ХС ЛПНЩ залежать від СС-ризиків кожного пацієнта: чим вища ймовірність СС-подій, тим нижчим має бути рівень ХС ЛПНЩ.

Сучасним статинам притаманна низька частота небажаних явищ. Більшість побічних реакцій є дозозалежними. З огляду на рекомендовані цільові рівні ХС ЛПНЩ у пацієнтів із дуже високим і високим СС-ризиком, найважливішою властивістю статинів, яку необхідно враховувати при виборі препарату, слід вважати силу їх гіполіпідемічної дії. Найчастіше призначають розувастатин, який є одним із найпотужніших засобів (Кочуев, 2021).

Перевагою гідрофільного розувастатину є те, що він мінімально метаболізується системою ферментів цитохрому Р450. Властивості розувастатину сприяють підвищенню ефективності терапії (при використанні менших доз) та прихильності пацієнтів до лікування (Jaam et al., 2023).

Згідно із сучасними рекомендаціями, до статинів у максимальній переносимій дозі доцільно додавати гіполіпідемічний препарат езетиміб. При застосуванні разом зі статинами він знижує рівень ХС ЛПНЩ на 15-24% шляхом пригнічення всмоктування ХС із кишечника через блокування рецептора Німана-Піка (Phan et al., 2020). Також призначення комбінації статинів та езетимібу можна вважати першим кроком для досягнення значного зниження ХС ЛПНЩ на >50% на ранній стадії у пацієнтів із високим та дуже високим СС-ризиком.

Підтверджено ефективність проведення комбінованої ГЛТ езетимібом (10 мг) та розувастатином (20 мг), особливо у фіксованій дозі в одній таблетці, як стартової тактики лікування (у пацієнтів, які не переносять високоінтенсивну статинотерапію). Таку терапію можна рекомендувати пацієнтам високого СС-ризиків зі значним підвищенням рівня загального ХС >8 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л. При цьому зростають можливості досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ за мінімізації небажаних явищ та підвищення прихильності до тривалої терапії (Katzmann et al., 2022; Bays et al., 2011). ГЛТ розувастатином у дозі 20 мг та езетимібом по 10 мг здатна забезпечити швидке зниження ХС ЛПНЩ

до цільового рівня у пацієнтів групи дуже високого ризику із мінімальним ризиком побічних ефектів, що підвищує довіру до лікаря та обраної стратегії.

? Чому можна рекомендувати комбінацію статинів та езетимібу пацієнтам із коморбідними патологіями, високим та дуже високим СС-ризиком?



Оксана Степанівна Барабаш, к.мед.н., лікарка-кардіологиня Медичного центру Святої Параскеви (м. Львів), наголосила, що у розвитку атеросклерозу та пов'язаних із ним ССЗ відіграє роль підвищений рівень ХС ЛПНЩ у крові. Саме статини є основною групою препаратів, які впливають на рівень ХС та, відповідно, знижують СС-ризик. Проте

існує значний відсоток пацієнтів, які не досягають цільових рівнів ХС навіть на тлі приймання статинів у максимальних дозах. У таких випадках доцільно використовувати комбіноване лікування статинами із додаванням езетимібу, що дозволяє знизити рівень ХС ЛПНЩ на 65% порівняно із монотерапією статинами – лише на 30-50%.

Водночас постає питання безпеки застосування молекули езетимібу при комбінації зі статинами. Було проведено масштабне міжнародне клінічне дослідження IMPROVE-IT, в якому порівнювали ефекти комбінації симвастатину (40 мг) з езетимібом (10 мг) та монотерапії симвастатином (40 мг) у пацієнтів, які перенесли ГКС упродовж останніх 10 діб (Cannon et al., 2015). Середній вік хворих становив 64 роки. В учасників фіксувалася наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) та цукрового діабету (ЦД).

Комбіноване лікування статинами та езетимібом порівняно із монотерапією показало:

- користь у зменшенні концентрації ХС ЛПНЩ;
- ефективність у зниженні СС-ризиків серед коморбідних пацієнтів похилого віку;
- безпеку та сприятливий профіль щодо міжлікарських взаємодій.

Суттєвих відмінностей щодо впливу на показники аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) виявлено не було, що є важливим для осіб із ССЗ за наявності супутньої патології та приймання значної кількості ліків. Завдяки таким перевагам езетиміб внесено до сучасних клінічних рекомендацій щодо ведення хворих на гіперліпідемію.

У дослідженні I-ROSETTE комбінація езетимібу й розувастатину дозволяла ефективно та безпечно контролювати ліпідний профіль без розвитку будь-яких побічних реакцій (Hong et al., 2018). Окрім того, завдяки різній метаболічній дії двох препаратів, комбінована терапія переносилася краще, ніж розувастатин у відповідній дозі (Pradhan et al., 2020).

Пані Барабаш поділилася власним досвідом застосування комбінованої статинотерапії. Під наглядом перебували 40 пацієнтів високого ризику та 35 – дуже високого ризику, яким було призначено комбінований препарат Клівас® Плюс у дозах 10/10 і 20/10 мг. Хворі отримували лікування впродовж трьох місяців. У вихідних аналізах крові печінкові ферменти, а саме АЛТ і АСТ, були в межах норми або на верхній межі норми. Проте рівень ХС ЛПНЩ перебував поза цільового діапазону відповідно до поточних рекомендацій: >1,8 ммоль/л у пацієнтів високого ризику і >1,4 ммоль/л – за дуже високого ризику. Контроль ліпідограми, АЛТ і АСТ проводили через 1 і 3 місяці. У більшості випадків (майже 90%) вдалося нормалізувати ХС ЛПНЩ вже через один місяць терапії комбінованим препаратом Клівас® Плюс. Підвищення печінкових проб не спостерігалось ані через 1, ані через 3 місяці лікування.

Отже, можна дійти висновку, що застосування комбінованої ГЛТ на прикладі препарату Клівас® Плюс є ефективним та безпечним підходом. Особливо його можна рекомендувати пацієнтам із коморбідними патологіями та високим і дуже високим СС-ризиком.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Чи не підвищуватиметься рівень ХС ЛПНЩ у разі переходу з терапії препаратом Клівас® Плюс на Клівас®?



Валерій Володимирович Батушкін, д.мед.н., професор, завідувач кардіологічного відділення з палатами інтенсивної терапії КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5», завідувач кафедри внутрішніх і професійних хвороб ПВНЗ «Київський медичний університет», зазначив, що у більшості сучасних рекомендацій йдеться про те, що призначення статинів — це перший крок ліпомодифікувальної терапії в осіб із підвищеним СС-ризиком, зокрема з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією (АГ). Всі статини умовно поділяють на препарати низької, середньої та високої інтенсивності. До останньої групи відносять аторвастатин (40–80 мг/добу) та розувастатин (20–40 мг/добу).

Для пацієнтів, які мають дуже високий ризик розвитку СС-подій, потрібна високоєфективна ГЛТ комбінацією статин + езетиміб із подальшим спостереженням, аби переконатися, що показник ХС ЛПНЩ знизиться до прийнятного рівня. Клівас® Плюс — фіксована комбінація розувастатину та езетимібу, що застосовується як високоінтенсивна ГЛТ, направлена насамперед на зменшення вмісту ХС ЛПНЩ. Ця комбінація препаратів має широкий спектр показань із високим ступенем доказовості. Рівень ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) під впливом статинотерапії може навіть зростати. Призначення препарату Клівас® Плюс у дозі 20/10 мг замість розувастатину по 20 мг дозволяє додатково знизити ХС ЛПНЩ на 15–20% та підвищити ХС ЛПВЩ на 3–5% вже через чотири тижні лікування.

На жаль, існує декілька факторів, що гальмують застосування сучасної ГЛТ, як-от:

- необґрунтовані побоювання, пов'язані з використанням статинів, через можливий розвиток побічних ефектів;
- певна терапевтична інерція;
- низька обізнаність лікарів і населення про переваги комбінованої ліпідознижувальної стратегії;
- вартість та обмеження можливостей використання таких препаратів.

Інша проблема полягає в тому, що деякі пацієнти, а інколи навіть лікарі, після досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ на комбінації розувастатин + езетиміб намагаються повернутися до монотерапії статинами або навіть до їх зменшених доз. Це неприйнятно із професійної точки зору лікування та ризиковано для подальшого перебігу ССЗ у таких хворих. Так, було відзначено швидке підвищення ХС ЛПНЩ (майже на 30%) після відміни препаратів, яке призводило до загострення ішемічної хвороби серця та розвитку ГКС.

За підрахунками S. Kart et al. (2017), менш як 35% осіб із високим рівнем ХС ЛПНЩ, що лікуються статинами, досягають своєї мети. Майже аналогічні результати були отримані в дослідженні EUROASPIRE V, які засвідчили, що лише 30% пацієнтів мали цільовий рівень ХС ЛПНЩ незважаючи на сучасну ГЛТ. Тому лікарі мають нагадувати пацієнтам, що статинотерапія є першим кроком у межах ГЛТ. Інший ключовий етап у хворих груп високого та дуже високого СС-ризик — перехід на більш потужні статини та їх комбінацію з езетимібом.

Інша проблема полягає в тому, що деякі пацієнти, а інколи навіть лікарі, після досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ на комбінації розувастатин + езетиміб намагаються повернутися до монотерапії статинами або навіть до їх зменшених доз. Це неприйнятно із професійної точки зору лікування та ризиковано для подальшого перебігу ССЗ у таких хворих. Так, було відзначено швидке підвищення ХС ЛПНЩ (майже на 30%) після відміни препаратів, яке призводило до загострення ішемічної хвороби серця та розвитку ГКС.

За підрахунками S. Kart et al. (2017), менш як 35% осіб із високим рівнем ХС ЛПНЩ, що лікуються статинами, досягають своєї мети. Майже аналогічні результати були отримані в дослідженні EUROASPIRE V, які засвідчили, що лише 30% пацієнтів мали цільовий рівень ХС ЛПНЩ незважаючи на сучасну ГЛТ. Тому лікарі мають нагадувати пацієнтам, що статинотерапія є першим кроком у межах ГЛТ. Інший ключовий етап у хворих груп високого та дуже високого СС-ризик — перехід на більш потужні статини та їх комбінацію з езетимібом.

Як щодо міжлікарської взаємодії препарату Клівас® Плюс у коморбідних пацієнтів?



Ігор Анатолійович Желєзов, лікар-кардіолог ЛДЦ «Європейська медицина» (м. Кременчук), нагадав, що ССЗ залишаються однією із провідних причин смертності в усьому світі, та частою причиною розвитку цих захворювань є дисліпідемія. Порушення рівня ліпідів, зокрема підвищення вмісту ХС ЛПНЩ, являє собою основний фактор ризику атеросклерозу та коронарної хвороби серця. Однією із найпоширеніших стратегій лікування дисліпідемії є ГЛТ із застосуванням статинів — класу лікарських засобів, які знижують рівень ХС.

Сучасні дослідження показують, що комбіноване застосування статинів і препаратів, що блокують всмоктування ХС, як-от езетиміб, може бути ефективним при лікуванні пацієнтів із високим СС-ризиком. Одним із таких препаратів є Клівас® Плюс, який містить дві активні речовини: розувастатин та езетиміб. Проте застосування комбінованої терапії в осіб із коморбідними захворюваннями

потребує особливої уваги через можливий розвиток міжлікарських взаємодій. Адже побічні реакції, які виникають, можуть вплинути на ефективність лікування та безпеку пацієнта.

Які особливості застосування препарату Клівас® Плюс при супутніх захворюваннях?

Цукровий діабет (ЦД). У хворих на ЦД використання статинів може бути пов'язане з підвищенням рівня глюкози у крові. Дослідження показують, що статини можуть збільшувати ймовірність розвитку ЦД 2-го типу *de novo* у пацієнтів, що вже мають фактори ризику розвитку цього захворювання, такі як ожиріння або порушення толерантності до глюкози. Розувастатин може призводити до підвищення рівня глюкози у плазмі, що важливо враховувати при лікуванні осіб із ЦД. Однак застосування езетимібу в комбінації з розувастатином може бути корисним для пацієнтів із ЦД, оскільки він значною мірою не впливає на рівень глюкози у крові порівняно з іншими ліпідознижувальними препаратами.

Хронічна хвороба нирок (ХХН). Слід з обережністю призначати комбінацію розувастатин + езетиміб та інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази пацієнтам, які мають фактори ризику розвитку міопатії/рабдомиолізу. Одним із таких чинників є порушення функції нирок. Дисфункція нирок легкого ступеня не потребує корекції дози препарату. Для пацієнтів із нирковою недостатністю середнього ступеня (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза розувастатину становить 5 мг, своєю чергою застосування комбінації розувастатин + езетиміб у дозі 40/10 мг протипоказане. Хворим із тяжким ступенем порушення функції нирок протипоказане застосування Клівасу Плюс у будь-якій дозі. Тому пацієнти із ХХН потребують особливої уваги при лікуванні препаратом Клівас® Плюс.

Печінкова недостатність. Пацієнтам із порушенням функції печінки легкого ступеня тяжкості корекція дози Клівасу Плюс не потрібна. Через невідомий вплив посиленої експозиції езетимібу особам із печінковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (>9 балів за шкалою Чайлда — П'ю) даний препарат застосовувати не рекомендовано.

Таким чином, використання комбінованого препарату Клівас® Плюс у пацієнтів із коморбідними захворюваннями потребує ретельного моніторингу та індивідуального підходу до кожного пацієнта. Незважаючи на високу ефективність препарату в зниженні рівня ХС, лікарі мають враховувати можливі взаємодії з іншими ліками, а також клінічні особливості хворих, як-то функція печінки та нирок, наявність ЦД та інших супутніх патологій.

Рекомендації для клініцистів включають такі кроки, як:

1. Регулярний моніторинг функції печінки та нирок, особливо у пацієнтів із діагностованими порушеннями цих функцій.
2. Оцінка ризику розвитку ЦД у хворих, які застосовують статини.
3. Корекція дозування за потреби, особливо в осіб із тяжкими коморбідними захворюваннями.
4. Виключення або заміна препаратів, що можуть взаємодіяти із Клівасом Плюс, особливо інгібіторів протеаз та циклоспорину.

За правильного підходу та моніторингу лікування комбінованим препаратом Клівас® Плюс може стати важливим елементом менеджменту пацієнтів із дисліпідемією та високим ризиком ССЗ.

Чи потрібна корекція дозування Клівасу Плюс для пацієнтів молодого та похилого віку?



Мар'яна Михайлівна Росул, лікарка-кардіологиня вищої категорії, к.мед.н., доцентка кафедри терапії та сімейної медицини Факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет», зазначила, що ССЗ атеросклеротичного генезу — основна причина інвалідизації та смерті населення (Luca et al., 2023). Одним із ключових завдань у боротьбі з розвитком атеросклерозу та його ускладнень є профілактика і лікування дисліпідемії. Згідно з рекомендаціями ESC/EAS (2019), ГЛТ слід застосовувати у літніх хворих на атеросклеротичні ССЗ із досягненням цільових рівнів, так само як і в молодих людей, враховуючи їх виразний позитивний вплив на зниження захворюваності та смертності від ССЗ.

Застосування статинів у вищих дозах асоційоване із більшою ймовірністю розвитку побічних ефектів (Ruscica et al., 2017). Із метою зниження ризику несприятливих явищ в осіб похилого віку, коли очікується порушення елімінації (функції нирок) або ймовірне виникнення міжлікарської взаємодії, загальноприйнятою стратегією, представленою в європейських настановах, є початок терапії з низьких доз (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) (Mach et al., 2017).

За даними дослідження EUROASPIRE V, серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які отримували ГЛТ, рівні ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л спостерігалися лише у 26,3% хворих (De Backer et al., 2019). У рекомендаціях підкреслено важливість досягнення максимально можливого зниження ХС ЛПНЩ, що сприяє зменшенню СС-подій (ESC/EAS, 2019).

Збільшення дози статину часто призводить до розвитку побічних ефектів у пацієнтів похилого віку. Оптимальною терапевтичною опцією в даній ситуації є комбінована ГЛТ — статин з езетимібом. Дослідження продемонстрували високу ефективність та сприятливий профіль безпеки езетимібу в дозі 10 мг у хворих похилого віку в поєднанні зі статинами (Ouchi et al., 2019). Комбінація езетимібу зі статинами дозволяє досягти нижчого рівня ХС ЛПНЩ із крашою переносимістю, ніж монотерапія статинами (Ouchi et al., 2019; Bays et al., 2013). Призначення езетимібу на додаток до статину, за відсутності досягнення цільових рівнів ліпідів на тлі монотерапії, у настанові ESC/EAS 2019 р. отримало клас рекомендацій I та рівень доказовості B (Mach et al., 2018).

Щодо осіб молодшого віку (менш ніж 40 років), відповідно до рекомендацій із лікування дисліпідемії, ГЛТ у межах первинної профілактики мають отримувати особи з сімейною гіперхолестеринемією, пацієнти із ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л, а також хворі на субклінічний атеросклероз коронарних, сонних, стегнових артерій (атеросклеротична бляшка займає понад 50%). У разі наявності сімейної гіперхолестеринемії лікування, спрямоване на зниження рівня загального ХС, слід починати якомога швидше, бо такі пацієнти мають високий ризик передчасних ССЗ та смерті в ранньому віці (Defesche et al., 2017). Прийнятним методом лікування в такій ситуації є комбінація статину з езетимібом, що чинить додатковий вплив на зниження рівня ХС ЛПНЩ і зумовлює його подальше зниження на ≥15–20% (Hamilton-Craig et al., 2010).

Таким чином, застосування фіксованої комбінації розувастатину (10 мг) та езетимібу (10 мг) сприяє зниженню ХС ЛПНЩ і досягненню цільових рівнів, що неможливо досягти належним чином за допомогою тільки статинотерапії без суттєвого впливу на профіль безпеки (Su et al., 2023).

Чи варто призначати Клівас® Плюс, якщо підвищений лише ліпопротеїн (а), а загальний ХС і ЛПНЩ у нормі або незначно підвищені?



Марина Ігорівна Приходько, лікарка-кардіологиня, завідувачка терапевтичного відділення Миколаївського обласного клінічного госпіталю ветеранів війни, наголосила, що призначення препарату Клівас® Плюс має чіткі показання у клінічній практиці. Зокрема, варто зауважити, що таку комбінацію застосовують як у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, так і з ГКС (ESC, 2024; Ya'Qoub et al., 2023).

Оцінку рівня ліпопротеїну (а) (ЛП(а)) рекомендовано проводити один раз у житті пацієнта як частину первинного ліпідного скринінгу для оцінки СС-ризик (Pearson et al., 2021). Ізольоване підвищення рівня ЛП(а) не є показанням для призначення статинотерапії. При цьому для первинної профілактики у дорослих віком 40–75 років із 10-річним ризиком атеросклеротичного ССЗ 7,5–19,9% чинники, що підвищують ризик, сприяють початку лікування статинами. Так, при ЛП(а) ≥50 мг/дл або ≥125 нмоль/л цей показник можна вважати фактором, що підвищує ризик. Тобто оцінка рівня ЛП(а) допомагає коректніше оцінити СС-ризик пацієнта.

Зазвичай більшості пацієнтів як первинну профілактику для досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ достатньо призначити монотерапію статинами різної інтенсивності. Проте для хворих груп високого або дуже високого ризику із ХС ЛПНЩ ≥70 мг/дл (≥3,9 ммоль/л) (не-ЛПВЩ ≥100 мг/дл [≥5,6 ммоль/л]) та рівнем ЛП(а) ≥50 мг/дл чи ≥100 нмоль/л на тлі використання статинів

у максимально переносимій дозі доцільно розглянути можливість призначення комбінованої терапії, наприклад, езетимібу та/або інгібіторів пропротейнової конвертази субтилізину-кексинового типу 9 (iPSCK9). Така стратегія є ефективною для зниження рівня ХС ЛПНЩ (та не-ЛПВЩ) із метою зменшення ймовірності атеросклеротичного ССЗ (The Lp(a): A Toolkit for Health Care Professionals, 2023).

За вищевказаних умов важливо комплексно впливати на прогноз пацієнта та контролювати різні фактори ризику, серед яких:

- рівень артеріального тиску (АТ);
- спосіб життя пацієнта;
- шкідливі звички (куріння);
- вуглеводний обмін.

Як відомо, статини не знижують рівень ЛП (а) (Wang et al., 2021), а за даними низки досліджень можуть навіть незначно його підвищувати (Enkhma et al., 2020; Feng et al., 2023). Проте на кожен 1 ммоль/л зменшення концентрації ХС ЛПНЩ у крові можна очікувати зниження відносного ризику на 20-22% упродовж кожного наступного року лікування. Своєю чергою подальше зниження рівня ХС ЛПНЩ зменшує ймовірність розвитку ССЗ у геометричній прогресії (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2010).

Моноterapia езетимібом показала невелике (7,06%), але статистично значуще зниження рівня ЛП(а) у плазмі крові в пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, але така величина зниження не має клінічного значення (Awad et al., 2018). При цьому додавання езетимібу до статинотерапії значно покращує ліпідний профіль у хворих (Hong et al., 2018).

Підсумовуючи зазначене вище, можна резюмувати, що оцінка рівня ЛП (а) сприяє своєчасній корекції тактики лікування. На додаток, призначення препарату Клівас® Плюс допомагає досягти та утримати цільові рівні ліпідів для подальшого благополуччя пацієнтів.

? Як переноситься комбінація розувастанину з езетимібом у пацієнтів із ЦД? На що варто звертати увагу, щоб уникнути небажаних явищ такої терапії?



Юлія Володимирівна Савіцька, к.мед.н., доцентка кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, завідувачка відділення інвазивної кардіології та інтервенційної радіології № 1 КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької

обласної ради, нагадала, що ЦД 2-го типу сприяє швидшому прогресуванню атеросклерозу. Тому пацієнти із цим захворюванням часто є категорією високого та дуже високого ризику щодо розвитку несприятливих СС-подій.

Однак досить часто складається ситуація, особливо в осіб із ЦД 2-го типу, коли лише за допомогою статинотерапії лікарям не вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ. У такому випадку виникає потреба у застосуванні додаткових лікарських засобів, зокрема езетимібу, який перешкоджає всмоктуванню ХС у кишківнику, сприяючи зниженню його рівня у крові за участю механізмів, відмінних від дії статинів (Biolo et al., 2022).

Окрім додаткової корекції рівня ХС ЛПНЩ, використання езетимібу дозволяє зменшити потребу в ескаляції дози статину, а отже, знизити ризик розвитку його побічних ефектів, зокрема ЦД у пацієнтів із предіабетом. Езетиміб володіє метаболічною нейтральністю. Окрім того, в осіб із метаболічним та хронічним коронарним синдромом його застосування сприяє зменшенню інсулінорезистентності за рахунок зниження постприандіального рівня тригліцеридів (ТГ) та інсуліну (Nakatsuma et al., 2019).

У дослідженні IMPROVE-IT застосування комбінації статину з езетимібом зумовлювало додаткове зменшення СС-подій у когорті хворих на ГКС та ЦД 2-го типу незалежно від рівня СС-ризиків та у пацієнтів без ЦД із високим ризиком порівняно з ізольованим використанням статину. Зокрема, на тлі комбінованої ГЛТ статином та езетимібом в осіб із ЦД 2-го типу було досягнуте зменшення сурогатної кінцевої точки (СС-смерті, випадків інфаркту й інсульту) на 5,5%. Зниження ризику інфаркту міокарда (ІМ) та ішемічного інсульту становило 24 та 39% відповідно. Побічні ефекти, що виникали під час комбінованої терапії, в більшості випадків асоціювалися із застосуванням статину.

При цьому супутній ЦД 2-го типу не впливав на безпеку лікування (Giugliano et al., 2018).

Метааналіз семи рандомізованих клінічних досліджень показав, що комбінація статину з езетимібом є ефективнішою щодо зниження частоти серйозних несприятливих СС-подій (МАСЕ) порівняно з ізольованою статинотерапією, особливо у пацієнтів із ЦД 2-го типу (Leiter et al., 2011).

Кращий ефект застосування езетимібу в осіб із ЦД 2-го типу порівняно із пацієнтами без ЦД можна пояснити збільшенням продукування у них в кишківнику білка Німана-Піка типу СІ Ліке 1 (NPC1L1), що є точкою прикладання для езетимібу (Leiter et al., 2011).

Таким чином, результати великих багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень, метаналізів та власний практичний досвід дозволяють стверджувати, що комбінація розувастанину з езетимібом є ефективною ГЛТ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. За своїм потенціалом вона переважає моноterapia статинами і при цьому не перевищує її за частотою розвитку загальних несприятливих явищ. Комбінація розувастанину й езетимібу має сприятливу переносимість та профіль безпеки не гірший, ніж у пацієнтів без ЦД.

? Яку терапію краще обрати для адекватної корекції дисліпідемії у пацієнтів з АГ та супутньою ХХН?



Лариса Юрївна Биковська, лікарка-кардіологиня та терапевтка вищої категорії, заслужена лікарка України, зауважила, що ССЗ залишаються основною причиною захворюваності та смертності у світі. Найвність коморбідної патології, як-от ЦД та/або ХХН, погіршує цю статистику. Одним із головних чинників ризику ССЗ є дисліпідемія, що потребує ретельного контролю параметрів ліпідного обміну, передусім рівня ХС ЛПНЩ.

В Україні ССЗ є причиною майже двох третин усіх летальних випадків, і цей показник лишається одним із найвищих серед країн Європи. Дніпропетровська область має жахливі показники демографії за перше півріччя 2024 р., а це майже 20 тис. людей, при цьому близько 14 тис. із них через ССЗ.

Для більшості пацієнтів із ХХН, навіть без супутнього ЦД, є необхідність у прийманні статинів. Ренопротекторні властивості останніх підтверджені метааналізом 13 клінічних досліджень. Сприятливу переносимість розувастанину в осіб із захворюваннями нирок пояснюють тим, що 10% метаболітів екскретується нирками, що є середнім показником серед усіх статинів. Зокрема для аторвастанину він становить 2%, для симвастанину – 13%, прастастанину – 20%.

Розувастанин є одним із найпотужніших та широкодоступних представників статинів. Для розувастанину існує найменша ймовірність взаємодії з іншими лікарськими засобами порівняно з аторвастаніном чи симвастаніном у зв'язку з тим, що розувастанин мінімально метаболізується системою ферментів цитохрому Р450 без значного залучення ізоферменту 3А4, що суттєво підвищує ефективність лікування. Розувастанин має хороший профіль безпеки, а це дуже важливо для хворих на ССЗ та ХХН, бо вони приймають велику кількість препаратів.

У дослідженні STELLAR було проведено порівняння гіполіпідемічної ефективності розувастанину та інших статинів упродовж шести тижнів. Застосування розувастанину (10 мг/добу) забезпечувало досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л у 82% пацієнтів порівняно із 74% тих, хто отримував аторвастанин (20 мг/добу), та 66% – симвастанин (40 мг/добу) (Jones et al., 2004).

За даними метааналізів, лікування розувастаніном сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ до 50% (Nissen et al., 2006; Crouse et al., 2007). Отже, це потужний статин зі здатністю зменшувати вміст загального ХС і ХС ЛПНЩ із доведеною можливістю також знижувати рівень ТГ і підвищувати рівень ХС ЛПВЩ (Hunninghake et al., 2004). Окрім того, розувастанин є швидкодіючим статином, який дозволяє за два тижні від початку терапії досягти гіполіпідемічного ефекту. Згідно з рекомендаціями, пацієнтам із швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв без замісної ниркової терапії можна призначати розувастанин у дозі 10 мг/добу (Клівас®) або починати із комбінованої терапії розувастаніном у дозі 10 мг/добу та езетимібом по 10 мг/добу (Клівас® Плюс).

Езетиміб – другий компонент фіксованої комбінації Клівас® Плюс. Це представник порівняно нового класу ліпідознижувальних препаратів, який селективно пригнічує інтестинальну абсорбцію ХС. Він на >50% гальмує всмоктування ХС без впливу на абсорбцію ТГ, жирних кислот, жовчних кислот, прогестерону. З урахуванням механізму дії препарат є безпечним для хворих на ХХН (Kosoglou et al., 2002).

При застосуванні комбінованої терапії розувастаніном та езетимібом порівняно зі збільшенням дози розувастанину спостерігався подвійний терапевтичний ефект незалежно від віку, статі, раси, ризиків пацієнтів, коморбідності й вихідних рівнів ХС ЛПНЩ. Додавання езетимібу до розувастанину допомогло знизити рівень ХС ЛПНЩ на 21%, тоді як подвоєння стартової дози розувастанину – лише на 6% (Baays et al., 2011).

Комбінована ГЛТ порівняно із моноterapia статинами високої інтенсивності пов'язана із:

- меншою кількістю припинень лікування;
- сприятливими клінічними результатами;
- належним дотриманням режиму терапії.

Такий підхід є ефективним та безпечним фармакологічним контролем ризику ускладнень ССЗ у хворих на ХХН. Отже, Клівас® Плюс являє собою стандартну складову планового тривалого лікування у пацієнтів з атеросклеротичними ураженнями СС-системи, а також супутніми ЦД та ХХН.

? Як впливає комбінований препарат Клівас® Плюс на нирки в осіб із ЦД?



Володимир Олексійович Мартинюк, лікар-кардіолог вищої категорії, повідомив, що серед причин розвитку ХХН 44% займає ЦД, 28% – АГ, 6% – гломерулонефрит (первинний, вторинний), 2% – полікістоз нирок, 20% – інші причини (KDIGO, 2012). Доцільно відзначити складні механізми взаємодії між гормонами стресу, інсуліном, метаболізмом вісцеральної жирової тканини та цитокінами, які впливають на зміни ліпідного спектра крові при стрес-індукованій дисліпідемії у хворих на ХХН, особливо під час війни. Тому важливо своєчасно проводити корекцію дисліпідемії (Чернишов, 2024).

Незважаючи на терапію статинами, у значній частці хворих на ЦД та ХХН проблематично досягти цільових рівнів ліпідограми на моноterapia, що призводить до збереження залишкового СС-ризиків (Біловол, Князькова, 2021). Потужним рішенням щодо лікування стійкої дисліпідемії в осіб із ЦД та ХХН є застосування комбінації статину та езетимібу (Lamb, 2020).

Пан Мартинюк поділився власним досвідом застосування препарату Клівас® Плюс. Під час спостереження 16 пацієнтам із ЦД, ХХН та високим СС-ризиком було призначено комбінований препарат розувастанину та езетимібу Клівас® Плюс у дозі 10/10 мг (n=9) та 20/10 мг (n=7) на період від 4 до 12 тижнів. Кліренс креатиніну та показники ліпідограми, цукру в венозній крові оцінювалися через чотири тижні (ESC/EAS, 2019). У результаті було зафіксовано сприятливу переносимість терапії, а також позитивний ефект щодо зниження рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ і ТГ. Під час дослідження зменшення ШКФ не фіксували, як і погіршення показників крові та рівня цукру в венозній крові.

? Пацієнтам з ІМ зазвичай призначають розувастанин у дозі 40 мг. Чи достатнє призначення Клівасу Плюс по 20/10 мг для таких хворих?



Анатолій Вікторович Соболев, лікар-кардіолог КНП «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги» Черкаської міської ради, зазначив, що у кардіологічному відділенні лікарні він щоденно стикається із пацієнтами з різними формами ІМ. На прикладі клінічного випадку спікер розглянув призначення фіксованої комбінації розувастанину + езетимібу (Клівас® Плюс) у дозі 20/10 мг пацієнці із гострою серцевою недостатністю на тлі гіпертонічного кризу.

Закінчення на наст. стор.

Клінічний випадок

Пацієнтка Ч., 78 років, поступила у палату інтенсивної терапії кардіологічного відділення із клінікою гострої серцевої недостатності на тлі гіпертонічного кризу (АТ – 220/120 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 96 уд./хв).

Анамнез. Ішемічна хвороба серця, ІМ без зубця Q у 2020 р., АГ, серцева недостатність ІА з незначно зниженою фракцією викиду (ФВ), ЦД 2-го типу середньої тяжкості.

На момент госпіталізації пацієнтка приймала: бісопролол (5 мг), лозартан (100 мг), клопідогрель (75 мг), симвастатин (80 мг), метформін (1000 мг двічі на добу).

Результати лабораторних досліджень. Загальний аналіз крові та сечі без відхилень. Печінкові проби: норма. Сечовина – 10,6 ммоль/л. Креатинін – 0,117 ммоль/л (ШКФ за формулою СКД-ЕРІ – 39 мл/хв/1,73 м²), глікований гемоглобін – 7,6%. Загальний ХС – 8,55 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 5,85 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,62 ммоль/л, ТГ – 3,17 ммоль/л.

Зі слів хворої, дієти дотримується. Статини приймає, із перервами.

Призначена терапія. Пацієнтці рекомендовано приймати фіксовану комбінацію розувастатин + езетиміб у дозі 20/10 мг (Клівас® Плюс). Перебувала у стаціонарі протягом семи днів. Виписана із наступними призначеннями: Конкор (10 мг), Таліпрес Асіно (50 мг вранці), Діфорс XL (10 мг ввечері), ацетилсаліцилова кислота (100 мг), Клівас® Плюс (20/10 мг), предуктал MR (35 мг двічі на добу), метформін (1000мг) / емпагліфлозин (12,5 мг вранці) + метформін (1000 мг ввечері).

Лабораторні показники через місяць лікування. Загальний ХС – 5,05 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,3 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,75 ммоль/л, ТГ – 0,95 ммоль/л. Печінкові проби: загальний білірубін – 11,2 ммоль/л, АЛТ – 51 Од./л, АСТ – 36 Од./л.

Призначення залишили без змін.

Лабораторні дані через три місяці. Загальний ХС – 3,87 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 1,71 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,63 ммоль/л, ТГ – 0,74 ммоль/л. Креатинін – 0,095 ммоль/л (ШКФ – 48 мл/хв/1,73 м² (СКД-ЕРІ), глікований гемоглобін – 6,20%.

На тлі отриманого лікування загальний стан жінки задовільний, АТ стабілізовано, гіпертонічні кризи не зафіксовано, симптоми стенокардії та серцевої недостатності не прогресують. Пацієнтці рекомендовано продовжувати терапію згідно із попередніми призначеннями.

Отже, на тлі застосування комбінованого препарату Клівас® Плюс у дозі 20/10 мг зменшення концентрації ХС ЛПНЩ становило 43,6% та 70,7% через 1 і 3 місяці терапії відповідно. Це відповідає меті щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ більш ніж на 50% від вихідного та є наближеним до цільового показника (1,4 ммоль/л).

Езетиміб селективно пригнічує всмоктування ХС та рослинних стеролів у тонкому кишечнику, зменшуючи їх потрапляння у печінку, своєю чергою розувастатин знижує синтез ХС в печінці. Відповідно, разом ці два препарати забезпечують більший відсоток зниження рівня ХС.

? Коли зниження рівня ХС ЛПНЩ на тлі монотерапії статинами слід вважати неефективним, та варто переходити на Клівас® Плюс?



Анна Сергіївна Веселова, лікарка-кардіологія КНП «Міська Поліклініка № 9» Харківської міської ради, зазначила, що для оцінки ефективності терапії щодо зменшення вмісту ХС ЛПНЩ зазвичай орієнтуються на відсоток зниження цього показника під дією препарату. Клівас® Плюс, який містить фіксовану комбінацію розувастатину та езетимібу, рекомендовано призначати у випадках, коли монотерапія статинами не забезпечує зниження ХС ЛПНЩ до бажаного рівня або досягнення цільового значення ХС.

Критерії для оцінки ефективності монотерапії статинами і переходу на Клівас® Плюс можуть включати такі моменти:

1. **Зниження ХС ЛПНЩ менш ніж на 50% від початкового рівня.** Вважається, що пацієнти групи високого ризику (наприклад, з ішемічною хворобою серця, ЦД або атеросклеротичними змінами) потребують зниження рівня ХС ЛПНЩ на >50%. Якщо цей показник не досягається на монотерапії, варто розглянути комбіноване лікування.

2. **Недосягнення цільових значень ХС ЛПНЩ відповідно до європейських рекомендацій (ESC/EAS).** Цільові рівні ХС ЛПНЩ для пацієнтів із дуже високим ризиком мають бути <1,4 ммоль/л, із високим ризиком – нижчі за 1,8 ммоль/л. Якщо мети не досягнуто, може бути виправданим призначення препарату Клівас® Плюс.

3. **Наявність побічних ефектів при підвищенні дози статинів.** Деякі пацієнти погано переносять статини у високих дозах, що обмежує можливість збільшення дозування. У таких випадках терапія комбінованим препаратом Клівас® Плюс дозволяє досягти необхідного зменшення вмісту ХС ЛПНЩ у разі приймання меншої дози статину.

Таким чином, якщо зниження показника ХС ЛПНЩ при застосуванні монотерапії становить менш як 50%, або не вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ, необхідно розглянути перехід на комбіновану терапію Клівасом Плюс для підвищення ефективності контролю рівня ХС.

? Чи можна переводити пацієнта на Клівас® Плюс у дозуванні 10/10 чи 20/10 мг у разі недосягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, відходячи від протоколів лікування?



Михайло Олегович Легойда, лікар-кардіолог, зазначив, що переведення пацієнта на препарат Клівас® Плюс (комбінація розувастатину та езетимібу) при відхиленні від стандартних протоколів лікування можливе з урахуванням деяких важливих аспектів. Так, згідно із чинними рекомендаціями, лікування дисліпідемії потребує дотримання певної черговості щодо призначення ГЛТ, яку слід починати зі статинів у середніх дозах із переходом до високодозової терапії за потреби. Лише у разі неефективності перших двох ланок варто розглянути перехід на комбіноване лікування або ж додавання третього препарату (iPSCK9) (ESC/EAS, 2019).

Першочергово слід проаналізувати, чому пацієнт не досяг рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ на поточному лікуванні. Варто виконати повторну оцінку СС-ризика, способу життя пацієнта, рівня фізичної активності, шкідливих звичок, наявності супутньої патології, ступеня емоційного навантаження (життя у країні, де відбувається повномасштабна війна), контролю маси тіла тощо.

Доцільно зазначити, що стандартними показаннями для підвищення дозування статинів є недосягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, або їх зниження менш ніж на 50% від вихідного рівня (ESC/EAS, 2019; АНА/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA, 2018).

Ескалація ГЛТ насамперед має базуватися на:

- потребі досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ;
- можливих проявах побічних реакцій;
- сучасних медичних рекомендаціях та протоколах.

Призначення та, особливо, підвищення дози ліпідознижувальних препаратів потребує обов'язкового контролю функції печінки (рівня трансаміназ), креатинінази, оцінки ризику м'язового болю та міопатії, індивідуальної непереносимості тощо.

У межах індивідуального підходу до корекції дисліпідемії за високого рівня ХС ЛПНЩ при переході на агресивнішу терапію цілком імовірно ініціювати призначення відразу комбінації препаратів, зокрема Клівасу Плюс (10/10 або 20/10 мг), навіть якщо не досягнуто максимальних доз на монотерапії статинами.

Таким чином, проаналізувавши всі чинники, можливі ризики та побічні реакції, можна стверджувати, що незначне відхилення від стандартних протоколів лікування може бути виправданим для досягнення

необхідного результату. Слід зважати на те, що зміна дозування має бути обов'язково обґрунтована клінічними показаннями, а також потребує ретельного й регулярного моніторингу стану пацієнта, показників лабораторних аналізів та можливої появи побічних реакцій.

? За якого рівня ХС ЛПНЩ краще призначати Клівас® Плюс у дозі 20/10 або 10/10 мг, якщо це первинне призначення гіполіпідемічної терапії?



Дмитро Михайлович Шишкалов, лікар-кардіолог вищої кваліфікаційної категорії КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради, зазначає, що відповідно до різних міжнародних рекомендацій, для профілактики ССЗ слід не просто призначати статини, а досягати цільових рівнів ХС ЛПНЩ, зважаючи на групу ризику, до якої належить пацієнт. Нові цілі – більш агресивна терапія (ESC, 2021).

З огляду на реальну клінічну практику, для досягнення визначених ліпідних цілей у пацієнтів із високим та дуже високим ризиком розвитку атеросклеротичних ССЗ застосування монотерапії статинами у високих дозах в переважній більшості випадків недостатньо. Саме тому найкращим вибором лікування для таких хворих є комбінація статинів з езетимібом (Ray et al., 2023).

Згідно із результатами дослідження N. Ferri et al. (2023), при застосуванні комбінованої терапії розувастатином та езетимібом порівняно із монотерапією розувастатином мало місце суттєве зменшення концентрації ХС ЛПНЩ. Слід зауважити, що очікуване зниження рівня ХС ЛПНЩ у відповідь на отримувану терапію в різних пацієнтів може варіювати. Саме тому необхідно постійно здійснювати моніторинг впливу на вміст ХС ЛПНЩ із його оцінкою через 4-6 тижнів після початку чи зміни будь-якої стратегії лікування.

Також Міжнародною ліпідною експертною групою чітко визначені стартові рівні ХС ЛПНЩ, за яких необхідно використовувати комбіновану статинотерапію розувастатином з езетимібом для досягнення цільових рівнів у пацієнтів групи дуже високого ризику (Vanach et al., 2021). При первинному призначенні ГЛТ вибір між дозуванням Клівасу Плюс 20/10 та 10/10 мг зазвичай залежить від початкових рівнів ліпідів у крові, а також індивідуальних ризиків та супутніх захворювань пацієнта.

Таким чином, комбінація розувастатину (20 мг) та езетимібу (10 мг) може знизити ХС ЛПНЩ до 65% у хворих із такими показниками: ХС ЛПНЩ на рівні 2,6-7,8 ммоль/л, які вже приймали статини, а також ХС ЛПНЩ 3,1-7,8 ммоль/л (без попередньої статинотерапії).

На підставі сучасних даних можна зробити такі висновки:

1. Початкову терапію фіксованою комбінацією Клівас® Плюс у дозі 20/10 мг доцільно призначати пацієнтам із ГКС дуже високого ризику за рівня ХС ЛПНЩ >2,6 ммоль/л, із коморбідностями, старшого віку, із поганою переносимістю високоінтенсивної статинотерапії в анамнезі для досягнення цільового показника <1,4 ммоль/л.

2. Пацієнтам, які отримували у стаціонарі інтенсивну монотерапію статинами із задовільною переносимістю, доцільно не пізніше ніж 4-6 тижнів провести контроль ХС ЛПНЩ та у разі недосягнення цільового рівня (<1,4) додати езетиміб у дозі 10 мг.

3. Початкову комбіновану терапію препаратом Клівас® Плюс у дозі 10/10мг доцільно призначати пацієнтам групи високого ризику для досягнення цільового показника <1,8 ммоль/л за рівня ХС ЛПНЩ >3,6-5,2 ммоль/л та у разі поганої переносимості інтенсивної статинотерапії в анамнезі.

Перегляд стратегії з переходом на комбіноване лікування можливий також у більш ранні терміни на індивідуальній основі з урахуванням виникнення побічних ефектів інтенсивної монотерапії.

Підготувала Людмила Суржко

UA-CLIP-EIM-122024-078

Основні аспекти ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) – одне із найпоширеніших порушень серцевого ритму. Навантаження на систему охорони здоров'я в усьому світі, зумовлене ФП, продовжує зростати. ФП може супроводжуватися різними проявами й симптомами, що погіршують якість життя пацієнтів. Європейське товариство кардіологів (ESC) у співпраці з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (EACTS) у 2024 р. розробили оновлену настанову щодо менеджменту осіб із ФП. Метою документа є структуроване й чітке надання рекомендацій для їх кращого дотримання та впровадження у клінічну практику. Зокрема, увагу акцентовано на важливості застосування спільного підходу до прийняття рішень, орієнтованого на пацієнта, для полегшення вибору індивідуального лікування, поліпшення клінічних результатів та підвищення якості життя хворих. Пропонуємо до вашої уваги огляд основних аспектів ведення пацієнтів із ФП, зазначених у настанові.

ФП часто супроводжується супутніми захворюваннями та пов'язаними із ними чинниками ризику. Через коморбідні патології для пацієнтів із ФП також характерна висока частота ускладнень та госпіталізацій. З-поміж поширених наслідків в осіб із ФП варто відзначити серцеву недостатність (СН), ішемічний інсульт, ішемічну хворобу серця (ІХС) та інші тромбоемболічні події, що асоційовані зі збільшенням ймовірності летальних випадків серед пацієнтів (Ruddox et al., 2017; Bassand et al., 2018). Окрім того, хворі на ФП мають підвищений ризик розвитку когнітивних порушень і деменції (Giannone et al., 2022; Koh et al., 2022).

Наразі широко визнано, що супутні захворювання та асоційовані з ними фактори ризику необхідно лікувати на ранніх стадіях та динамічно. Недотримання цієї стратегії може призвести до неефективності терапії та незадовільних результатів для пацієнтів.

Структурований підхід до надання допомоги пацієнтам із ФП у рекомендаціях ESC (2024) позначено аббревіатурою AF-CARE, де:

- АF – фібриляція передсердь;
- С – контроль супутніх захворювань та факторів ризику;
- А – запобігання розвитку інсульту та тромбоемболії;
- R – зменшення симптомів шляхом контролю частоти та ритму;
- E – індивідуальна оцінка, зокрема динамічна повторна, адже ФП та пов'язані з нею стани змінюються з часом.

Діагностичні й терапевтичні підходи, включно з оцінкою співвідношення користі та ризику, ґрунтуються на відповідних рекомендаціях і доказах. Сила рекомендацій та рівень доказовості зазначені в таблицях 1 і 2.

Особливості діагностики

У більшості пацієнтів діагностувати ФП доволі просто. Зазвичай у них фіксуються типові симптоми, що пов'язані з характерними ознаками на стандартній електрокардіографії (ЕКГ) у 12 відведеннях, які вказують на наявність ФП і необхідність призначення лікування. Діагностика ускладнюється у разі виникнення безсимптомних епізодів, або якщо ФП було виявлено за допомогою пристроїв для довгострокового моніторингу, особливо без ЕКГ. Таким чином, рекомендовано підтвердити ФП шляхом виконання ЕКГ (у 12 відведеннях, декількох або одному) для встановлення клінічного діагнозу, стратифікації ризику

й початку терапії (I, A) (Granger et al., 2011; Patel et al., 2011).

Симптоми, пов'язані з епізодами ФП, різноманітні; 90% осіб із ФП описують симптоми різного ступеня тяжкості. Проте навіть у симптоматичних пацієнтів деякі епізоди ФП можуть залишатися безсимптомними (Schnabel et al., 2017; Simantirakis et al., 2017).

Оцінку асоційованих із ФП симптомів та їх впливу на пацієнта слід проводити на початку обстеження, після зміни лікування або до та після втручання для корекції аспектів ведення хворого (I, B). Модифікована класифікація симптомів Європейської асоціації серцевого ритму (mEHRA) може бути корисною для визначення тягаря та впливу симптомів. При цьому слід брати до уваги, що наявні симптоми також можуть бути проявами коморбідних захворювань, а не лише ФП (Samuel et al., 2021; Arbelo et al., 2021).

Загалом усі пацієнти із підтвердженою ФП мають пройти комплексне діагностичне обстеження з оцінкою анамнезу для виявлення факторів ризику та/або супутніх захворювань, які потребують активного лікування. Зокрема, слід виконати ЕКГ у 12 відведеннях для підтвердження порушення ритму, визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також виявлення ознак структурного захворювання серця, дефектів провідності або ішемії (Kvist et al., 2019). Аналізи крові (включно із загальним) необхідні для оцінки функції нирок, печінки, щитовидної залози, рівня сироваткових електролітів, глюкози / глікованого гемоглобіну для виявлення супутніх станів, які можуть загострити ФП чи підвищити ризик кровотечі та/або тромбоемболії (Berg et al., 2021). Також за підтвердженого діагнозу ФП доцільно провести

трансторакальну ехокардіографію для прийняття оптимального рішення щодо лікування (I, C). Потреба у проведенні інших візуалізаційних досліджень залежить від індивідуальної оцінки та запланованої стратегії терапії (Bisbal et al., 2020; Roney et al., 2021).

Ключові принципи терапії Пацієнт-орієнтований підхід до лікування

При ведення осіб із ФП важливе запровадження пацієнт-орієнтованого підходу, що потребує інтеграції всіх аспектів лікування ФП. Вони включають такі кроки, як:

- контроль симптомів та супутніх захворювань;
- рекомендації щодо способу життя;
- психосоціальна підтримка;
- оптимальне лікування – фармако-терапія, кардіоверсія та інтервенційна або хірургічна абляція.

Центральним компонентом пацієнт-орієнтованого підходу є комунікація між хворим і мультидисциплінарною командою фахівців у галузі охорони здоров'я.

На додачу, для всіх пацієнтів із ФП, осіб, які доглядають за ними, членів родин та медичних працівників рекомендоване підвищення обізнаності й навчання, що допоможе при спільному прийнятті рішень, а також сприятиме відкритому обговоренню користі й ризику, пов'язаних із кожним варіантом лікування (I, C). Лікування осіб із ФП має відповідати принципам AF-CARE і не залежати від статі, етнічного походження та соціально-економічного статусу, щоб забезпечити належне надання медичної допомоги та поліпшення результатів для хворого (I, C) (Wang et al., 2022; Vinereanu et al., 2017).

Контроль коморбідності та факторів ризику

Виявлення та лікування факторів ризику й супутніх захворювань є невід'ємною частиною менеджменту пацієнтів із ФП (I, B) (Pathak et al., 2015; Middeldorp et al., 2018).

Артеріальна гіпертензія (АГ). У пацієнтів із ФП АГ пов'язана з підвищеним ризиком інсульту, СН, значної кровотечі та СС-смерті. Цільовий рівень систолічного артеріального тиску (АТ) у більшості дорослих осіб становить 120-129 мм рт. ст. Якщо антигіпертензивне лікування погано переноситься, у хворого має місце клінічно значуща слабкість чи вік пацієнта ≥ 85 років, доцільно розглянути більш м'яке цільове значення < 140 мм рт. ст. або «настільки низьке, наскільки це можливо». Діастолічний АТ під час лікування в ідеалі має бути 70-79 мм рт. ст. (Noubiar et al., 2021; McEvoy et al., 2024).

В осіб із ФП АГ часто співіснує з іншими модифікованими та немодифікованими факторами ризику, які спричиняють рецидиви ФП, повторні госпіталізації та збереження симптомів після контролю ритму (Trines et al., 2019; Zylla et al., 2020). Зниження АТ рекомендоване у пацієнтів із ФП та АГ для зменшення повторних епізодів і прогресування ФП, а також запобігання виникненню несприятливих серцево-судинних (СС) подій (I, B) (Pinho-Gomes et al., 2021). За деякими даними, використання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) може бути ефективним для профілактики рецидиву ФП (Giannopoulos et al., 2014).

СН. Відзначено суттєвий зв'язок СН із рецидивом і прогресуванням ФП. Розвиток СН у пацієнтів із ФП корелює з подвійним зростанням частоти інсульту та тромбоемболії навіть після антикоагулянтної терапії та підвищення смертності від усіх причин на 25% (Rossello et al., 2019; Rohla et al., 2019).

Пацієнтам із ФП, СН та порушенням фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) доцільно призначити відповідне медикаментозне лікування СН, щоб зменшити симптоми та/або кількість госпіталізацій із приводу СН і запобігти рецидиву ФП (I, B) (Pandey et al., 2021). Діуретики рекомендовані пацієнтам із ФП, СН та застійними явищами для полегшення симптомів та поліпшення ефективності лікування ФП (I, C).

Що стосується пацієнтів із ФП та СН зі зниженою ФВ (СНзНФВ), для багатьох препаратів класів іАПФ і БРА бракує переконливих даних на підтвердження користі. Також є докази щодо відсутності різниці між β -блокаторами та плацебо стосовно смерті від усіх причин при СНзНФВ і ФП (Kotecha et al., 2014).

Однак для цих препаратів є чіткі докази безпеки, і вони можуть бути показані для лікування супутніх патологій та зменшення асоційованих із ними симптомів.

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Клас	Визначення	Роз'яснення
Клас I	Докази та/або загальна згода стосовно того, що лікування чи процедура мають переваги, є корисними та ефективними	Рекомендовано або показано
Клас II	Суперечливі докази та/або розбіжності в думках щодо користі/ефективності лікування чи процедури	Слід (IIa) або можна (IIb) розглянути
Клас III	Докази або загальна згода, що лікування чи процедура не є корисними/ефективними, а в деяких випадках можуть бути шкідливими	Не рекомендовано

Таблиця 2. Рівні доказовості

Рівень	Визначення
Рівень А	Дані, отримані з багатьох рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
Рівень В	Дані, отримані з одного рандомізованого клінічного випробування або великих нерандомізованих досліджень
Рівень С	Консенсус думок експертів та/або дані, отримані з невеликих, ретроспективних досліджень, реєстрів

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Наприклад, β -блокатори або дігоксин застосовують для контролю ЧСС при ФП, на додаток до зменшення ознак СН та госпіталізацій (Ziff et al., 2015; Groenewald et al., 2011). Окрім того, комбіноване лікування СН легкого й помірного ступеня тяжкості за допомогою іАПФ/БРА, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, статинів і кардіореабілітації поліпшувало підтримання синусового ритму при амбулаторному моніторингу протягом 12 місяців (Rienstra et al., 2018).

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) рекомендовані пацієнтам із СН і ФП незалежно від ФВ ЛШ для зниження ризику госпіталізацій із приводу СН та СС-смерті (I, A). Для лікування СН зі збереженою ФВ (СНзбФВ) і ФП іНЗКТГ-2 дапагліфозин, емплагліфозин і сотагліфозин ефективні для поліпшення прогнозу (Solomon et al., 2022; Bhatt et al., 2021).

Цукровий діабет (ЦД). У пацієнтів із ФП ЦД зустрічається приблизно у 25% випадків. Такі хворі мають гірший прогноз, більшу кількість СС-подій та підвищений рівень смертності (Ding et al., 2022; Proietti et al., 2022). Поширеність супутніх ФП і ЦД 2-го типу зростає, що робить зв'язок цих двох станів значною проблемою громадського здоров'я. Крім того, ЦД є основним фактором, що підвищує ризик тромбоемболії. Після перенесеної катетерної абляції в осіб із ФП, ЦД і високим рівнем глікованого гемоглобіну відзначено збільшення тривалості перебування у стаціонарі та кількості рецидивів ФП (Karayiannides et al., 2022; D'Souza et al., 2021).

За даними когортних досліджень, лікування ЦД як частина комплексного контролю факторів ризику асоційоване зі зменшенням симптомів і тягаря ФП, зміною її типу (із персистувальної на пароксизмальну, або ФП взагалі зникає) та поліпшенням підтримання синусового ритму (Middelborg et al., 2018; Pathak et al., 2015). До того ж з'являються нові дані щодо використання іНЗКТГ-2 та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) у пацієнтів із ЦД і ФП, що може вплинути на вибір терапії на їх користь у найближчому майбутньому. Важливо розуміти, що у хворих на ФП ЦД часто поєднується із множинними факторами ризику, тому потрібен комплексний підхід до лікування. Таким чином, ефективний глікемічний контроль має бути частиною комплексного контролю факторів ризику в осіб із ЦД та ФП з метою зменшення тягаря, рецидивів та прогресування ФП (I, C).

Ожиріння. Надмірна вага часто співіснує з іншими факторами ризику, які незалежно асоційовані з розвитком ФП. Ожиріння (індекс маси тіла [ІМТ] ≥ 30 кг/м²) та підвищена вага (ІМТ > 25 кг/м²) пов'язані з більшою імовірністю розвитку рецидивних передсердних аритмій після абляції в осіб із ФП (Providencia et al., 2019; Glover et al., 2019).

В умовах комплексного контролю чинників ризику зменшення маси тіла на $\geq 10\%$ в осіб із ФП, надмірною вагою або ожирінням корелює зі зменшенням симптомів та тягаря ФП (I, B). Окрім того, є дані про поліпшення підтримання

синусового ритму, результатів абляції та зміну типу ФП відповідно до ступеня втрати ваги та контролю факторів ризику (Pathak et al., 2015; Abed et al., 2013). Однак також було показано, що зменшення маси тіла на $\leq 3\%$ жодним чином не впливало на рецидив ФП (Healey et al., 2012).

Кардіореспіраторна витривалість. Знижена кардіореспіраторна витривалість часто співіснує з іншими модифікованими факторами ризику та пов'язана із частішими рецидивами ФП після катетерної абляції. Регулярні аеробні вправи можуть зменшити симптоми ФП, підвищити якість життя та фізичні можливості хворих (Osbaek et al., 2011).

Підвищення кардіореспіраторної витривалості асоційоване зі зменшенням тягаря ФП та поліпшенням підтримання синусового ритму. Для осіб із пароксизмальною або персистувальною ФП рекомендовано застосовувати індивідуальну програму вправ для поліпшення кардіореспіраторної витривалості та зниження частоти рецидивів ФП (I, B) (Oesterle et al., 2022; Elliott et al., 2023).

Вживання алкоголю. У пацієнтів із ФП зловживання алкоголем підвищує ризик тромбоемболії, госпіталізацій та смерті. Утримання від приймання алкоголю після підтвердження ФП може зменшити ймовірність ішемічного інсульту. Надмірне вживання алкоголю хворими, які отримують пероральні антикоагулянти, пов'язане із вищим ризиком кровотечі, зокрема з варикозного вузла, взаємодії алкоголю та ліків, ураження печінки тощо (Lee et al., 2021; Lim et al., 2021). На додаток, споживання алкоголю корелює із дозозалежним підвищенням

частоти рецидивів ФП після катетерної абляції (Takahashi et al., 2021).

За наявними даними, утримання від споживання алкоголю особами із ФП сприяє значному зменшенню кількості повторних епізодів та тягаря ФП. У пацієнтів після катетерної абляції зменшення приймання алкоголю корелює із поліпшенням підтримання синусового ритму. Таким чином, зниження споживання алкоголю до ≤ 3 стандартних напоїв (≤ 30 г) на тиждень має бути складовою комплексного контролю факторів ризику для зменшення рецидивів ФП (I, B) (Pathak et al., 2014; Middeldorp et al., 2018).

Обструктивне апное уві сні (ОАС). Це дуже поширений стан у пацієнтів із ФП. Полісомнографія або домашнє тестування на апное уві сні мають переваги перед скринінговими опитувальниками на основі симптомів. Анкети для оцінки денної сонливості є незадовільними предикторами помірного й тяжкого ОАС (III, B) (Kadhim et al., 2021).

Спостережні дослідження свідчать про те, що особи з ОАС, які не отримували терапії безперервним позитивним тиском у дихальних шляхах (СРАР), погано реагують на лікування ФП та мають підвищений ризик рецидиву після кардіоверсії або абляції (Kanagala et al., 2003). І навпаки, у пацієнтів з ОАС, котрим було проведено СРАР, вочевидь, спостерігається зменшення ймовірності розвитку ФП (Mittal et al., 2021). За результатами невеликого дослідження, в осіб із помірним ОАС на СРАР було відзначено незворотне ремоделювання передсердь порівняно з відсутністю терапії (Nalliah et al., 2022). Своєю чергою дані щодо користі СРАР

для зменшення СС-смерті при ОАС непереконливі (Labarca et al., 2020).

Алгоритм ведення пацієнтів із ФП відповідно до підходу AF-CARE відображений на рисунку 1.

Оцінка та контроль ризику тромбоемболії

ФП є основним фактором ризику тромбоемболії, незалежно від того, чи вона пароксизмальна, персистувальна чи стійка. За відсутності лікування та залежно від інших факторів, специфічних для хворого, імовірність ішемічного інсульту при ФП збільшується в п'ять разів (Friberg et al., 2010; Vanerjee et al., 2013). Таким чином, із метою профілактики ішемічного інсульту та тромбоемболії пацієнтам із ФП та підвищеним тромбоемболічним ризиком рекомендовано призначити пероральні антикоагулянти (I, A). При цьому перевагу варто надавати прямим оральним антикоагулянтам (ПОАК) перед АВК, за винятком осіб із механічними клапанами серця або помірним/тяжким мітральним стенозом (I, A) (Carnicelli et al., 2022; Connolly et al., 2022). Закриття вушка лівого передсердя рекомендоване як доповнення до пероральної антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ФП, які перенесли операцію на серці, щоб запобігти розвитку ішемічного інсульту та тромбоемболії (Whitlock et al., 2021; Nso et al., 2022).

Антитромбоцитарна терапія не рекомендована як альтернатива антикоагулянтам в осіб із ФП для запобігання розвитку ішемічного інсульту та тромбоемболії (III, A) (van Walraven et al., 2002). Окрім того, не слід додавати антиагреганти до пероральних антикоагулянтів із метою профілактики ішемічного інсульту або тромбоемболії у пацієнтів із ФП (III, B). Застосування антитромбоцитарної терапії на додаток до антикоагулянтів також не рекомендоване у хворих на ФП для запобігання рецидиву емболічного інсульту (Yasuda et al., 2019; Polymeris et al., 2022).

Оцінка за шкалою CHA₂DS₂-VA ≥ 2 бали є необхідною як індикатор підвищеного ризику тромбоемболії для прийняття рішення про початок пероральної антикоагулянтної терапії (I, C). Усім пацієнтам із ФП і гіпертрофічною кардіоміопатією або амілоїдозом серця слід застосовувати пероральні антикоагулянти для запобігання ішемічному інсульту та тромбоемболії, незалежно від оцінки за CHA₂DS₂-VA (I, B). У пацієнтів із ФП рекомендовано проводити індивідуальну повторну оцінку ймовірності тромбоемболії через періодичні проміжки часу, аби скоригувати антикоагулянтну терапію за потреби (I, B) (Vilches et al., 2022; Bezabhe et al., 2021).

Антагоністи вітаміну К (АВК), переважно варфарин, а також інші похідні кумарину та індандіону, широко застосовуються для профілактики тромбоемболічних подій на тлі ФП. Така терапія знижує ризик інсульту на 64% і смертність на 26% у пацієнтів із ФП та підвищеним ризиком тромбоемболії (переважно варфарин порівняно із плацебо) (Hart et al., 2007). Для осіб із ФП, яким призначено АВК для профілактики інсульту, цільове досягнення ефективності й безпеки лікування (I, B) (Gullov et al., 1998).

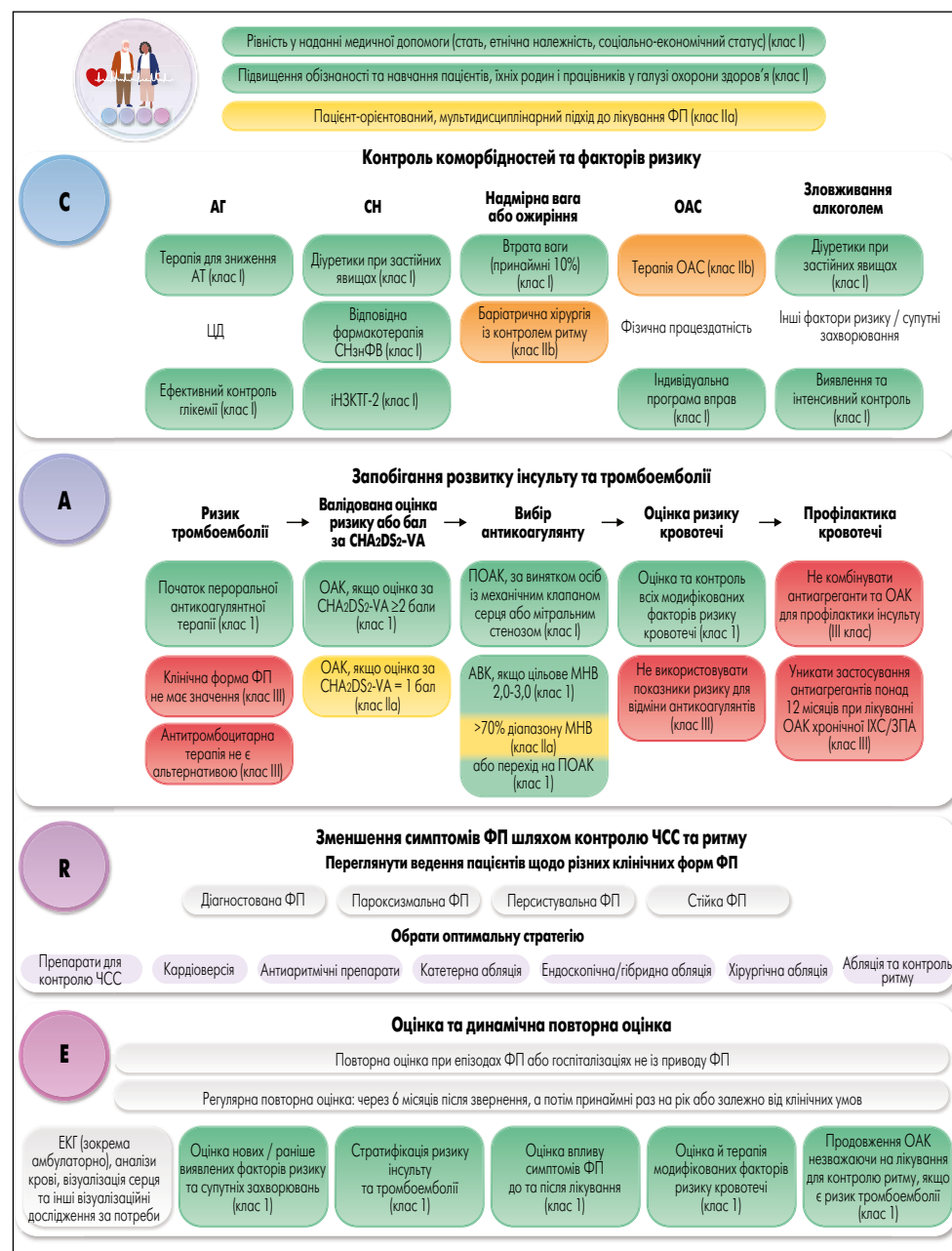


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнтів із ФП відповідно до підходу AF-CARE
Примітки: ОАК – оральні антикоагулянти, ПОАК – прямі оральні антикоагулянти, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення, ЗПА – захворювання периферичних артерій.

Однак при застосуванні антикоагулянтів важливо досягти балансу між запобіганням розвитку тромбоемболії та збереженням фізіологічного гемостазу, причому внутрішньочерепні та інші великі кровотечі, пов'язані з АВК, є найбільш критичним обмеженням для їх використання. Поява ПОАК як терапії першої лінії змінила цей баланс ризику й користі, що дозволило призначати їх ширшому колу пацієнтів без необхідності регулярного моніторингу (Vora et al., 2022).

Перехід на ПОАК варто ініціювати у пацієнтів, які не змогли підтримувати належний час знаходження значень МНВ у терапевтичному діапазоні на АВК (<70%), для профілактики тромбоемболії та внутрішньочерепних кроволивів (ВЧК) (I, B). Своєю чергою перехід осіб із ФП з одного ПОАК на інший або із ПОАК на АВК без чітких показань не рекомендований для запобігання повторному емболічному інсульту (III, B) (Krittayaphong et al., 2020; Polymeris et al., 2022).

Усі ПОАК (апіксабан, дабігатран, едоксабан і ривароксабан) мають не меншу ефективність порівняно із варфарином для профілактики тромбоемболії, але додаткову користь щодо зменшення ВЧК на 50% (Giugliano et al., 2013). За результатами метааналізу досліджень (n=71 683), стандартне лікування ПОАК у повній дозі порівняно із варфарином знижувало ризик інсульту або системної емболії, ВЧК і смерті від усіх причин у хворих на ФП без істотної різниці щодо інших великих кровотеч (Carnicelli et al., 2022). Інший метааналіз даних показав, що у 5203 пацієнтів після електричної кардіоверсії частота комбінованої кінцевої точки, яка включала інсульт, системну емболію, інфаркт міокарда (ІМ) і СС-смерть, була значно нижчою у групі ПОАК порівняно з АВК без істотних відмінностей щодо великих кровотеч (Kotecha et al., 2018).

Що стосується когорти хворих на СН та ФП, частота серйозних тромбоемболічних подій є нижчою у пацієнтів на лікуванні ПОАК порівняно із варфарином (von Lueder et al., 2019). В осіб із ФП і хронічною хворобою нирок легкого та помірного ступеня тяжкості ПОАК демонструють ефективність і безпеку порівняно з АВК (Malhotra et al., 2019). Своєю чергою дабігатран протипоказаний пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м².

За певними даними, у хворих на гемодіалізі, які отримували апіксабан (2,5 мг двічі на день) та АВК, не було виявлено різниці між групами лікування щодо ефективності або безпеки (Reinescke et al., 2023). Також результати дослідження показали, що застосування ривароксабану (10 мг) сприяло значному зниженню частоти СС-подій і великих кровотеч порівняно з АВК в осіб із ФП на гемодіалізі (De Vriese et al., 2021).

Варто зазначити, що незалежно від типу призначеного перорального антикоагулянту, важливо враховувати можливу взаємодію з іншими ліками, харчовими продуктами та добавками. До того ж в усіх пацієнтів, яким показано пероральну антикоагулянтну терапію, необхідно проводити оцінку й контроль модифікованих факторів ризику кровотечі для запобігання її виникненню (I, B) (Gallego et al., 2012; Bouillon et al., 2016). У хворих на ФП з активною кровотечею

рекомендовано припинити антикоагулянтну терапію та провести діагностичні або лікувальні заходи, доки не буде виявлено та усунуто її причину (I, C).

Зменшення симптомів ФП за рахунок контролю ЧСС та ритму Аспекти контролю ЧСС

У межах пацієнт-орієнтованого підходу до лікування більшість осіб із ФП потребують запровадження контролю ЧСС та відновлення або підтримання синусового ритму для зменшення симптомів і поліпшення результатів терапії. Оптимальна цільова ЧСС у хворих на ФП залежить від виразності симптомів, наявності СН, а також від того, чи застосовується одночасний контроль ЧСС та ритму.

Пацієнтам із ФП доцільно призначити терапію для контролю ЧСС, щоб виконати одну із задач (Hess et al., 2019):

- як початкову стратегію в гострих випадках;
- як доповнення до контролю ритму;
- як єдиний метод для контролю ЧСС і зменшення симптомів.

Бета-блокатори, дилтіазем, верапаміл або дигоксин є рекомендованими препаратами першої лінії у пацієнтів із ФП і ФВ ЛШ >40% для контролю ЧСС і зменшення симптомів. Також β-блокатори та/або дигоксин доцільно застосовувати хворим на ФП із ФВ ЛШ ≤40% для контролю ЧСС і зменшення симптомів (Ulmoen et al., 2013; Nikolaidou et al., 2009).

У гострих випадках важливо оцінити та усунути причини, що лежать в основі розвитку ФП, до або паралельно із запровадженням екстреного контролю ЧСС та/або ритму. Вибір препарату залежить від характеристик пацієнта, наявності СН та ФВ ЛШ, а також гемодинамічного профілю. Загалом для ургентного контролю ЧСС β-блокатори (для всіх показників ФВ ЛШ) і дилтіазем/верапаміл (для ФВ ЛШ >40%) мають переваги перед дигоксином завдяки швидшому початку дії та дозозалежним ефектам (Scheuermeyer et al., 2013). Селективні блокатори β₁-адренорецепторів мають кращий профіль ефективності та безпеки, ніж неселективні (Perrett et al., 2023).

Окрім того, в гострих випадках може знадобитися комбінована терапія дигоксином; але слід уникати поєднання β-блокаторів із дилтіаземом/верапамілом, за винятком ретельно контрольованих ситуацій (Darby et al., 2012).

В окремої категорії пацієнтів із гемодинамічною нестабільністю або тяжким порушенням ФВ ЛШ слід розглянути внутрішньовенне (в/в) застосування аміодарону, ландіололу або дигоксину (Imamura, Kinugawa, 2020).

Довготривалий контроль ЧСС у пацієнтів із ФП передбачає призначення β-блокаторів, дилтіазему, верапамілу, дигоксину або комбінованого лікування. Вибір препаратів залежить від симптомів, супутніх захворювань, а також потенційних побічних ефектів і медикаментозних взаємодій. Комбіновану терапію слід розглядати лише за необхідності досягнення цільової ЧСС, і рекомендоване ретельне спостереження за хворим, щоб уникнути брадикардії.

Бета-блокатори, зокрема селективні блокатори β₁-адренорецепторів, часто є препаратами першої лінії для контролю ЧСС. Верапаміл і дилтіазем призначають хворим, які мають побічні

ефекти при лікуванні β-блокаторами (Koldenhof et al., 2022).

Дигоксин і дигітоксин знижують ЧСС за рахунок підвищення парасимпатичного тону вегетативної нервової системи. Використання дигоксину в нижчих дозах асоційоване із кращим прогнозом для хворих (Ziff et al., 2015). За даними дослідження, спостерігався зівставний ефект дигоксину та біспрололу при опитуванні осіб із симптоматичною стійкою ФП щодо впливу на якість життя. Однак у пацієнтів, які отримували дигоксин, було зареєстровано менше побічних ефектів (Kotecha et al., 2020).

Аміодарон вважається останнім варіантом вибору для контролю ЧСС через пов'язані з ним значні екстракардіальні побічні ефекти, якщо комбінована терапія в максимально переносимих дозах виявилася неефективною, або якщо неможливо провести абляцію атріовентрикулярного вузла та кардіостимуляцію (Clemo et al., 1998).

Стратегії контролю ритму

Терапія, спрямована на відновлення та підтримання синусового ритму, включає такі методи, як:

- кардіоверсія;
- антиаритмічні препарати;
- черезшкірна катетерна абляція;
- ендоскопічна/гібридна абляція;
- відкриті хірургічні втручання.

Контроль ритму ніколи не є самостійною стратегією, натомість завжди має бути частиною підходу AF-CARE.

Електрична кардіоверсія рекомендована хворим на ФП із гострою гемодинамічною нестабільністю або її погіршенням для поліпшення результатів лікування (I, C) (Bonfanti et al., 2019). У пацієнтів із ФП при проведенні кардіоверсії для зниження ризику тромбоемболії слід надавати перевагу ПОАК перед АВК (I, A). Пероральна антикоагулянтна терапія протягом щонайменше трьох тижнів (ПОАК або якщо МНВ ≥2,0 – АВК) є доцільною перед запланованою кардіоверсією в осіб із ФП і тріпотінням передсердь, щоб запобігти розвитку тромбоемболії (I, B) (Goette et al., 2016; Ezekowitz et al., 2018).

Трансезофагеальну ехокардіографію (ТЕЕ) слід проводити, якщо пацієнт на отримувал пероральні антикоагулянти протягом трьох тижнів, для виключення серцевого тромбу та можливості застосування ранньої кардіоверсії (I, B). Своєю чергою рання кардіоверсія не рекомендована без відповідної антикоагулянтної терапії або ТЕЕ, якщо тривалість ФП перевищує 24 год, або є можливість дочекатися проведення спонтанної кардіоверсії (III, C) (Klein et al., 2001).

Всім пацієнтам після кардіоверсії протягом принаймні чотирьох тижнів та хворим із тромбоемболічними факторами ризику довгостроково рекомендовано продовжувати приймати пероральні антикоагулянти незалежно від того, чи досягнуто синусового ритму, для запобігання розвитку тромбоемболії (I, B) (Brunetti et al., 2018; Steinberg et al., 2004).

Застосування флекаїніду або пропафенону в/в рекомендоване у випадках, коли необхідне проведення фармакологічної кардіоверсії в осіб із нещодавно виниклою ФП, за винятком

пацієнтів із тяжкою гіпертрофією ЛШ, СНзФВ або ІХС (I, A). Введення вернакаланту в/в є доцільним, якщо слід виконати фармакологічну кардіоверсію у пацієнтів із нещодавно розвиненою ФП, за винятком осіб з останнім часом перенесеним гострим коронарним синдромом (ГКС), СНзФВ чи тяжким стенозом аорти (I, A) (Conde et al., 2013; Markey et al., 2018). Використання аміодарону в/в необхідне у пацієнтів із ФП і тяжкою гіпертрофією ЛШ, СНзФВ або ІХС, коли потрібне проведення кардіоверсії, беручи до уваги її можливу затримку (I, A) (Hofmann et al., 2004).

Фармакологічна кардіоверсія не рекомендована особам із дисфункцією синусового вузла, порушеннями атріовентрикулярної провідності або подовженням інтервалу QTc (>500 мс), якщо не враховані ризики проаритмії та брадикардії (III, C).

Сучасні підходи до проведення кардіоверсії у пацієнтів із ФП відображені на рисунку 2 (див. стор. 51).

Призначення аміодарону рекомендоване пацієнтам із ФП та СНзФВ, які потребують тривалої антиаритмічної терапії, для профілактики рецидиву та прогресування ФП, із ретельним моніторингом екстракардіальної токсичності (I, A). Дронедарон слід використовувати хворим на ФП за необхідності тривалого контролю ритму, зокрема особам із СН та помірним зниженням ФВ, СНзФВ, ІХС або ураженнями клапанів серця, щоб запобігти повторним епізодам та прогресуванню ФП (I, A) (Valembos et al., 2019; Ehrlich et al., 2019). Флекаїнід або пропафенон призначають пацієнтам із ФП, які потребують тривалого контролю ритму для профілактики рецидиву та прогресуванню ФП, за винятком осіб із порушенням систолическої функції ЛШ, тяжкою гіпертрофією ЛШ або ІХС (I, A) (Kochiadakis et al., 2000).

Антиаритмічна терапія не рекомендована пацієнтам із тяжкими порушеннями провідності, якщо не передбачено антибрадикардійну стимуляцію (III, C).

Катетерна абляція





Катетерна абляція запобігає виникненню рецидивів і зменшує тягар ФП, а також поліпшує якість життя хворих на пароксизмальну або персистувальну ФП із резистентністю або непереносимістю антиаритмічної терапії (I, A). Під час розгляду доцільності проведення катетерної абляції в осіб із ФП при прийнятті спільного рішення пацієнтом та лікарем слід брати до уваги (I, C) (Wilber et al., 2010; Winkle et al., 2017):

- процедурні ризики;
- ймовірні переваги;
- фактори ризику рецидиву ФП.

Катетерна абляція є методом першої лінії в межах стратегії контролю ритму в пацієнтів із пароксизмальною ФП з метою зменшення симптомів, повторних епізодів і прогресування ФП (I, A) (Wazni et al., 2021). На додачу, процедуру слід проводити в осіб із ФП, СНзФВ та високою ймовірністю кардіоміопатії, спричиненої тахікардією, для усунення дисфункції ЛШ (I, B) (Hunter et al., 2014).

ТІВОРЕЛЬ АСПАРТАТ

МОДУЛЯТОР ЕНЕРГЕТИЧНОЇ
ГНУЧКОСТІ МІОКАРДА

-  знижує кількість нападів стенокардії
-  покращує результати оцінки якості життя
-  відновлює кровообіг та покращує роботу судин та серця
-  підвищує толерантність до фізичних навантажень, в тому числі в спорті

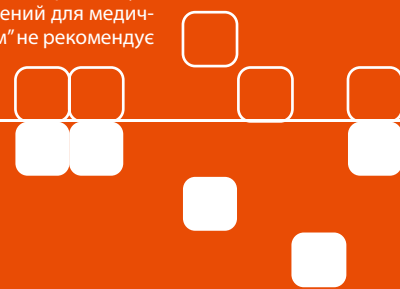
L-carnitine

L-arginine



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ТІВОРЕЛЬ АСПАРТАТ (TIVOREL ASPARTATE)

Склад: діючі речовини: аргініну аспартат, левокарнітин; 1 мл розчину містить 264 мг аргініну аспартату (у перерахунку на аргінін 149,7 мг) та 100 мг левокарнітину. Показання. У складі комплексного лікування: хронічної ішемічної хвороби серця; атеросклерозу коронарних, церебральних та периферичних судин; гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу. Підвищення толерантності до фізичних навантажень, в тому числі в спорті. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, перед прийомом їжі. Разова доза становить 10–20 мл. Максимальна добова доза – 40 мл. Добова доза препарату може бути розділена на 2–4 прийоми. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. РП UA/20222/01/01 від 18.10.2023. Даний матеріал призначений для медичних спеціалістів й для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-фарм» не рекомендує використовувати препарат в цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції. Перед призначенням препарату, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції виробника.



Основні аспекти ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь

Початок на стор. 43

Розпочинати приймання пероральних антикоагулянтів рекомендовано принаймні за три тижні до катетерної абляції у пацієнтів із ФП та підвищеним тромбоемболічним ризиком, щоб запобігти перипроцедурному ішемічному інсульту та тромбоемболії (I, C) (Sticherling et al., 2015). Безперервна пероральна антикоагулянтна терапія є доцільною у хворих на ФП, які перенесли катетерну абляцію, для профілактики ішемічного інсульту та тромбоемболії (I, A) (Di Monaco et al., 2020).

Всім особам із ФП протягом щонайменше двох місяців після абляції слід продовжувати використання пероральних антикоагулянтів, незалежно від показників серцевого ритму чи кількості балів за CHA₂DS₂-VA, для зниження ризику перипроцедурного ішемічного інсульту та тромбоемболії (I, C). Варто зазначити, що продовження пероральної антикоагулянтної терапії для профілактики ішемічного інсульту та тромбоемболії після абляції у пацієнтів із ФП рекомендоване відповідно до їхньої оцінки за CHA₂DS₂-VA, а не можливих сприятливих результатів процедури (I, C) (Calkins et al., 2018; Maduray et al., 2022). Окрім того, доцільно і надалі приймати пероральні антикоагулянти хворим на ФП із підвищеним тромбоемболічним ризиком після абляції ФП одномоментним, ендоскопічним або гібридним методом, незалежно від показників серцевого ритму чи виключення із кровотоку вушка лівого передсердя, для запобігання ішемічному інсульту та тромбоемболії (I, C).

Абляція під час операції на серці рекомендована особам із ФП, які перенесли втручання на мітральному клапані, для запобігання розвитку симптомів і рецидивів ФП, внаслідок спільного прийняття рішення хворим і лікарем із залученням кваліфікованої команди електрофізіологів та хірургів із досвідом проведення втручань при аритміях (I, A) (McClure et al., 2018; Huffman et al., 2016). Інтрапроцедурна візуалізація для виявлення тромбу лівого передсердя у пацієнтів, яким було виконано хірургічну абляцію, необхідна для визначення хірургічної стратегії, незалежно від застосування пероральних антикоагулянтів, для запобігання перипроцедурному ішемічному інсульту та тромбоемболії (I, C).

Терапевтичні підходи залежно від клінічних умов

Стратегії ведення хворих на ФП за різних клінічних умов, зокрема аспекти підходу AF-CARE, можуть варіювати.

Нестабільні стани. До нестабільних пацієнтів із ФП належать особи із гемодинамічною нестабільністю, спричиноюю аритмією чи гострими патологіями серця, а також хворі з тяжкими станами. До виникнення й рецидиву ФП у таких пацієнтів можуть призвести клінічні стани, як-от:

- сепсис;
- надмірна адренергічна стимуляція;
- порушення електролітного балансу.

Екстрена електрична кардіоверсія є лікуванням першої лінії у нестабільних хворих на ФП, якщо вважається, що контроль синусового ритму необхідний незважаючи на високий ризик

негайного рецидиву (Shima et al., 2021). Аміодарон є варіантом другої лінії через його сповільнену дію (Drikite et al., 2021).

ГКС. У пацієнтів після перенесеного ГКС частота ФП коливається від 2 до 23%. Ризик нового епізоду ФП в осіб з ІМ значно підвищується. Крім того, ФП є поширеним провокувальним фактором розвитку ІМ 2-го типу (Gonzalez-Racheco et al., 2015; Coscia et al., 2022).

В осіб із ФП та ГКС, яким показане неускладнене черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), є доцільним раннє припинення (≤ 1 тижня) приймання ацетилсаліцилової кислоти та продовження перорального антикоагулянтного лікування (бажано ПОАК) з інгібітором рецепторів P2Y₁₂ (бажано клопідогрелем) протягом < 12 місяців, аби уникнути великої кровотечі, якщо ризик тромбозу низький або ймовірність кровотечі висока (I, A). Після неускладненого ЧКВ рекомендоване раннє припинення (≤ 1 тижня) терапії ацетилсаліциловою кислотою та продовження застосування перорального антикоагулянту й інгібітора рецепторів P2Y₁₂ (бажано клопідогрелю) протягом шести місяців, щоб запобігти великим кровотечам, якщо ішемічний ризик низький (I, A) (Lopes et al., 2019; Alexander et al., 2020).

ІХС та судинні патології. Для стабільних пацієнтів із хронічною ІХС

або судинними захворюваннями, які отримують пероральні антикоагулянти, застосування антиагрегантів понад 12 місяців не рекомендоване через їх недостатню ефективність та для уникнення великих кровотеч (III, B) (Matsumura-Nakano et al., 2019; Jensen et al., 2023).

Післяопераційна ФП. Це поширене ускладнення, яке виникає у 30-50% осіб, які перенесли кардіохірургічне втручання, і у 5-30% – некардіальні операції (Gaudino et al., 2023). Необхідно проводити периопераційне лікування аміодароном, якщо є потреба у фармакотерапії, для запобігання розвитку ФП після операції на серці (I, A). Рутинне застосування β -блокаторів не рекомендоване пацієнтам, які перенесли некардіальну операцію, для профілактики ФП (III, B) (Ziff et al., 2020; Yagdi et al., 2003).

Емболічний інсульт невизначеного генезу (ESUS). У пацієнтів з ESUS ризик повторного епізоду становить 4-5% на рік. Основними джерелами емболії, пов'язаними з ESUS, є прихована ФП, передсердна кардіоміопатія, захворювання ЛШ, атеросклеротичні бляшки, відкритий овальний отвір, ураження клапанів і рак. Повідомляється, що ФП є основним механізмом у 30% осіб з ESUS. У пацієнтів з ESUS слід проводити тривалий моніторинг ФП для прийняття оптимальних рішень щодо

лікування ФП (I, B) (von Falkenhausen et al., 2023; Bernstein et al., 2021).

Хворим даної категорії без підтвердженої ФП не рекомендовано розпочинати приймати пероральні антикоагулянти через брак даних щодо їх ефективності у профілактиці ішемічного інсульту та тромбоемболії (III, A) (Diener et al., 2019).

Вагітність. ФП є однією із найпоширеніших аритмій під час вагітності. Швидка атріовентрикулярна провідність при ФП може мати серйозні гемодинамічні наслідки для матері та плода і пов'язана з підвищеним ризиком смерті. Мультидисциплінарний підхід має важливе значення для запобігання ускладнень у матері та плода (Tamirisa et al., 2022; Vaidya et al., 2017).

Негайна електрична кардіоверсія рекомендована вагітним пацієнткам із ФП та гемодинамічною нестабільністю або ФП із передзбудженням шлуночків для поліпшення результатів для матері та плода (I, C). Антикоагулянтна терапія низькомолекулярним гепарином або АВК (за виключенням АВК протягом 1-го триместру або після 36-го тижня) є доцільною для вагітних хворих на ФП із підвищеним тромбоемболічним ризиком для профілактики ішемічного інсульту та тромбоемболії (I, C) (Regitz-Zagrosek et al., 2018; Katritsis et al., 2017). Селективні блокатори β_1 -адренорецепторів (за винятком атенололу) слід використовувати для контролю ЧСС при ФП під час вагітності, щоб зменшити симптоми та поліпшити результати для матері та плода (I, C) (Bateman et al., 2018).

Тріпотіння передсердь. В осіб із тріпотінням передсердь ФП є поширеним явищем, що корелює із тромбоемболічними наслідками. Тож лікування тріпотіння передсердь та асоційованих із ним факторів ризику є схожим із таким при ФП. Пацієнтам із тріпотінням передсердь із підвищеним тромбоемболічним ризиком рекомендоване застосування пероральних антикоагулянтів для запобігання ішемічному інсульту та тромбоемболії (I, B) (Vadmann et al., 2015; Rahman et al., 2016).

Первинна профілактика ФП

Профілактика ФП має важливе значення для поліпшення якості життя у загальній популяції та зменшення витрат на охорону здоров'я й соціальну допомогу, пов'язані з розвитком ФП.

Профілактика ФП у загальній популяції передбачає підтримання оптимального АТ за допомогою іАПФ або БРА як терапії першої лінії, а також нормальної ваги (ІМТ 20-25 кг/м²) (I, B) (Soliman et al., 2020; Chan et al., 2021). На додаток, для запобігання розвитку ФП рекомендовано вести активний спосіб життя, що є еквівалентним навантаженням помірної інтенсивності 150-300 хв на тиждень або аеробним вправам високої інтенсивності 75-150 хв на тиждень (I, B). Зокрема, профілактика ФП у загальній популяції включає уникання надмірного вживання алкоголю (I, B) (Csengeri et al., 2021; Khurshid et al., 2021). Особам із СНЗнФВ рекомендовано призначити відповідну медикаментозну терапію з метою запобігання розвитку ФП (I, B) (Wang et al., 2022; Yin et al., 2022).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org

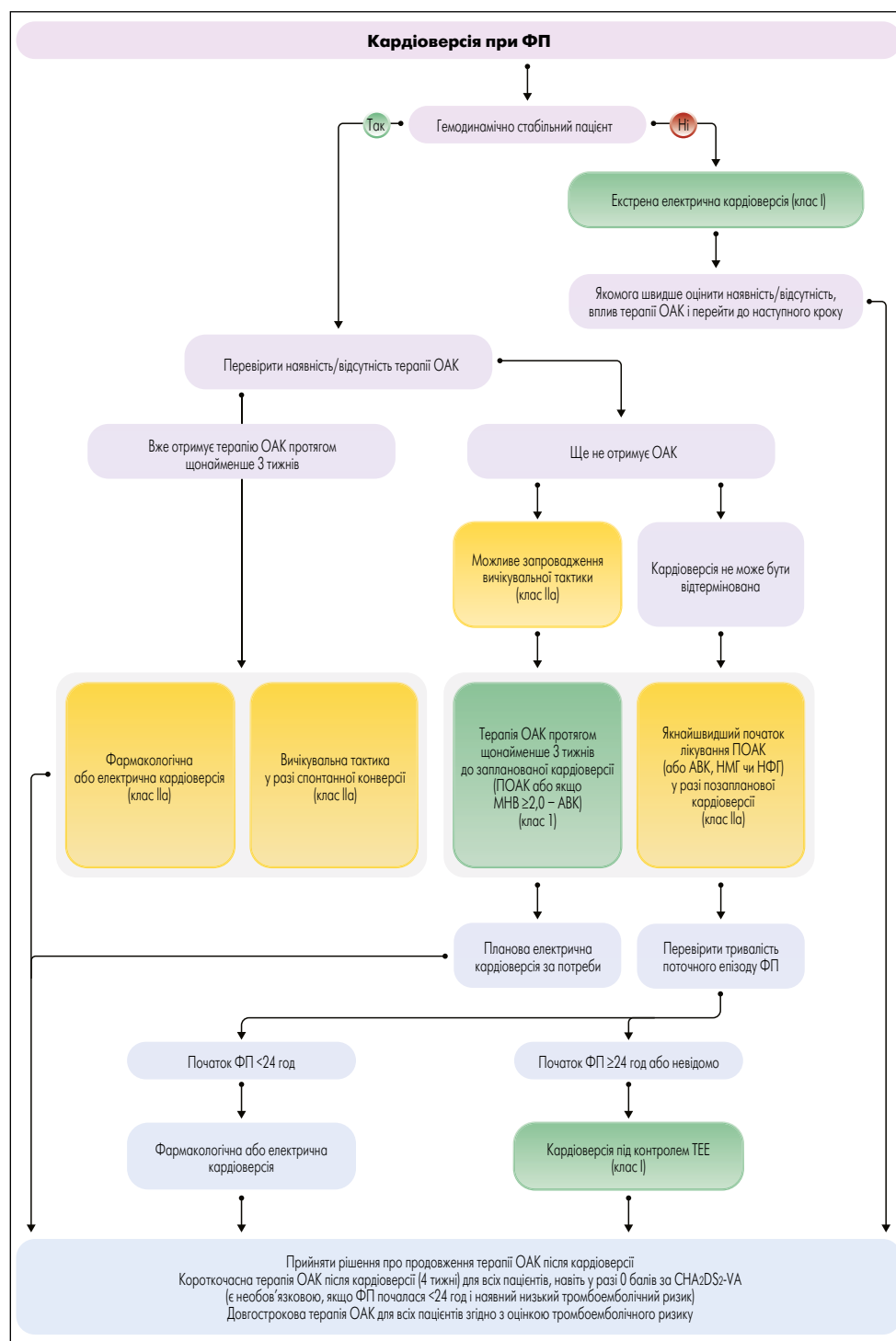


Рис. 2. Підходи до проведення кардіоверсії у пацієнтів із ФП

Примітки: НМГ – низькомолекулярний гепарин, НФП – нефракціонований гепарин.

Диклоберл® diclofenac sodium

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



АМПУЛИ СИСТЕМИ ОРС (ONE-POINT

✓ CUT) — НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ ПОТРІБНЕ!²

В СЕРЕДНЬОМУ МАКСИМАЛЬНА

✓ КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ^{2*}

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 диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку 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 больового синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колік; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість 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, інсульт, порушення кровотоку (анемія, лейкопенія, 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 кровотечою або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний 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, затвердженою 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® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РР №UA/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 «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020).

* Фармакологічні властивості. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції

UA-DIC-02-2024-V1-Print. Затверджено 07/02/2024



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**