



## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія

№ 4 (101)  
2025 р.  
12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 37639



9786727235492

Комбіновані стратегії  
на основі розувастатину  
для профілактики  
серцево-судинних патологій

Читайте на сторінці 9

Поліпшення контролю  
постпрандіальної глікемії  
та чутливості до інсуліну  
в осіб із гіперурикемією  
за різних порушень  
метаболізму глюкози:  
переваги фебуксостату

Читайте на сторінці 12

Рекомендації  
з діагностики й терапії  
артеріальної гіпертензії  
в умовах первинної  
медичної допомоги

Читайте на сторінці 13

Оновлені рекомендації  
щодо фармакологічного  
лікування псоріатичного  
артриту

Читайте на сторінці 18

Оновлені рекомендації  
щодо діагностики  
та лікування  
ревматоїдного артриту

Читайте на сторінці 25

# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



## Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік<sup>®</sup> від 22.02.2019 р. зі змінами від 19.03.2024.  
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9  
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46  
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



В дослідженні FAST лікування фебуксостатом не було пов'язане зі збільшенням смертності від ССЗ або з інших причин як в цілому, так і в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі!<sup>1</sup>

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкрите плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК<sup>®</sup> 80 мг та АДЕНУРІК<sup>®</sup> 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК<sup>®</sup> показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІК<sup>®</sup> становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІК<sup>®</sup> до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування <sup>14</sup>C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49% виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45% дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг), післярестраційних дослідженнях безпеки (дослідження FAST: 3001 учасник, який отримував, принаймні, дозу від 80 мг до 120 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрю реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія вільпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.  
Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.  
Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань та особливостей застосування) препарату Аденурік<sup>®</sup>, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 19.03.2024 №467

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.  
Аденурік<sup>®</sup> є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan  
UA\_Adn\_01\_2024\_V1\_Press. Затверджено до друку: 09.05.2024.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»  
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388



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



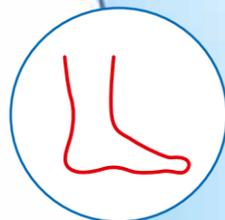
# Занідіп®

ЛЕРКАНІДИПІН • 10 МГ, 20 МГ

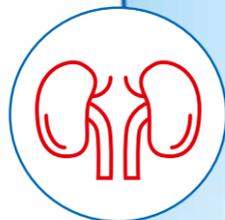
## ОРИГІНАЛЬНИЙ ЛЕРКАНІДИПІН



Ефективно знижує АТ до цільових рівнів у пацієнтів з різним ступенем кардіоваскулярного ризику



Демонструє **на 91%** менше вираженість набряку гомілки, ніж амлодипін<sup>1</sup>



Запобігає ушкодженню нирок у пацієнтів з АГ, оскільки розширює не лише приносні, але й виносні артеріоли нирки<sup>2</sup>



Сприяє зниженню числа летальних наслідків у пацієнтів з АГ **на 25%**<sup>3</sup>



1. Lund-Johansen P. et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. // J. of Hypertension. S. – 2003 – V. 21, № 5. – P. 1003-1010. 2. Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. et al. Hypertension. 2000; 35 (3): 775-9. 3. Ortiz M., Calcino G. Inferred Mortality Differences Between Dihydropyridine Antihypertensives // Hypertension. — 2009. — 53. — 1116).

**Інформація про лікарські засоби для професіоналів сфери охорони здоров'я.** Занідіп®, таблетки, вкриті оболонкою по 10 мг. Р.п. в Україні UA/11126/01/01, термін дії необмежений. Занідіп®, таблетки, вкриті оболонкою по 20 мг. Р.п. в Україні UA/11126/01/02, термін дії необмежений. **Характеристика та лікувальні властивості.** Занідіп® застосовується для лікування есенціальної гіпертензії легкого або помірного ступеня тяжкості. Лерканідипін – селективний антагоніст кальцію з переважною дією на судини. Механізм дії зумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, за рахунок чого зменшується загальний судинний периферичний опір. Лерканідипін чинить пролонговану гіпотонічну дію і не виявляє негативних міотропних ефектів внаслідок його високої судинної селективності. **Можлива побічна дія** з частотою часто та нечасто: головний біль, периферичні набряки, тахікардія, посилене серцебиття, приливи, запаморочення, гіпотензія, нудота, диспепсія, епігастральний біль, висип, свербіж, міалгія, поліурія, астения, втомлюваність та ін. Для докладної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів. **Категорія відпуску лікарських засобів.** За рецептом. **Власник реєстраційного посвідчення:** Рекордати Айлэнд Лтд, Ірландія. **Виробник:** Рекордати Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія. Затверджено до друку: серпень 2025 р.

**ТОВ «РЕКОРДАТІ УКРАЇНА»:**  
вул. Глибочицька, 40, м. Київ, 04050. Тел.: (044) 3511863.



**RECORDATI**

# Порівняльна ефективність лерканідипіну та амлодипіну щодо основних серцево-судинних подій у пацієнтів з гіпертензією

JEON et al. 2025 / American Journal of Hypertension

В журналі AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, випуск № 2, 2025 р., опубліковані результати найбільшого на сьогодні обсерваційного дослідження серцево-судинних результатів, пов'язаних із застосуванням лерканідипіну, і надає цінну інформацію про його довгострокову ефективність і безпеку в реальних клінічних умовах. Це перше пряме порівняльне довготривале дослідження ефективності лерканідипіну та амлодипіну в профілактиці серйозних небажаних серцево-судинних подій (MACE, major adverse cardiovascular events) у пацієнтів із артеріальною гіпертензією.

American Journal of Hypertension, Volume 38, Issue 2, February 2025, Pages 139-147, <https://doi.org/10.1093/ajh/hpae147>

## Вступ

Гіпертонія є основним фактором ризику серцево-судинних захворювань та смертності в усьому світі.

Масштабні дослідження показали, що багато антигіпертензивних препаратів значно знижують серцево-судинний ризик у пацієнтів з гіпертензією. Це ретроспективне обсерваційне дослідження, засноване на аналізі баз даних трьох корейських університетських лікарень, має на меті безпосередньо порівняти ефективність лерканідипіну та амлодипіну у запобіганні серйозним небажаним серцево-судинним подіям (MACE) у пацієнтів з гіпертензією (рис. 1).

## Мета дослідження

Оцінити, чи має лерканідипін порівнянну ефективність з амлодипіном у профілактиці серйозних несприятливих подій (MACE).

## Методологія

**Дизайн дослідження:** Ретроспективне, багатоцентрове, обсерваційне дослідження, проведене у трьох університетських лікарнях Південної Кореї (лікарня Анам Корейського університету, лікарня Гуро Корейського університету, лікарня Ансан Корейського університету).

**Популяція:** 47640 пацієнтів з гіпертензією, з яких 6029 були зіставлені за допомогою шкали схильності (PSM).

**Первинна кінцева точка:** Частота MACE (смерть від серцево-судинних захворювань, інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності та коронарна реваскуляризація) через 3 роки.

**Параметри, що враховуються в PSM:** артеріальний тиск, лабораторні аналізи, супутні захворювання, супутні ліки.

## Роль PSM<sup>1</sup>

У обсерваційних дослідженнях пацієнти можуть мати дуже різні характеристики, на відміну від рандомізованих досліджень, в яких у всіх однакова ймовірність отримання лікування. Оцінка схильності оцінює ймовірність отримання певного лікування на основі клінічних та демографічних змінних. Шляхом зіставлення пацієнтів зі схожими оцінками, створюються більш однорідні групи, що зменшує упередженість та дозволяє точніше оцінити ефект лікування.

## Основні результати

До PSM: лерканідипін частіше призначали пацієнтам з високим серцево-судинним ризиком, у яких спочатку спостерігалася вища частота серйозних несприятливих подій (MACE), ніж у тих, хто отримував амлодипін (4,1% проти 3,4%,  $P < 0,01$ ).

Після PSM: частота серйозних несприятливих подій у групі, яка лікувалася лерканідипіном, була нижчою, ніж у групі, яка лікувалася амлодипіном. Різниця не була статистично значущою (2,8% проти 4,1%,  $P = 0,11$ ), що підтверджує порівнянну ефективність двох препаратів у зменшенні серцево-судинних подій. Крім того, довгостроковий контроль артеріального тиску був подібним в обох групах.

## Клінічні наслідки

**Порівнянна ефективність:** Лерканідипін та амлодипін демонструють порівнянні результати у профілактиці серйозних серцево-судинних подій (рис. 2).

**Група високого ризику:** У клінічній практиці лерканідипіну часто надавали перевагу пацієнтам зі значними супутніми захворюваннями (діабет, дисліпідемія, ниркова недостатність), ймовірно, через його фармакологічний профіль та меншу частоту побічних ефектів.

**Терапевтичний вибір:** Лерканідипін є дійсним варіантом для лікування гіпертензії, особливо у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком.

## Сильні сторони та обмеження

Це найбільше обсерваційне дослідження серцево-судинних наслідків, пов'язаних з лікуванням лерканідипіном. Використання PSM забезпечує більш збалансоване порівняння між пацієнтами, які отримували лерканідипін, та тими, хто отримував амлодипін. Однак потенційні побічні ефекти або дозування супутніх препаратів (інгібітори РАС, бета-блокатори, діуретики) не були детально оцінені, і залишається потенційна упередженість відбору, пов'язана з нерандомізованим призначенням.

## Висновки

Пряме порівняння лерканідипіну та амлодипіну у великій когорті пацієнтів з гіпертензією показує, що ці два препарати є практично еквівалентними у запобіганні серйозним небажаним серцево-судинним подіям (MACE) та у довгостроковому контролі артеріального тиску. Враховуючи загалом сприятливий профіль переносимості, лерканідипін видається безпечним та ефективним варіантом лікування, особливо для пацієнтів з підвищеним серцево-судинним ризиком.

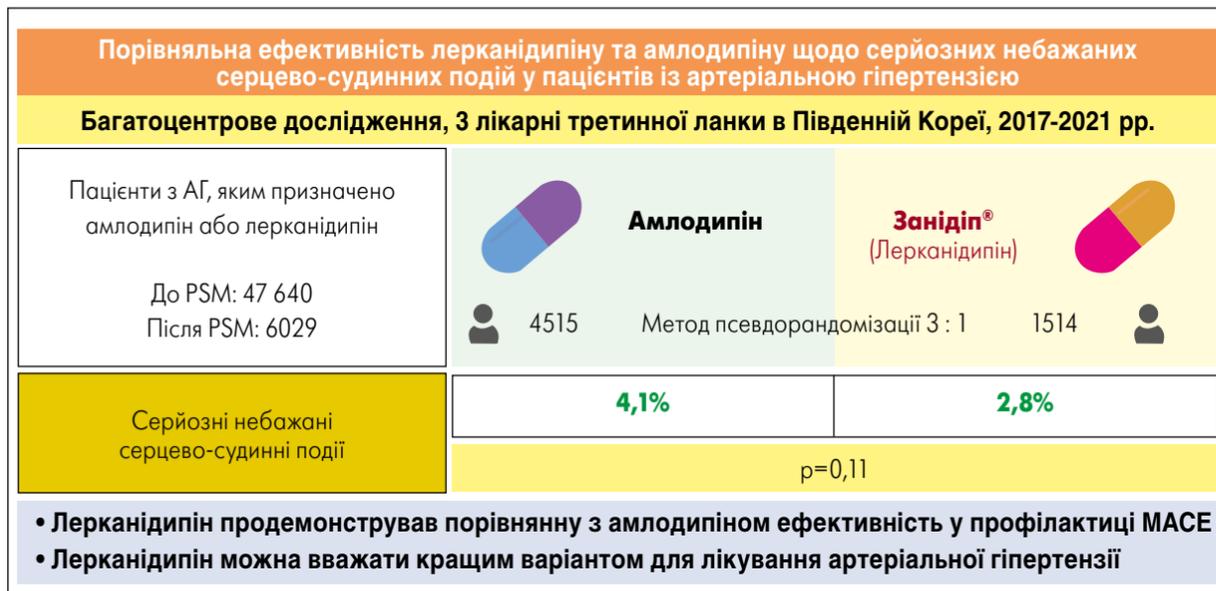


Рис. 1. Порівняльна ефективність лерканідипіну та амлодипіну щодо MACE у пацієнтів з АГ

Примітка: Адаптовано за Jeon et al. (2025)



Рис. 2. Порівнянні результати щодо запобігання серйозним серцево-судинним подіям при застосуванні лерканідипіну та амлодипіну

Примітка: Адаптовано за Jeon et al. (2025)

1. Stuart E.A. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. Stat Sci. 2010; 25(1):1-21. doi: 10.1214/09-STS313.

# Еліквіс

апіксабан



Інструкція для Еліквіс 5 мг

## ЧОМУ ВАЖЛИВО ОБРАТИ ЕЛІКВІС ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ З НФП

- ЕЛІКВІС – лідер призначень лікарів світу серед ПОАКів за показами НФП та ВТЕ <sup>1†</sup>
- Лише ЕЛІКВІС демонструє зниження смертності на 11% з будь якої причини серед усіх ПОАКів відповідно до реєстраційних досліджень <sup>2-5</sup>
- Лише ЕЛІКВІС не збільшує ризик гастроінтестинальних кровотеч серед ПОАКів <sup>2-5</sup>
- Переключення на ЕЛІКВІС з ривароксабану достовірно зменшує ризик великих кровотеч на 51%, згідно з дослідженням Athens <sup>6</sup>
- Апіксабан – ПОАК\*, включений до Національного переліку лікарських засобів України, що можуть закуповуватись за державні кошти <sup>7</sup>
- Легкий режим підбору дозування – згідно з дослідженням Aristotle, 95% пацієнтів потребують дозування 5 мг двічі на добу <sup>2</sup>



фото ілюстративне



\*ПОАК- прямиї оральні антикоагулянти  
†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]. Дані лікування варфарину засновані на стандартних одиницях, розрахованих на основі середньої добової дози IQVIA MIDAS<sup>1</sup>. Покази враховувалися при масштабуванні обсягу стандартних одиниць на основі даних медичного аудиту IQVIA та відповідних кодів ВООЗ МКХ-10. Література. 1. IQVIA MIDAS Sales Data Aug'24 Sell-In/Sell-Out data. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981-992. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51. 4. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365: 883-91 supplementary appendix 5. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013;369:2093-2104. 6. Deitelzweig S, et al. J Clin Med. 2024;13:1073. 7. Наказ МОЗ України від 28.02.2023 №408. «Про затвердження Реєстру відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 01 лютого 2023 року.

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-0334



# Вплив переключення або продовження лікування апіксабаном чи ривароксабаном у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь

**Фібриляція передсердь (ФП)** – це порушення серцевого ритму, яке проявляється хаотичною та нерегулярною електричною активністю в передсердях, що призводить до неефективного скорочення серця. Частота ФП зростає з віком, і очікується, що ця тенденція зберігатиметься найближчими десятиліттями. ФП та пов'язані з нею ускладнення спричиняють значний економічний тягар та збільшення використання ресурсів охорони здоров'я. Неклапанна фібриляція передсердь (нФП) – це форма ФП, що виникає без ревматичного ураження клапанів серця. Вона є найпоширенішим типом ФП і потужним незалежним предиктором розвитку інсульту. Десятиліття тому стандартом профілактики інсульту в пацієнтів із нФП вважалися антагоністи вітаміну К, зокрема варфарин. Наразі ж прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) – апіксабан, дабігатран, едоксабан та ривароксабан – є стандартом лікування для запобігання інсульту при нФП. ПОАК демонструють подібну або навіть кращу ефективність і профіль безпеки порівняно з варфарином, а також є зручнішими у застосуванні для пацієнтів. У цьому контексті S. Deitelzweig та співавт. провели дослідження з метою оцінити клінічні результати у пацієнтів із нФП, які продовжили терапію апіксабаном або ривароксабаном чи їх перевели на один із цих препаратів. Отримані результати опубліковані у виданні *Journal of Clinical Medicine* (2024; 13 (4), 1073).

Переведення пацієнта з одного ПОАК на інший є частим явищем у клінічній практиці (Romoli et al., 2021). Це трапляється із різних причин, наприклад, через недостатню ефективність або побічні дії лікування, збільшення витрат пацієнтів (Adelakun et al., 2023; Waldron, 2022). У більш ранніх дослідженнях вивчали користь та безпеку різних ПОАК як стартового лікування, але нині бракує даних щодо порівняння наслідків терапії у хворих, які залишаються на початковому ПОАК та переходять на інший, у клінічній практиці.

Щоб заповнити прогалини у цьому питанні, S. Deitelzweig et al. (2024) виконали ретроспективне дослідження впливу апіксабану та ривароксабану, які є одними з найчастіше використовуваних ПОАК у реальних умовах. Зокрема, автори оцінювали такі негативні клінічні наслідки, як ризик розвитку інсульту / системної емболії (СЕ) та великої кровотечі у пацієнтів із нФП, що розпочали та продовжили приймати апіксабан, порівняно із тими, кого перевели на ривароксабан. Також вони порівняли результати хворих, які почали і продовжили застосовувати ривароксабан, та тих, кого потім перевели на апіксабан.

## Матеріали й методи дослідження Критерії відбору пацієнтів

У ретроспективному обсерваційному дослідженні використовувалися анонімізовані дані застрахованих американців, взяті з бази даних Clinformatics Data Mart Database за період із січня 2012 р. по червень 2022 р. (період дослідження).

Вибірка учасників включала дорослих віком  $\geq 18$  років із ФП, які розпочали приймати апіксабан або ривароксабан із січня 2013 р. по грудень 2021 р. Також пацієнти мали безперервно брати участь у дослідженні протягом щонайменше 6 місяців до дати початку застосування ПОАК, якою було обрано дату їх першого призначення.

Із дослідження були виключені: особи із клапанною вадою серця, заміною/трансплантацією серцевого клапана, венозною тромбоемболією або транзиторною аритмією (як-то перикардит, гіпертиреоз, тиреотоксичність) протягом 6 місяців до старту лікування ПОАК; хворі, які перенесли операцію із заміни кульшового

або колінного суглоба за 6 тижнів до початку приймання ПОАК; пацієнти, що завагітніли в будь-який час протягом дослідження; пацієнти без даних щодо подальшого спостереження; особи, яким було призначено будь-який пероральний антикоагулянт упродовж 6 місяців до початку терапії ПОАК, та пацієнти із більш ніж одним рецептом на пероральний антикоагулянт на дату старту приймання ПОАК.

Учасників, які почали застосовувати апіксабан і ривароксабан, розподілили на дві групи:

- пацієнтів, яких переключили на інший препарат;
- пацієнтів, що продовжили попередню терапію.

Учасники, які стали приймати інший ПОАК, мали отримати рецепт на інший препарат упродовж 30 днів до відміни попереднього засобу та 90 днів після цього. Було виключено хворих, у яких відбувся інсульт / СЕ або велика кровотеча упродовж 30 днів після призначення іншого ПОАК до відміни початкового засобу, адже неможливо було визначити, чи асоціювався один із негативних клінічних наслідків із початковим ПОАК, чи із тим, на який перейшов пацієнт.

Пацієнти, які продовжили лікування, повинні були мати щонайменше 2 рецепти на ПОАК. Спостереження за хворими тривало до настання клінічного результату: припинення приймання ПОАК, закінчення періоду дослідження або безперервної участі в ньому.

## Статистичний аналіз

Базові демографічні та клінічні характеристики учасників (як-то вік, стать, супутні захворювання й епізоди інсульту/СЕ, великої кровотечі) порівнювали за допомогою статистичних тестувань, таких як t-критерій Стьюдента для безперервних змінних і тест  $\chi^2$ -квадрат або точний критерій Фішера для дихотомічних/категоріальних змінних. Для забезпечення порівнянності груп пацієнтів, які продовжили терапію та перейшли на інший препарат, було застосовано метод зіставності показників схильності (PSM). Частоту інсульту/СЕ та великої кровотечі у групах пацієнтів, які продовжили лікування або перейшли на інший

ПОАК, розраховували на 100 людино-років. Ризик розвитку інсульту/СЕ чи великої кровотечі визначали за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса.

## Характеристики учасників після застосування методу PSM

Після використання методу PSM 2900 пацієнтів, які перейшли з апіксабану на ривароксабан, були зіставлені з 14 500 особами, які продовжили приймати апіксабан, а 2873 учасників, які перейшли з ривароксабану на апіксабан, були зіставлені з 14 365 особами, які далі отримували ривароксабан. Після PSM всі характеристики були збалансовані серед хворих, що перейшли з апіксабану на ривароксабан, та тих, хто продовжив застосовувати апіксабан. Серед пацієнтів, які перейшли з ривароксабану на апіксабан, та тих, хто далі приймав ривароксабан, більшість характеристик були збалансовані. Середня тривалість спостереження була подібною у групах пацієнтів, які перейшли на інший препарат і продовжили лікування (314–391 день).

## Результати дослідження та обговорення

За отриманими результатами, було відзначено переваги апіксабану порівняно із ривароксабаном, що відобразалося у нижчій частоті негативних клінічних подій. Так, серед учасників, які замість апіксабану стали отримувати ривароксабан, кількість епізодів інсульту/СЕ та великої кровотечі становила 1,53 та 4,59 відповідно, а тих, хто залишився на апіксабані – 0,75 і 2,44 відповідно (рис. А). Окрім того, хворі, які з апіксабану перейшли на ривароксабан, мали вищий ризик інсульту/СЕ (відносний ризик [ВР] 1,99; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,38–2,88) та великої кровотечі (ВР 1,80; ДІ 1,46–2,23) порівняно із тими, хто продовжив приймати апіксабан. Після детальнішого аналізу було виявлено, що у пацієнтів, які перейшли з апіксабану на ривароксабан, відзначався вищий ризик ішемічного інсульту (ВР 1,89; ДІ 1,21–2,94), геморагічного інсульту (ВР 2,12; 1,03–4,35), шлунково-кишкової (ВР 2,15; ДІ 1,61–2,88) та інших кровотеч (ВР 1,50; 1,03–2,19) порівняно із тими, хто продовжив терапію апіксабаном (рис. Б).

Серед учасників, які перейшли із ривароксабану на апіксабан, частота інсульту/СЕ та великої кровотечі становила 0,61 і 2,01 відповідно, а для тих, хто продовжував отримувати ривароксабан – 0,78 і 3,89 відповідно (рис. Б). Пацієнти, які перейшли з ривароксабану на апіксабан, мали зіставний ризик інсульту/СЕ (ВР 0,74; ДІ 0,45–1,22) та нижчий ризик великої кровотечі (ВР 0,49; ДІ 0,38–0,65), а також шлунково-кишкової (ВР 0,44; ДІ 0,30–0,64) й інших кровотеч (ВР 0,59; ДІ 0,38–0,90) порівняно із тими, хто продовжив лікування ривароксабаном (рис. Б).

Таким чином, результати дослідження S. Deitelzweig et al. (2024) продемонстрували, що перехід з апіксабану на ривароксабан асоціювався із вищою ймовірністю інсульту/СЕ та великої кровотечі порівняно з безперервним лікуванням апіксабаном. Своєю чергою при зміні терапії з ривароксабану на апіксабан мав місце подібний ризик інсульту/СЕ та нижчий ризик великої кровотечі, ніж за безперервного використання ривароксабану. Отже, перехід з апіксабану на ривароксабан може мати негативні клінічні наслідки для пацієнта.

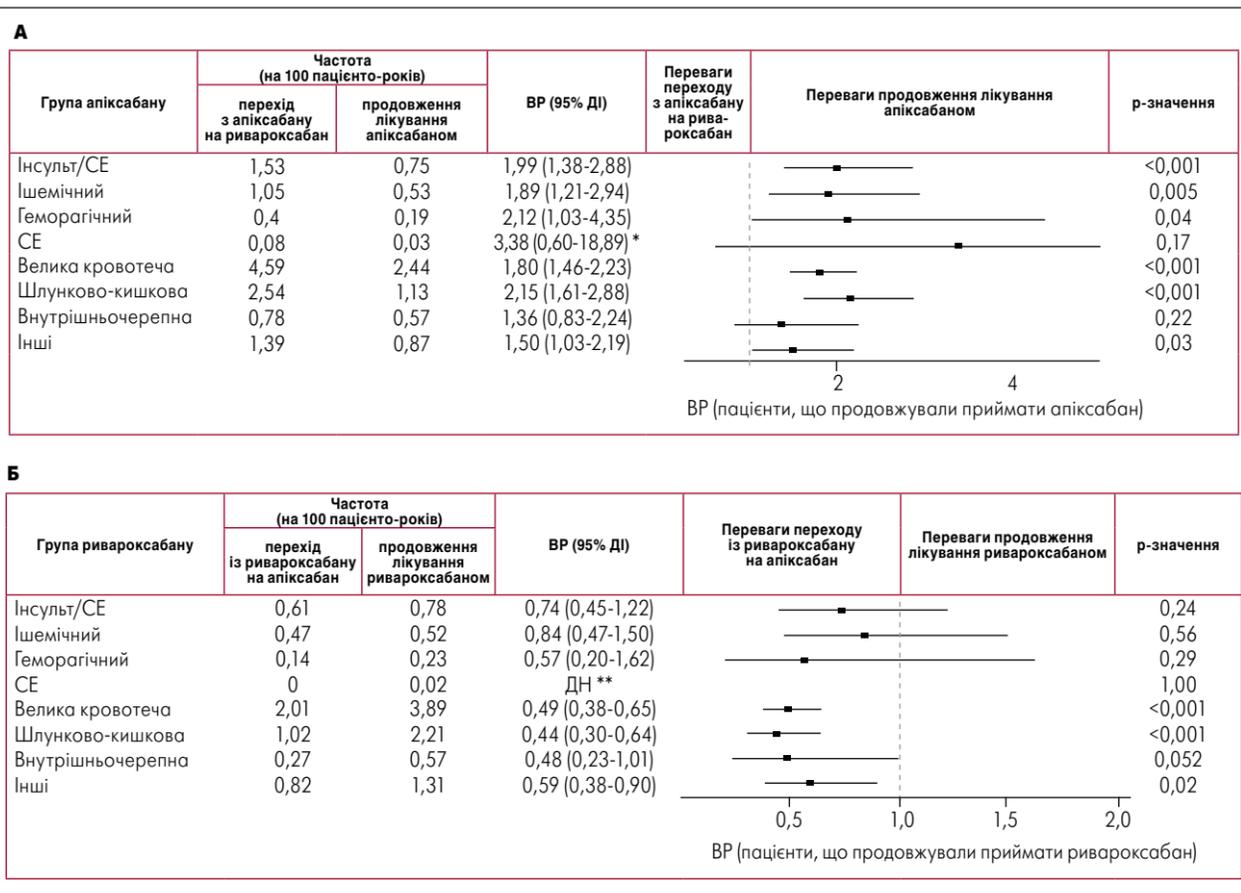
Як відомо, Американська колегія кардіологів (ACC), Американська асоціація серця (АНА), Товариство серцевого ритму (HRS) та Європейське товариство кардіологів (ESC) рекомендують застосування ПОАК замість варфарину для зниження ризику інсульту/СЕ у пацієнтів із ФП. Отже, дані цього дослідження доповнюють доказову базу щодо ризику розвитку інсульту/СЕ та великої кровотечі в осіб із нФП, які отримують різні ПОАК (January et al., 2019; Hindricks et al., 2021).

На додаток, результати S. Deitelzweig et al. (2024) узгоджуються з отриманими в інших обсерваційних дослідженнях, які показали нижчий або подібний ризик інсульту/СЕ та меншу ймовірність великої кровотечі на тлі приймання апіксабану порівняно із ривароксабаном у хворих на нФП (Ray et al., 2021; Fralick et al., 2020). Однак у випробуваннях були відмінності, які варто відзначити. Так, у попередніх роботах пацієнти із нФП, які починали лікування ПОАК та перейшли на інший препарат, часто піддавалися цензуруванню (їхні дані переставали враховуватися), і отримані результати не оцінювалися, на відміну від поточного дослідження.

## Висновки

За даними дослідження S. Deitelzweig et al. (2024) було переконливо продемонстровано, що перехід з апіксабану на ривароксабан асоціювався із вищою ймовірністю інсульту/СЕ та великої кровотечі порівняно із безперервним лікуванням апіксабаном, тоді як зміна ривароксабану на апіксабан – із подібним ризиком інсульту/СЕ та нижчим ризиком великої кровотечі на відміну від продовження приймання ривароксабану. Автори вважають, що отримані результати допоможуть лікарям та хворим приймати обґрунтовані рішення під час розгляду зміни терапії ПОАК. Необхідні подальші дослідження для вивчення причин переходу з одного ПОАК на інший серед пацієнтів із нФП.

Підготувала **Олена Коробка**



**Рисунок. Порівняння ризику інсульту/СЕ й великої кровотечі між групами переходу з апіксабану на ривароксабан і продовження приймання апіксабану (А) та групами переходу з ривароксабану на апіксабан і продовження приймання ривароксабану (Б)**

Примітки: ДН – дані недоступні. \* ДІ для СЕ було усічено. \*\* Відповідні ВР та ДІ не були отримані, оскільки в одній групі не відзначалося жодного епізоду.



Міжнародна медична виставка  
**Public Health**

**1-3 ЖОВТНЯ 2025**

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна

На одному майданчику:

- LABEXPO**  
Міжнародна спеціалізована виставка лабораторного обладнання та інноваційних технологій
- International Dental Forum**  
Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів
- MTEC**  
Міжнародна виставка та конференція медичного туризму

Детальніше про виставку на сайті [publichealth.com.ua](http://publichealth.com.ua)  
Безкоштовний квиток з промокодом: **ZU25**

QR-код

Організатор виставки:  
**PREMER**  
Тел: +38 (044) 496 86 45  
E-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua)

реклама



**КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»**

РЕЙТИНГ ★★★★★

Нотатки фахівця з інфекційного контролю

СКАНУЙ

**ЗАМОВИТИ КНИГУ**  
[HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK](http://HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK)

реклама

## З М І С Т

### КАРДІОЛОГІЯ

Порівняльна ефективність лерканідипіну та амлодипіну щодо основних серцево-судинних подій у пацієнтів з гіпертензією.....3

Вплив переключення або продовження лікування апіксабаном чи ривароксабаном у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь.....5

Комбіновані стратегії на основі розувастатину для профілактики серцево-судинних патологій.....9

Рекомендації з діагностики й терапії артеріальної гіпертензії в умовах первинної медичної допомоги ..... 13

Аспекти модифікації способу життя у пацієнтів з артеріальною гіпертензією..... 24

### РЕВМАТОЛОГІЯ

Оновлені рекомендації щодо фармакологічного лікування псоріатичного артриту..... 18

Оновлені рекомендації щодо діагностики та лікування ревматоїдного артриту ..... 25

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Поліпшення контролю постпрандіальної глікемії та чутливості до інсуліну в осіб із гіперурикемією за різних порушень метаболізму глюкози: переваги фебуксостату..... 12

Рання комбінована терапія статинами та езетимібом у пацієнтів після інфаркту міокарда для зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень..... 16

Етацизин у клінічній практиці: досвід застосування у коморбідних пацієнтів з аритміями..... 22

Ураження серцево-судинної системи при хворобі Андерсона – Фабрі Г.В. Мостбауер .....30

**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
- 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, член президії 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, член президії 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, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
- 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, член президії 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, генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фізичної реабілітації, пульмонології та алергології 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, академік НАН України, почесний 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

Ідентифікатор медіа: R30-03342  
Передплатний індекс: 37639

Газету віддруковано в ТОВ «ГАЛЬВЕС ТРЕЙД»  
03040, м. Київ, вул. Ломоносова, буд. 8

Підписано до друку: вересень 2025 р.  
Замовлення № 1000925.  
Загальний наклад – 12 750 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні вироби та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного годування, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою ② призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики.

Провоєвий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

**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 поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

**Передплатний індекс – 37639**  
**Періодичність виходу – 6 разів на рік**

**Вартість передплати:**

- на 6 місяців – 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**



<p><b>Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»</b></p> <p>Код ЄДРПОУ <b>41393830</b> П/р <b>UA253510050000026007628853200</b></p> <p>Банк отримувача: <b>АТ «УкрСиббанк»</b> МФО: 351005</p> <p>Платник: _____ П.І.Б. _____</p> <p>Поштовий індекс та адреса платника _____</p>	<p><b>Вид платежу</b></p> <p>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)</p>	<p><b>Період</b></p> <p>..... місяців (2025 р.)</p>	<p><b>Сума</b></p>
	<p>Підпис платника _____ Дата « ____ » _____ 20 ____ р.</p>	<p><b>Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»</b></p> <p>Код ЄДРПОУ <b>41393830</b> П/р <b>UA253510050000026007628853200</b></p> <p>Банк отримувача: <b>АТ «УкрСиббанк»</b> МФО: 351005</p> <p>Платник: _____ П.І.Б. _____</p> <p>Поштовий індекс та адреса платника _____</p>	
<p><b>ПОВІДОМЛЕННЯ</b></p>	<p><b>Вид платежу</b></p> <p>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)</p>	<p><b>Період</b></p> <p>..... місяців (2025 р.)</p>	<p><b>Сума</b></p>
<p><b>КАСІР</b></p>	<p>Підпис платника _____ Дата « ____ » _____ 20 ____ р.</p>		
<p><b>КВИТАНЦІЯ</b></p>	<p><b>Вид платежу</b></p> <p>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)</p>	<p><b>Період</b></p> <p>..... місяців (2025 р.)</p>	<p><b>Сума</b></p>
<p><b>КАСІР</b></p>	<p>Підпис платника _____ Дата « ____ » _____ 20 ____ р.</p>		



# ЧАС КЕРУВАТИ ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

## Клівас

Час судинам працювати без холестерину

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

**КЛІВАС® ДУО**  
Час подвійної допомоги судинам

### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас®.

**Склад.** Склад діючої речовини: розувастатин; 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг) або 20,8 мг розувастатину кальцію (у перерахуванні на розувастатин 20 мг); Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ліпомодифікуючі засоби. Ліпомодифікуючі засоби, протипіротромболіти. Розувастатин. Код АТХ С03А А07. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що обмежує швидкість реакції перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат – попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зменшення рівня холестерину. Розувастатин збільшує кількість рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ та пригнічує печінковий синтез ЛПНЩ, таким чином, зменшуючи загальну кількість частинок ЛПНЩ та ЛПНЩ. **Фармакодинамічна дія.** Розувастатин зменшує підвищений рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Він зменшує кількість аполіпопротеїну В (apoB), ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень аполіпопротеїну А-I (apoA-I) (таблиця 1), зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загальний ХС/ХС-ЛПВЩ та ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та співвідношення apoB/apoA-I. Терпевтичний ефект проявляється протягом 1 тижня після початку терапії розувастатином, через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та триває надалі. Розувастатин ефективний для дорослих пацієнтів з гіперхолестеринемією з або без гіпертригліцеридемією незалежно від статі, статі або віку, а також у пацієнтів особливих груп, таких як хворі на цукровий діабет або пацієнти в сімейно гіперхолестеринемії. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу ІІа, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу ІІb) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад, фізичних вправ, зменшення маси тіла) є недостатнім. Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років при гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпомодифікуючих засобів лікування (наприклад, сферику ЛПНЩ) або у випадках, коли таке лікування є неадекватним. Профілактика серцево-судинних порушень. Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрозить високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших факторів ризику. **Протипоказання.** Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що втрачає поріг норми між нормою (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом комбінації софосбувір/велпатасвір/воксиллапівіру див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»; одночасний прийом циклоспорино, період вагітності та годування груддю; жіночому репродуктивному віку, що не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії (рабдоміоліз). До таких факторів належать порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність анормальної м'язовості на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фіратів; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня лікарського засобу в плазмі крові; належність пацієнта до монголоїдної раси; супутнє застосування фіратів. **Побічні реакції.** Цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі; міалгія; астения; розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. № UA/1979/01/01, № UA/1979/01/02. Наказ МОЗ України від 06.07.2018 № 270. **Виробник.** ТОВ «Фарма Старт». **Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Дата останнього перегляду: 18.11.2024.

### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас® ДУО.

**Склад.** діючі речовини: розувастатин, ацетилсаліцилова кислота; 1 капсула по 5 мг/100 мг містить 5,20 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 5,00 мг розувастатину та 100,00 мг кислоти ацетилсаліцилової; 1 капсула по 10 мг/100 мг містить 10,40 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 10,00 мг розувастатину та 100,00 мг кислоти ацетилсаліцилової; 1 капсула по 20 мг/100 мг містить 20,80 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 20,00 мг розувастатину та 100,00 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Лікарська форма:** капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Ліпомодифікуючі засоби. Ліпомодифікуючі засоби, комбінації. Ліпомодифікуючі засоби в комбінації з іншими лікарськими засобами. Розувастатин та ацетилсаліцилова кислота. Код АТХ С03А С03А05. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин. Механізм дії. Розувастатин – це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що обмежує швидкість реакції перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил коферменту А на мевалонат – попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зменшення рівня холестерину. Розувастатин збільшує кількість рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ЛПНЩ, таким чином, зменшуючи загальну кількість частинок ЛПНЩ та ЛПНЩ. Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину, ЛПНЩ, загального

холестерину та тригліцеридів і підвищує рівні холестерину ЛПВЩ. Він також зменшує рівні apoB, ХС-неЛПВЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ-ЛПДНЩ та підвищує рівень apoA-I. Розувастатин також зменшує співвідношення ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ, загального ХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-неЛПВЩ/ХС-ЛПВЩ та apoB/apoA-I. Терпевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування лікарського засобу, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект зазвичай досягається через 4 тижні та триває надалі. Ацетилсаліцилова кислота. Антитромботичний ефект ацетилсаліцилової кислоти обумовлений блокуванням синтезу тромбоксану А<sub>2</sub> у тромбоцитах. Оскільки оброблюються навіть невеликі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК), усі циркулюючі тромбоцити на шлунок-кишковий тракт до печінки необоротно пригнічуються у передчечковий мезентеріальних кров'яних судинах. Водночас концентрації АСК під час постпептичної циркуляції лише незначно пригнічують циклооксигеназу ендотелію (що відповідає за синтез простагліцину), оскільки вона відновлюється швидше. Функція тромбоцитів, що відповідає за гемостаз, значно не змінюється. **Показання.** Лікарський засіб Клівас® ДУО призначений для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань як замісної терапії у дорослих пацієнтів, стан яких належним чином контролюється при одночасному застосуванні монокомпонентних лікарського засобу у еквівалентній терапевтичній дозі. Протипоказання. Шодо застосування розувастатину, підвищено чутливість до розувастатину або будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу; захворювання печінки в активній фазі; в тому числі з стійким підвищенням рівня сироваткових трансаміназ невідомої етіології або будь-яким підвищенням рівня трансаміназ у сироватці крові шонаміжних втрачі від верхньої межі норми (ВМН); тяжка форма порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; супутня терапія циклоспорином; одночасне застосування комбінації софосбувір/велпатасвір/воксиллапівіру див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»; щодо застосування ацетилсаліцилової кислоти: гіперчутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ); фронілопозам; кров'яніша; або алергичні симптоми в анамнезі після прийому ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів; активна або повторно виражена шлуночкова та дванадцятипалої кишки в анамнезі та/або шлуночково-кишкові кровотечі чи інші види кровотеч. Запальні захворювання шлуночково-кишкового тракту (такі як хвороба Крона, виразковий коліт); геморагічний діабез; печінкова недостатність тяжкого ступеня (діабез печінки і асцит); ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); серцева недостатність тяжкого ступеня (клас III-IV за функціональною класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів хронічної серцевої недостатності); комбінація з метотрексатом, що застосовується у дозах ≥ 15 мг/тиждень (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); лікування післяопераційного болю після процедури коронарного шунтування (із використанням апарату «серце-легені»). Шодо застосування лікарського засобу Клівас® ДУО: період вагітності та годування груддю. Протипоказання застосовувати жіночому репродуктивному віку, які не використовують засоби контрацепції; гіперчутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу. **Побічні реакції.** При застосуванні розувастатину, цукровий діабет; запаморочення, головний біль; біль у животі, нудота, запор; міалгія; астения. При застосуванні ацетилсаліцилової кислоти: підвищення часу кровотечі; незначна кровотеча у шлуночково-кишковому тракті (мікрокровотечі); шлуночкова кровотеча; для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи, при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 7 капсул у blister; по 4 blister у картонній паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. № UA/1979/01/01, № UA/1979/01/02, № UA/1979/01/03. Наказ МОЗ України від 15.12.2022 № 2268. **Виробник.** Адамед Фарма С.А. **Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** вул. марш. Дж. Пілсудського, 5, П'юб'яне, 95-200, Польща. **Заявник.** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». **Місце знаходження заявника.** Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Дата останнього перегляду: 11.02.2025.

### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас® Плюс.

**Склад.** діючі речовини: розувастатин, ацетилсаліцилова кислота; 1 таблетка містить 10,4 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 10,0 мг розувастатину та 10,0 мг езелімібу; 20 мг/10 мг. 1 таблетка містить 20,8 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 20,0 мг розувастатину та 10,0 мг езелімібу; 40 мг/10 мг. 1 таблетка містить 41,6 мг розувастатину кальцію, що еквівалентно 40,0 мг розувастатину та 10,0 мг езелімібу. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Основні фармакологічні властивості.** 10 мг/10 мг: біваві круглі двошарові таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 10 мм з тисненням «E 4» з одного боку; 20 мг/10 мг: жовті круглі двошарові таблетки, вкриті плівковою оболонкою, діаметром приблизно 10 мм з тисненням «E 2» з одного боку. **Фармакотерапевтична група.** Ліпомодифікуючі засоби. Комбінації різних ліпомодифікуючих засобів. Розувастатин та езеліміб. Код АТХ С03А А06. **Фармакологічні властивості.** Лікарський засіб містить езеліміб та розувастатин – дві гіполіпемічні сполуки із взаємодоповнюючими механізмами дії. Він знижує підвищений рівень загального холестерину (загального ХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїну В (apoB), тригліцеридів (ТГ) та холестерину не-ЛПВЩ (ХС не-ЛПВЩ), а також збільшує рівень холестерину

ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) шляхом подвійного інгібування абсорбції та синтезу холестерину. Розувастатин – це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що обмежує швидкість реакції перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат – попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зменшення рівня холестерину. Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ та пригнічує печінковий синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), таким чином, зменшуючи загальну кількість частинок ЛПНЩ та ЛПНЩ. Езеліміб – це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують всмоктування в кишково-слизовій оболонці та зв'язаних з ним рослинних клітин. Езеліміб застосовується перорально та має механізм дії, відмінний від інших класів холестеринознижувальних лікарських засобів (наприклад, статинів, секвестрантів жовчаних кислот (смоли), кислотних ліпідів та рослинних станолів). Молекулярною мішенню езелімібу є переносник стероїлів Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування холестерину та фітостеролів у кишково-слизовій оболонці. Місце дії езелімібу – шлунково-кишковий тракт, де він пригнічує абсорбцію холестерину, зменшуючи його потрапляння в кишково-слизову оболонку. У свою чергу, статини знижують синтез холестерину в печінці, а разом ці механізми забезпечують достатню зниження рівня холестерину. У 2-тижневому дослідженні за участю 18 пацієнтів з гіперхолестеринемією езеліміб знизив абсорбцію холестерину на 54 % порівняно з плацебо. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Первинна гіперхолестеринемія. Лікарський засіб Клівас® Плюс показаний як допоміжний препарат до дієти для лікування первинної гіперхолестеринемії (типу ІІа, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) у дорослих пацієнтів, у яких достатній контроль захворювання досягається одночасним застосуванням розувастатину та езелімібу як монокомпонентних лікарських засобів в тих самих дозах, які містять фіксовану комбінацію. Профілактика серцево-судинних захворювань. Клівас® Плюс показаний для замісної терапії дорослих пацієнтів, стан яких належним чином контролюється за допомогою супутнього застосування розувастатину та езелімібу як окремих лікарських засобів у тих самих дозах, що входять до складу комбінованого лікарського засобу з метою зменшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів із шемічною хворобою серця (ХС) та гострим коронарним синдромом (ГКС) в анамнезі. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини (розувастатин, езеліміб) або до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу. Захворювання печінки в активній фазі; у тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та підвищення сироваткового рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми (ВМН). Вагітність, годування груддю. Лікарський засіб протипоказаний жіночому репродуктивному віку, які не використовують належні засоби контрацепції. Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Міопатія. Одночасне застосування з комбінацією софосбувір/велпатасвір/воксиллапівіру. Супутня терапія циклоспорином. Пацієнтам з факторами ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу застосування дози 40 мг/10 мг протипоказано. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; стадії І м'язових захворювань в сімейному анамнезі; наявність в анамнезі токсичного впливу на м'язи; на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фіратів; зловживання алкоголем; ситуації, у яких може виникнути підвищення рівня лікарського засобу в плазмі крові; належність до монголоїдної раси; супутнє застосування фіратів. **Побічні реакції.** Цукровий діабет; головний біль; запаморочення; запор, нудота, абномальний біль, діарея, метеоризм, міалгія; астения; втома; підвищення рівня АЛТ та/або АСТ (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. № UA/1997/01/01, № UA/1997/01/02, № UA/1997/01/03. Наказ МОЗ України від 03.03.2023 № 428. **Виробник.** ЕЛПЕН ФАРМАСЬОТКАЛ КО, ІНК ЕЛПЕН ФАРМАСЬОТКАЛ КО, ІНК. **Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Маратонс Аве. 95, Пікерні Атика, 19009 Греція. **Заявник.** Блок 1048, Керацея, 19001, Греція. **Заявник.** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». **Місце знаходження заявника.** Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, будинок 8. Дата останнього перегляду: 13.01.2025.

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

**ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»**  
Київ, 6-р Вацлава Гавела, 8, 03124  
Компанія Acino, part of Arcera, Швейцарія  
[www.acino.ua](http://www.acino.ua)

# Комбіновані стратегії на основі розувастатину для профілактики серцево-судинних патологій

Порушення ліпідного обміну залишається провідним модифікованим фактором ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) в усьому світі. Попри наявність ефективних ліпідознижувальних засобів, лише близько 20% пацієнтів груп високого та дуже високого ризику досягають цільового рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Пропонуємо до вашої уваги адаптований переклад експертного консенсусу Польської ліпідної асоціації (PoLA), що висвітлює клінічну доцільність застосування комбінованої терапії на основі розувастатину з езетимібом або ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у формі однієї таблетки у хворих із високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Матеріал опублікований у журналі Archives of Medical Science (2025; 21 (1): 1-15).

## Зв'язок між рівнем ХС ЛПНЩ та ССЗ

ССЗ залишаються провідною причиною смертності у світі, при цьому основний тягар припадає на АССЗ, яких щороку реєструється близько 20 млн випадків. Згідно із даними G.A. Roth et al. (2020), АССЗ становили понад дві третини усіх смертей, пов'язаних із ССЗ: ішемічна хвороба серця – 49,2%, ішемічний інсульт – 17,7%, захворювання периферичних артерій (ЗПА) – 0,4%.

Впродовж багатьох років основними факторами ризику АССЗ, незалежно від статі, залишаються артеріальна гіпертензія, нездорове харчування та порушення ліпідного обміну (підвищений рівень ХС ЛПНЩ) (Banach et al., 2023; GBD, 2019). На конгресі Американської колегії кардіологів (ACC, 2024) було представлено дані, за якими понад 88% випадків ішемічної хвороби серця – основної причини смертності у світі, асоційовані з недостатнім контролем факторів ризику. Глобальний тягар захворюваності на ішемічну хворобу серця стабільно зростає протягом останніх трьох десятиліть паралельно зі збільшенням чинників ризику (Khalid et al., 2024).

Зв'язок між концентрацією ХС ЛПНЩ та ризиком АССЗ визначається як ступенем, так і тривалістю його підвищення – так званими роками ХС (Banach et al., 2023). Теоретичний поріг кумулятивного впливу ХС ЛПНЩ, за якого ймовірність розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) зростає, становить приблизно 8000 мг/дл-років (206,9 ммоль/л); цей показник досягається у різному віці залежно від індивідуального рівня ХС ЛПНЩ та тривалості впливу (Pirillo et al., 2022). Наприклад, очікуваний вік початку ГКС у пацієнта із ХС ЛПНЩ 200 мг/дл (5,17 ммоль/л), 125 мг/дл (3,23 ммоль/л) і 80 мг/дл (2,07 ммоль/л) становить приблизно 40, 60 та 100 років відповідно. Отже, в осіб із нелікованою гетерозиготною сімейною або тяжкою гіперхолестеринемією, пов'язаною зі способом життя, середній вік початку ГКС може становити 40-45 та 55-60 років відповідно, а в загальній популяції – 70-75 років (Pirillo, Catapano, 2022; Banach, Surma, 2023).

Варто зазначити, що ризик ГКС залежить від кумулятивного впливу ХС ЛПНЩ з урахуванням періоду життя, коли він розпочався. Такий самий рівень впливу в молодшому віці асоційований із вищим ризиком ГКС, ніж у старшому (Domanski et al., 2020). Це особливо важливо, оскільки порушення ліпідного обміну є ключовим чинником передчасного інфаркту міокарда (ІМ), який нині становить 25% усіх випадків ГКС (Banach, Surma, 2024).

Зменшення концентрації ХС ЛПНЩ на 50% знижує серцево-судинний (СС) ризик незалежно від тривалості гіперхолестеринемії, але найбільший ефект досягається при ранньому початку лікування (у віці 30 років відносний ризик (ВР) становить 0,48; у 40 років – 0,54; у 50 років – 0,63; у 60 років – 0,73) (Ray et al., 2022). Кожне зниження рівня ХС ЛПНЩ у сироватці крові на 1 ммоль/л корелює зі зменшенням ймовірності серйозних СС-подій (МАСЕ) в середньому на 12% протягом першого року, на 20% – на третій рік, на 23% – на п'ятий рік і на 29% – на сьомий рік ЛЗТ (Wang et al., 2022). Доцільно зауважити, що інтенсивне лікування, спрямоване на зниження ХС ЛПНЩ <40 мг/дл (<1 ммоль/л), є безпечним і не підвищує ризику нейрокогнітивних порушень, раку, геморагічного інсульту, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, гепатобіліарних захворювань, м'язових порушень чи катаракти та водночас забезпечує ще більше зменшення ймовірності СС-подій (Patti et al., 2023).

За первинної профілактики ЛЗТ асоційована зі зниженням ризику смерті від будь-якої причини на 11%, від СС-причин – на 20%, ГКС – на 38%, інсульту – на 17%, нестабільної ішемічної хвороби серця – на 25% та МАСЕ – на 26% (Yebo et al., 2019). У разі вторинної профілактики ЛЗТ зменшує ймовірність летального наслідку від будь-якої причини на 22%, від СС-причин – на 31%, ГКС – на 38%, потреби у коронарній реваскуляризації – на 44% та цереброваскулярних подій – на 25% (Ma et al., 2021). Наведені дані підтверджують, що ЛЗТ слід призначати відповідно до принципів, які протягом років просують

Міжнародна експертна група з ліпідів (ILEP) та PoLA: «чим раніше – тим краще», «чим нижче – тим краще», «чим довше – тим краще» (Banach et al., 2021). Лише такий підхід дозволяє максимально знизити вплив підвищеного ХС ЛПНЩ впродовж життя.

## Розувастатин з езетимібом в одній таблетці: переваги комбінованої терапії

Цільовий рівень ліпідних показників залежить від індивідуального СС-ризiku кожного пацієнта (табл. 1) (Banach et al., 2021; Solnica et al., 2024). Згідно із настановою Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства з атеросклерозу (ESC/EAS, 2019), у хворих із високим та дуже високим СС-ризиком цільовий рівень ХС ЛПНЩ має становити <55 мг/дл (1,4 ммоль/л; включно зі зниженням базового рівня на ≥50%) та <70 мг/дл (1,8 ммоль/л; також зі зниженням ≥50%) відповідно (клас I). Рекомендації щодо фармакологічної корекції повністю узгоджуються з цим підходом: слід застосовувати потужний статин у найвищій переносимій дозі для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (клас I). Якщо в пацієнтів із високим та дуже високим ризиком монотерапія потужним статином у максимальній переносимій дозі не дозволяє досягти лікувальної мети, варто додати езетиміб (клас I) (Mach et al., 2020). Це означає, що рекомендації ESC/EAS (2019), а також настанова ESC (2021) щодо профілактики ССЗ передбачають поетапне посилення ЛЗТ (Visseren et al., 2022).

У рекомендаціях PoLA (2021) наголошено на деталізації та виокремленні пацієнтів з екстремальним СС-ризиком і запропоноване інтенсивніше лікування. Відповідно до настанови ILEP (2021), в осіб з екстремальним та дуже високим ризиком, у яких заздалегідь відомо, що монотерапія потужним статином не дозволить досягти цільових показників (у більшості випадків), слід одразу призначати комбіноване лікування: потужний статин у максимальній переносимій дозі разом з езетимібом (Banach et al., 2021). Це обґрунтовано тим, що кожна із цих груп хворих має досягти терапевтичних цілей якомога раніше, щоб мінімізувати кумулятивний вплив підвищеного рівня ХС ЛПНЩ протягом життя (Banach et al., 2023).

У настанові ESC (2023) щодо ведення пацієнтів із ГКС міститься дещо модифікована рекомендація щодо ЛЗТ. Зокрема, зазначено, що в осіб із ГКС може розглядатися початкова комбінована терапія потужним статином з езетимібом (клас IIb A) (Vutpe et al., 2024).

Оновлена настанова ILEP (2024) щодо ЛЗТ у пацієнтів із дуже високим СС-ризиком передбачає суттєві зміни в підходах до лікування. Зокрема, в осіб із вже встановленим АССЗ до будь-якого СС-епізоду – тобто без ГКС, гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії, екстремального ризику, ЦД або непереносимості статинів – рекомендовано одразу призначати комбіновану ЛЗТ. Вона має включати потужний статин у максимально переносимій дозі разом з езетимібом, бажано у вигляді фіксованої комбінації в одній таблетці. Для хворих з екстремальним СС-ризиком ILEP (2024) пропонує ще агресивніший підхід, як-то початкова терапія потрійною фіксованою комбінацією, що включає потужний статин у максимально переносимій дозі, езетиміб та інгібітор або модулятор пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9), наприклад інгібітори PCSK9 чи інклісіран, або як альтернатива – статин з езетимібом і бемпедоевою кислотою.

Крім того, нові рекомендації містять чіткі алгоритми персоналізації лікування для пацієнтів із частковою або повною непереносимістю статинів, а також за наявності метаболічних порушень. Цей підхід суттєво відрізняється від попередніх настанов ESC/EAS (2019), рекомендацій ESC щодо ведення хворих на ГКС (2023) та рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (2024), які передбачають поступове посилення терапії: спочатку статин, потім додавання езетимібу через 4-6 тижнів, якщо не досягнуто цільового рівня ХС ЛПНЩ, і лише після цього – додавання інгібітора PCSK9, інклісірану або бемпедоевої кислоти.

Натомість ЛЗТ-підхід ILEP (2024) набагато ближчий до реальної клінічної практики та має значні переваги для пацієнтів, що підтверджено результатами клінічних досліджень і метааналізів, а саме (Banach et al., 2025):

Продовження на наст. стор.

Таблиця 1. Категорії СС-ризiku

Категорія ризику	Визначення
Екстремальний	<ol style="list-style-type: none"> <li>Пацієнт на етапі первинної профілактики із показником SCORE2 &gt;25%<sup>1</sup></li> <li>Пацієнт після ГКС та іншої СС-події протягом останніх двох років</li> <li>Пацієнт після ГКС із наявністю периферичного артеріального захворювання або поліваскулярної патології<sup>2</sup> (багаторівневої атеросклероз)</li> <li>Пацієнт після ГКС із супутнім багатосудинним ураженням коронарних артерій</li> <li>Пацієнт після ГКС із сімейною гіперхолестеринемією</li> <li>Пацієнт після ГКС, який має ЦД та принаймні один додатковий фактор ризику, зокрема: <ul style="list-style-type: none"> <li>підвищений рівень ліпопротеїну (а) &gt;50 мг/дл, або &gt;125 ммоль/л</li> <li>підвищений рівень високочутливого С-реактивного білка &gt;3 мг/л</li> <li>ХХН із рШКФ &lt;60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ol>
Дуже високий	<ol style="list-style-type: none"> <li>Наявність ССЗ, підтвердженого клінічно або за допомогою візуалізаційних методів</li> <li>ЦД з ураженням органів<sup>3</sup> або іншими значущими факторами ризику<sup>4,5</sup></li> <li>Ранній початок ЦД 1-го типу, що триває понад 20 років</li> <li>ХХН із показником рШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>Сімейна гіперхолестеринемія у поєднанні з ССЗ або іншим значущим фактором ризику<sup>5</sup></li> <li>Дуже високий ризик згідно зі SCORE2 або SCORE-2-OP, з урахуванням статі та віку</li> </ol>
Високий	<ol style="list-style-type: none"> <li>Наявність одного значно підвищеного фактора ризику, як-то: <ul style="list-style-type: none"> <li>загальний ХС &gt;310 мг/дл (&gt;8 ммоль/л)</li> <li>ХС ЛПНЩ &gt;190 мг/дл (&gt;4,9 ммоль/л)</li> <li>артеріальний тиск ≥180/110 мм рт. ст.</li> </ul> </li> <li>Сімейна гіперхолестеринемія без інших факторів ризику</li> <li>ЦД без ураження органів (незалежно від тривалості)</li> <li>ХХН із показником рШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>Високий ризик згідно зі SCORE2 або SCORE-2-OP, з урахуванням статі та віку</li> </ol>
Помірний	Низький або помірний ризик згідно з оцінкою SCORE2 або SCORE-2-OP, з урахуванням статі та віку
Низький	Ризик <1% за PoL-SCORE/SCORE

Примітки: ХХН – хронічна хвороба нирок, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

<sup>1</sup> Рівень ризику SCORE2 >25% відповідає, наприклад: жінці віком 65 років, яка курить, із систолічним артеріальним тиском 165 мм рт. ст. та рівнем ХС ліпопротеїнів невисокої щільності (не-ЛПВЩ) 155 мг/дл (4 ммоль/л); або чоловіку віком 60 років, який курить, із таким самим артеріальним тиском і рівнем ХС не-ЛПВЩ 194 мг/дл (5 ммоль/л); орієнтовний рівень ХС ЛПНЩ >160 мг/дл (4,1 ммоль/л). <sup>2</sup> Поліваскулярне захворювання (багаторівневої атеросклероз) – наявність значущих атеросклеротичних уражень принаймні у 2 із 3 судинних басейнів, як-то коронарні, сонні та хребтові артерії, периферичні судини. <sup>3</sup> Ураження органів визначається як наявність мікроальбумінурії, ретинопатії, невропатії та/або ураження міокарда лівого шлуночка. <sup>4</sup> Під терміном «інші» маються на увазі щонайменше два додаткові фактори ризику. <sup>5</sup> Основні фактори ризику включають: вік ≥65 років, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, куріння, ожиріння. Ці критерії не застосовуються до ЦД 1-го типу в молодих дорослих (<35 років) із тривалістю захворювання <10 років. При оцінці функції нирок рекомендовано визначати альбумінурію за співвідношенням альбумін/креатинін.

Адаптовано за M. Banach et al. (2021)

## Початок на попередній стор.

1. Швидше досягнення цільових показників.
2. Менша кількість випадків припинення лікування через побічні ефекти.
3. Суттєвіше зниження СС-ризиків.

Актуальні реєстрові та рандомізовані клінічні дослідження підтверджують переваги комбінації статину з езетимібом над монотерапією – як у вторинній, так і первинній профілактиці ССЗ. У дослідженні за участю 72 050 пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) поєднання розувастатину з езетимібом знижувало ризик СС-подій на 25%, частоту припинення лікування та нових випадків ЦД (Lee et al., 2023). Дані PL-ACS (n=38023) показали зниження загальної смертності на 4,7% за три роки, при цьому ефект спостерігався вже на 52-й день (Lewek et al., 2023). У дослідженні J.Y. Jang et al. (2024) комбінована терапія статином й езетимібом зменшувала ймовірність розвитку ГКС, інсульту та смертності на 15%. Своєю чергою метааналіз шести рандомізованих досліджень засвідчив додаткове зниження МАСЕ на 7% і нефатального ГКС на 12% при застосуванні такої ЛЗТ (Oliveira et al., 2024). У первинній профілактиці комбіноване лікування статином з езетимібом також переважало: ризик ГКС знижувався на 19%, інсульту – на 22% (Jun et al., 2024).

Метааналіз 14 досліджень за участю понад 108 тис. пацієнтів із дуже високим СС-ризиком продемонстрував, що комбінована ЛЗТ достовірно ефективніше знижувала рівень ХС ЛПНЩ, загальну смертність, частоту МАСЕ та інсультів порівняно із монотерапією статином. Частота несприятливих явищ виявилася подібною, а в мережевому аналізі було зафіксоване зниження припинення лікування на 44% при застосуванні статином середньої інтенсивності з езетимібом (Banach et al., 2025). Інші дані свідчать, що монотерапія потужним статином асоціювалася із вищою смертністю порівняно з комбінованим підходом (Dampally et al., 2025). Через шість місяців комбінованої терапії спостерігалось достовірне зниження ХС ЛПНЩ як у пацієнтів з АССЗ, так і з ГКС, а також досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у 85% випадків (Banach et al., 2025; Kelly et al., 2024).

Виразніші СС-ефекти, пов'язані з комбінованою терапією статином та езетимібом, зумовлені їх синергічною (а не просто адитивною) антиатеросклеротичною дією. Статини знижують рівень ХС ЛПНЩ, мають антиоксидантні, протизапальні та антикоагулянтні властивості, здатні розчиняти кристали ХС. Езетиміб, своєю чергою, також знижує рівень ХС ЛПНЩ, чинить антиоксидантний ефект, зменшує вміст стеролів, пригнічує проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки та сприяє розчиненню кристалів ХС (Crea, Niccoli, 2015).

Результати наведених вище досліджень, а також оновлені рекомендації ILEP (2024) мають остаточно завершити дискусію щодо доцільності початку ЛЗТ у пацієнтів із дуже високим СС-ризиком із застосуванням потужного статином в максимально переносимій дозі у комбінації з езетимібом. Такий підхід, що достовірно покращує прогноз хворих, слід розглядати як «золотий стандарт» лікування (Banach et al., 2025).

На жаль, попри переконливі докази значних СС-преваг та безпеки ЛЗТ, наявні дані свідчать про низький рівень досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ і недостатнє застосування комбінованого лікування в осіб із високим та дуже високим ризиком. У дослідженні SANTORINI, яке включало ~9 тис. пацієнтів із високим або дуже високим СС-ризиком, лише 20,1% (24% у групі високого ризику та 18,6% – дуже високого ризику) досягли терапевтичної мети, визначеної ESC/EAS (2019) (Mach et al., 2020; Ray et al., 2023).

Під час розширеного періоду спостереження у межах дослідження SANTORINI частота застосування монотерапії та комбінованого лікування зросла із 53,6 до 57,1% та із 25,6 до 37,9% відповідно. Середня концентрація ХС ЛПНЩ знизилася із 2,4 до 2,0 ммоль/л. Кількість випадків досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ, згідно з EAS (2019), збільшилася із 21,2 до 30,9%, переважно за рахунок призначення ЛЗТ пацієнтам, які не отримували її на вихідному рівні (Mach et al., 2020). Досягнення цільового значення ХС ЛПНЩ було достовірно вищим на тлі комбінованого лікування порівняно із монотерапією (39,4 vs 25,5%) (Ray et al., 2024).

Із клінічної точки зору на етапі ініціації терапії доцільно обирати статин з високою інтенсивністю дії. Відповідно до класифікації Міжнародного товариства атеросклерозу (IAS), до таких належать розувастатин, аторвастатин і пітавастатин. Водночас згідно із польською настановою, пітавастатин класифікується як препарат середньої інтенсивності (Banach et al., 2023; Watts et al., 2023). За здатністю

знижувати рівень ХС ЛПНЩ статини розташовуються у такому порядку: розувастатин > аторвастатин > пітавастатин > симвастатин > правастатин > флувастатин > ловастатин > плацебо. Розувастатин також демонструє найвищу ефективність у зниженні аполіпопротеїну В та підвищенні аполіпопротеїну А1 (Zhang et al., 2020). Щодо протизапального ефекту (зниження високочутливого С-реактивного білка), найсильнішу дію має розувастатин, далі йдуть флувастатин, пітавастатин, аторвастатин, правастатин, симвастатин і ловастатин (Shakour et al., 2020). Відповідно до даних Управління із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA), розувастатин є найефективнішим статином для зниження ХС ЛПНЩ – він на 4-6% потужніший порівняно з аторвастатином у подвоєній дозі.

Розувастатин показав регрес атеросклерозу в дослідженні ASTEROID (Nicholls et al., 2011). У SATURN він мав потужнішу ліпідознижувальну дію, ніж аторвастатин, хоча об'єм бляшок зменшувався однаково (Nicholls et al., 2011). За даними метааналізу шести рандомізованих досліджень, розувастатин ефективніше зменшував вміст ХС ЛПНЩ і об'єм атеросклеротичних бляшок (Hong et al., 2024).

Потужні статини можуть підвищувати ризик нових випадків ЦД, який знижується при додаванні езетимібу (Hong et al., 2024). У дослідженні RACING комбінована терапія розувастатином (10 мг) з езетимібом після ЧКВ асоціювалася із нижчою частотою нових випадків ЦД і кращою переносимістю порівняно з монотерапією (Lee et al., 2024). Зокрема, така комбінація рідше спричиняла міалгію і знижувала ризик припинення лікування (Surma et al., 2023; Soleimani et al., 2024).

Відповідно до настанов, комбіновану ЛЗТ рекомендовано максимально використовувати у формі фіксованої комбінації в одній таблетці (SPC). Пацієнти, які отримують статин з езетимібом у складі SPC, мають на 87% вищу прихильність до лікування порівняно з окремим прийманням тих самих препаратів. Високий комплаєнс, своєю чергою, асоційований зі зниженням ризику СС-смертності або госпіталізації на 55% (REA et al., 2021).

### Комбінація розувастатину з АСК: кому показана і коли доцільна?

Комбінована терапія розувастатином і АСК є доцільною для пацієнтів із високим СС-ризиком. АСК рекомендована для вторинної профілактики АССЗ у дозі 75-100 мг/добу (клас I A) (ESC, 2021). У первинній профілактиці її можна розглядати в осіб із ЦД і високим / дуже високим ризиком АССЗ за відсутності протипоказань (клас IIb A) (Visseren et al., 2021). У разі наявності ризику шлунково-кишкових кровотеч варто додавати інгібітор протонної помпи (ППП) (Visseren et al., 2022). АСК не рекомендована за низького/помірного ризику через ймовірність серйозних кровотеч (клас III A) (Visseren et al., 2021).

Порушення ендотеліальної функції, гіперактивність тромбоцитів і тромбогенне ремоделювання атером при АССЗ і ЦД підтверджують доцільність антитромбоцитарної терапії (Della Bona et al., 2024; Marx et al., 2024).

Рекомендації ESC щодо застосування АСК при різних захворюваннях наведені в таблиці 2.

Відповідно до рекомендацій ESC (2021) та АНА/ACC (2019), в первинній профілактиці допускається застосування АСК у пацієнтів із ЦД і високим / дуже високим СС-ризиком – після індивідуальної оцінки переваг та ризиків. Таке обережне формулювання зумовлене непереконливими доказами ефективності АСК у первинній профілактиці. З огляду на це, важливо ідентифікувати хворих, які справді можуть отримати клінічну користь.

Перспективним інструментом для стратифікації ризику є коронарна КТ-ангіографія з оцінкою кальцієвого індексу, що може допомогти у прийнятті терапевтичних рішень. Зокрема, при індексі кальцію коронарних артерій (CAC-Score) >100 спостерігається значна ефективність застосування АСК у первинній профілактиці СС-подій, що підтверджено багатьма випробуваннями. Зокрема, у дослідженні E. Ajufo et al. (2021) за участю 2191 особи вищий показник CAC-Score достовірно асоціювався із підвищеним ризиком кровотеч (BP 2,6) та особливо – АССЗ (BP 5,3). Після корекції з урахуванням факторів ризику кореляція з АССЗ залишалася вельми значущою, але зв'язок із кровотечами послаблювався (при цьому не залежав від віку, статі чи раси). Автори дійшли висновку, що пацієнти із CAC-Score >100 і низьким ризиком кровотеч можуть отримати користь від приймання АСК. Таким чином, застосування АСК доцільно розглядати у первинній профілактиці для осіб віком <70 років із CAC ≥100 та ймовірністю розвитку АССЗ ≥5% (Doshi et al., 2024).

На додаток, варто згадати настанову щодо профілактики ССЗ, розроблену ACC та Американською асоціацією серця (AHA) у 2019 р. В документі зазначено, що АСК у низьких дозах (75-100 мг перорально щоденно) може розглядатися для первинної профілактики АССЗ у ретельно відібраній категорії хворих віком 40-70 років із підвищеним ризиком АССЗ, але без підвищеного ризику кровотеч (клас IIb A) (Arnett et al., 2020). Водночас рутинне використання АСК у низьких дозах для первинної профілактики АССЗ у дорослих віком понад 70 років, а також в осіб будь-якого віку із підвищеною ймовірністю кровотеч не рекомендоване (клас III) (Arnett et al., 2020).

У пацієнтів із ЦД застосування АСК у первинній профілактиці асоціювалося зі значним зниженням ризику МАСЕ на 8%, але із загальним збільшенням ймовірності великих кровотеч на 30% та ризику серйозних шлунково-кишкових кровотеч на 39% (Cordeira et al., 2020). У рандомізованому випробуванні ASCEND за участю осіб із ЦД, які отримували АСК або плацебо протягом 7,4 року, було виявлене значне зниження ризику МАСЕ на 12%, але ймовірність серйозних кровотеч зросла на 29% (Bowman et al., 2018). У метааналізі восьми досліджень Н. Ma et al. (2021) за участю хворих на ЦД також спостерігалось зниження ризику МАСЕ на 9% на тлі приймання АСК. Окрім того, метааналіз 10 рандомізованих клінічних випробувань показав, що застосування АСК

Таблиця 2. Рекомендації ESC щодо застосування АСК при різних захворюваннях

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
<b>Первинна профілактика</b>		
У пацієнтів із ЦД та високим або дуже високим ризиком АССЗ АСК у низьких дозах може розглядатися для первинної профілактики за відсутності чітких протипоказань	IIb	A
<b>Вторинна профілактика</b>		
АСК у дозі 75-100 мг/добу рекомендована для вторинної профілактики	I	A
<b>Пацієнти із ЦД</b>		
У дорослих із ЦД 2-го типу без анамнезу симптоматичного АССЗ або реваскуляризації АСК (75-100 мг/добу) може розглядатися для запобігання першій серйозній судинній події	IIb	A
АСК у дозі 75-100 мг/добу рекомендована особам із ЦД та перенесеним ІМ або реваскуляризацією (АКШ або стентуванням)	I	A
<b>Захворювання периферичних артерій та аорти</b>		
У пацієнтів із безсимптомним ЗПА та ЦД за відсутності протипоказань АСК (75-100 мг) може розглядатися для первинної профілактики	IIb	A
Антитромбоцитарна терапія лише АСК (75-160 мг/добу) або лише клопидогрелом (75 мг/добу) рекомендована для зниження ризику МАСЕ у хворих на симптоматичне ЗПА	I	A
Комбіноване лікування ривароксабаном (2,5 мг двічі на добу) та АСК (100 мг/добу) слід розглядати у пацієнтів із ЗПА, високим ризиком ішемії та низьким ризиком кровотеч	IIa	A
Така ж комбінація рекомендована особам із ЗПА та низьким ризиком кровотеч після реваскуляризації нижніх кінцівок	IIa	B
У пацієнтів із безсимптомним стенозом сонної артерії >50% слід розглядати довготривалу антитромбоцитарну терапію (зазвичай АСК у низьких дозах), якщо ризик кровотечі низький	IIa	C
У хворих з атеросклеротичним стенозом ниркової артерії може бути розглянуто АСК у низьких дозах	IIb	C
<b>Хронічні коронарні синдроми</b>		
У пацієнтів із ХКС без перенесеного ІМ або реваскуляризації, але з ознаками значного стенозу коронарних артерій АСК у дозі 75-100 мг щоденно рекомендована для довгочасного застосування	I	B
Після АКШ рекомендовано довгочасно приймати АСК у дозі 75-100 мг щоденно	I	A
В осіб із ХКС після ІМ або віддаленої ЧКВ рекомендовано АСК у дозі 75-100 мг щоденно для довгочасного застосування після подвійної антитромбоцитарної терапії	I	A
<b>Гострі коронарні синдроми</b>		
АСК рекомендована усім пацієнтам без протипоказань у початковій пероральній дозі 150-300 мг (або 75-250 мг внутрішньовенно) та підтримувальній дозі 75-100 мг/добу перорально для довготривалого лікування	I	A
АСК не рекомендована онкологічним хворим із кількістю тромбоцитів <10 000/мкл	III	C
<b>Примітки:</b> АКШ – аортокоронарне шунтування, ХКС – хронічний коронарний синдром.		
Адаптовано за М. Banach et al. (2025)		

## Рекомендації щодо застосування комбінованої терапії розувастатином та АСК у пацієнтів для первинної та вторинної профілактики ССЗ

### Первинна профілактика

1. Застосування АСК не рекомендоване для первинної профілактики у пацієнтів із низьким або помірним СС-ризиком, незалежно від супутнього підвищення рівня Lp(a) (клас III)
2. Комбінація АСК у низьких дозах (75-100 мг перорально щоденно) із розувастатином у формі SPC може розглядатися для первинної профілактики ACC3 в осіб віком <70 років із принаймні високим СС-ризиком та без підвищеної ймовірності кровотечі (клас IIb)\*
3. Для первинної профілактики у хворих із щонайменше високим ризиком та підвищеним рівнем Lp(a) (>50 мг/дл, або >125 нмоль/л) слід розглядати призначення комбінації АСК із розувастатином у формі SPC (клас IIa)
4. Підтверджено важливу роль АСК у запобіганні СС-подіям у пацієнтів із принаймні високим ризиком та CAC-Score >100 в межах первинної профілактики. У таких випадках слід розглядати застосування SPC розувастатину у відповідному дозуванні в комбінації з АСК (клас IIa)
5. У первинній профілактиці в осіб із щонайменше високим СС-ризиком вибір між SPC розувастатину з АСК або езетимібом залишається на розсуд лікаря та є важливою складовою персоналізації терапії
6. Перед використанням АСК для первинної профілактики слід ретельно оцінити баланс між потенційною користю (зниження СС-ризиком) та ризиком (ймовірність серйозних кровотеч); після призначення АСК доцільно розглянути застосування ІПП у хворих із підвищеним ризиком геморагічних ускладнень

### Вторинна профілактика

1. У пацієнтів, яким показано вторинну профілактику та призначення АСК, пріоритет слід надавати лікуванню за допомогою SPC-комбінації розувастатину з езетимібом, з огляду на виразніший кардіопротективний ефект за рахунок оптимізації ліпідного профілю та сприятливіший профіль безпеки (клас IIa). У таких випадках АСК слід призначати як монотерапію, якщо недоступна потрібна SPC-комбінація розувастатин + езетиміб + АСК
2. У хворих на етапі вторинної профілактики, за винятком постінцидентних випадків, вибір між SPC-комбінацією розувастатину з АСК або езетимібом залишається на розсуд лікаря та є важливою складовою персоналізованого підходу до терапії
3. Показання щодо застосування АСК та корекція антитромбоцитарної терапії мають відповідати чинним рекомендаціям ESC щодо конкретних нозологій

### Загальні положення

Пацієнтам, які отримують АСК та мають підвищений ризик кровотеч, рекомендоване призначення ІПП з метою зменшення ймовірності серйозних геморагічних ускладнень (клас I)

**Примітки:** \* Високий ризик кровотечі слід розглядати у пацієнтів з анамнезом шлунково-кишкової кровотечі або активною пептичною виразкою протягом останніх шести місяців, а також за наявності активного захворювання печінки, зокрема цирозу або гепатиту, чи непереносимості АСК. З обережністю варто призначати АСК у випадках, коли протягом останніх 12 місяців було діагностовано злоякісне новоутворення, або якщо пацієнт переніс геморагічний чи ішемічний інсульт упродовж останніх шести місяців. Додатковими факторами ризику є рівень гемоглобіну <11 г/дл, тромбоцитопенія <100 000/мкл, а також тяжка хронічна хвороба нирок із рШКФ <30 мл/хв. У таких пацієнтів доцільно розглянути призначення ІПП для зниження ризику серйозних геморагічних ускладнень. Адаптовано за M.G. Abrignani et al. (2023)

асоціювалося зі значним зменшенням ймовірності МАСЕ, ГКС та ішемічного інсульту. Водночас АСК підвищувала ризик побічних ефектів, зокрема великих кровотеч, внутрішньочерепних крововиливів та шлунково-кишкових кровотеч (Wang et al., 2022). Виразніше зниження ризику в первинній профілактиці мало місце у пацієнтів віком ≤70 років із ЦД групи високого ризику. Тож застосування АСК у первинній профілактиці може забезпечити СС-користь лише у хворих із принаймні високим СС-ризиком (зниження МАСЕ на 12%) (Masson et al., 2022).

Фіксована комбінація розувастатину та АСК суттєво покращує СС-прогноз у пацієнтів, яким показане таке лікування. У дослідженні T. Liu et al. (2023) за участю 3778 осіб на тлі цієї ЛЗТ відзначалося зниження ризику ACC3 на 56% порівняно із монотерапією АСК при первинній профілактиці (Zhou et al., 2024).

## Lp(a) як додатковий критерій для стратифікації ризику та вибору антитромбоцитарної терапії

СС-користь унаслідок застосування АСК у пацієнтів з ЦД пов'язана із залишковим ризиком ACC3, який включає: недостатнє зниження рівня ХС ЛПНЩ, хронічне низькоінтенсивне запалення, протромботичні фактори, підвищений рівень тригліцеридів, підвищений вміст ліпопротеїну (а) (Lp(a)), неадекватний глікемічний контроль (Makover et al., 2023). АСК сприяє оптимізації ризику ACC3 завдяки впливу на протромботичні фактори, а як показано нещодавно – також на Lp(a). Дослідження щодо застосування АСК у контексті протромботичного ризику, пов'язаного із підвищеним рівнем Lp(a), були непереконливими. Проте наявність таких властивостей не викликає сумнівів, оскільки молекула Lp(a) має структурну подібність до плазміногену. Це підтверджено, зокрема, реєстром LIP(a)R, який продемонстрував незалежну

асоціацію між більшим вмістом Lp(a) (>30 мг/дл, або 75 нмоль/л) та тромбоцитів у пацієнтів із дуже високим СС-ризиком у межах вторинної профілактики (Dyrbus et al., 2024).

Таким чином, новим потенційним показанням щодо розгляду застосування АСК у первинній профілактиці є підвищений рівень Lp(a). У нещодавньому аналізі дослідження MESA за участю 2183 пацієнтів без анамнезу ACC3 було показано, що застосування АСК асоціювалося зі значним зменшенням ймовірності ACC3 на 46% при концентрації Lp(a) >50 мг/дл (125 нмоль/л). Особи із рівнем Lp(a) >50 мг/дл, які приймали АСК, мали схожий ризик ACC3, як і ті, у кого показник був ≤50 мг/дл, незалежно від лікування (Bhatia et al., 2024). Подібні дані були отримані в іншому випробуванні, відповідно до яких регулярне застосування АСК корелювало зі зниженням ризику смерті від ACC3 на 52% у хворих із вмістом Lp(a) >50 мг/дл, але не в осіб без підвищеного показника (Razavi et al., 2024). Варто зазначити, що Lp(a) є незалежним фактором ризику, не пов'язаним із ХС ЛПНЩ (у п'ять разів більш атерогенний), концентрація якого переважно генетично зумовлена (Sosnowska et al., 2024; Surma et al., 2024). Отже, розгляд застосування АСК у хворих із принаймні високим СС-ризиком у первинній профілактиці при підвищеному рівні Lp(a) може сприяти оптимізації ризику ACC3, пов'язаного з цим біомаркером.

## Висновки

Комбіновані препарати, особливо у формі SPC, відіграють ключову роль у підвищенні прихильності до терапії, досягненні цільових показників та зниженні частоти СС-подій і смертності. Їх застосування є перспективним шляхом до поліпшення результатів лікування в умовах реальної клінічної практики. Експертний консенсусний документ PoLA (2025) покликаний бути практичним орієнтиром для оптимізації ведення пацієнтів, яким показано ЛЗТ та антитромбоцитарне лікування, з акцентом на доступних комбінаціях на основі розувастатину.

В Україні комбінація розувастатину з езетимібом представлена препаратом європейської якості **Клівас® Плюс** у дозах 10/10 та 20/10 мг, а розувастатину з АСК – **Клівас® Дуо** в дозах 5/100, 10/100 та 20/100 мг. Наявність різних дозувань дозволяє індивідуалізувати терапію відповідно до клінічних потреб кожного пацієнта.

Підготувала **Людмила Суржко**

UA-CLIP-PIM-092025-406

## ІНФОРМАЦІЯ

## НОВИНИ МОЗ

### Корисні контакти у процесі оцінювання повсякденного функціонування особи

На сайті Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України працює дашборд, який допомагає орієнтуватися в новій системі оцінювання повсякденного функціонування. Усі процеси переведено в електронну форму: справи зберігаються в єдиній цифровій системі, а розгляд здійснюється експертними командами на базі кластерних та надкластерних медичних закладів. Щоб людина могла орієнтуватися у процесі, доступні кілька офіційних джерел інформації – з актуальними контактами, статусами справ і поясненнями щодо подальших дій.

Дашборд МОЗ складається із чотирьох сторінок, кожна з яких містить окремий тип інформації:

#### 1. Медичні заклади з експертними командами

Перелік лікарень, в яких працюють експертні команди, із зазначенням профілю кожної команди (як-то загальна, онкологічна, кардіоневрологічна тощо), а також кількості команд, лікарів і адміністраторів. Людина може самостійно перевірити наявність команд у своєму регіоні та вибрати заклад, де бажає пройти оцінювання.

#### 2. Контакти закладів

Контактні телефони адміністраторів, електронні адреси та назви закладів, де проводиться оцінювання. Передбачено зручний пошук за назвою або регіоном.

Пацієнт або лікар можуть напряму звернутися до адміністратора, щоб уточнити статус справи чи отримати додаткову інформацію. Адміністратор закладу може повідомити, чи справа поставлена в чергу на розгляд, чи повернута на доопрацювання.

Контакти адміністраторів доступні на другій сторінці дашборду.

#### 3. Справи, направлені до експертних команд

Надається загальна статистика: скільки справ подано, які основні діагнози, з якою метою направляли (наприклад, встановлення інвалідності або оновлення рекомендацій). Окрім того, вказано форму розгляду кожної справи – очно, заочно, дистанційно або виїздно.

#### 4. Дані про людей, справи яких перебувають на розгляді

Міститься інформація про кількість поданих справ за віковими групами та регіонами, а також про кількість людей за групами інвалідності.

### Передані справи від МСЕК

На сайті МОЗ опубліковано дані, де зазначено, до яких медичних закладів були передані справи з кожної Медико-соціальної експертної комісії (МСЕК).

Ця інформація може знадобитися, якщо:

- вам потрібно знайти архівну справу, яка раніше перебувала у МСЕК;
- необхідно отримати копії документів або уточнити деталі справи, що вже розглянута.

### Таблиця переданих справ від МСЕК

Якщо у таблиці немає інформації про вашу справу – зверніться на гарячу лінію обласної або Київської міської військової адміністрації для уточнення.

### Оскарження рішень експертних команд

Якщо людина не погоджується із рішенням експертної команди, вона або її представник можуть подати скаргу до Центру оцінювання функціонального стану. Скаргу потрібно подати не пізніше ніж через 40 календарних днів із моменту отримання витягу з рішення.

Адреса для подання: 49005, м. Дніпро, пров. Феодосія Макаревського, 1-А.

### Гарячі лінії

Для отримання консультацій у процесі оцінювання повсякденного функціонування працюють гарячі лінії:

- 0800 505 201 – загальна гаряча лінія МОЗ (щоденно із 8:00 до 20:00);
- 056 729 47 77 – гаряча лінія Центру оцінювання функціонального стану (з понеділка по п'ятницю, із 9:00 до 16:00).

### Нова система активно функціонує

Реформа оцінювання повсякденного функціонування впроваджується по всій країні. На сьогодні система працює в активному режимі:

- лікарі створили понад 326 тис. електронних направлень на оцінювання – напряму через електронну систему, без паперової тяганини;
- майже 50 тис. справ, що залишалися у МСЕК, оцифровані та перенесені в нову систему;
- понад 312 тис. справ уже розглянуто та підписано експертними командами;
- працюють понад 1300 експертних команд, сформованих на базі 301 медичного закладу по всій Україні.

Перехід до нової моделі триває. У центрі системи – людина, її потреби, гідність та можливість відновлення і повернення до активного життя.

За матеріалами [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)

# Поліпшення контролю постпрандіальної глікемії та чутливості до інсуліну в осіб із гіперурикемією за різних порушень метаболізму глюкози: переваги фебуксостату

**Гіперурикемія – це метаболічний розлад, що характеризується порушенням метаболізму пуринів. Підвищений рівень сечової кислоти (СК) у сироватці крові пов'язаний зі зростанням ймовірності прогресування від предіабету до цукрового діабету (ЦД). Також він може призводити до розладів метаболізму глюкози, спричиняючи оксидативний стрес, запальні реакції та порушення сигнальних шляхів інсуліну, що зумовлює розвиток інсулінорезистентності. Через надлишок СК імовірно виникнення хронічних ускладнень ЦД, як-то гіпертонія та інсульт, хронічна хвороба нирок і захворювання периферичних артерій. Тому швидка й ефективна терапія при гіперурикемії є вкрай необхідною. S. Liu et al. провели дослідження з метою вивчення впливу уратзнижувального препарату фебуксостату на рівень глюкози у крові, чутливість до інсуліну та функцію бета-клітин в осіб із гіперурикемією та нормоглікемією, предіабетом або нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу. Отримані результати розміщені у виданні Drug Design, Development and Therapy (2025; 19: 4875-4884).**

Станом на 2025 р. глобальна поширеність ЦД у дорослій популяції становить 11,1% (IDF, 2025). Порушення толерантності до глюкози на тлі предіабету пов'язане із підвищенням ризику серцево-судинних та метаболічних захворювань (Liet al., 2020). Як відомо, гіперурикемія впливає на всі стадії ЦД 2-го типу (преморбідний стан, предіабет і безпосередньо ЦД) та спричиняє виникнення ускладнень. За даними досліджень, уратзнижувальна терапія (УЗТ) здатна зменшити інсулінорезистентність у пацієнтів із гіперурикемією, які мають нормальну толерантність до глюкози, а також знизити ризик ЦД 2-го типу за наявності гіперурикемії (Meng et al., 2016; Niu et al., 2018).

Фебуксостат – селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази нового покоління, який широко використовується для лікування гіперурикемії. Як препарат, що знижує рівень уратів, фебуксостат має доведено кращу ефективність та сприятливіший профіль безпеки щодо зниження рівня уратів порівняно з алопуринолом – стандартним засобом для лікування гіперурикемії (Richette et al., 2017). S. Liu et al. провели дослідження, присвячене вивченню впливу фебуксостату на рівень глюкози у крові, інсуліну, чутливості до інсуліну та функцію β-клітин у пацієнтів із гіперурикемією, які мають нормальні показники метаболізму глюкози, предіабет або вперше діагностований ЦД 2-го типу. Також науковці мали на меті визначити, чи пов'язане поліпшення чутливості до інсуліну зі зниженням рівня СК.

## Матеріали й методи дослідження

### Дизайн та вибірка учасників

У відкритому 24-тижневому проспективному когортному дослідженні, проведеному в Шанхаї (Китай) із березня 2022 р. по серпень 2024 р., взяли участь 212 осіб віком від 18 до 70 років із гіперурикемією. Із дослідження було виключено пацієнтів з анамнезом ЦД (n=35), порушеннями функції печінки (n=40) або тих, хто отримував УЗТ (n=65). Загалом до остаточного протоколу було включено 60 учасників: 28 із нормальним метаболізмом глюкози (НМГ) і 32 з його порушенням (ПМГ), серед яких 20 мали предіабет, а 12 – уперше діагностований ЦД 2-го типу.

Первинними кінцевими точками були:

- зміни рівня глюкози у крові натще та після їди;
- зміни чутливості до інсуліну та функції β-клітин підшлункової залози.

Учасники з гіперурикемією були відібрані на основі критеріїв Американського коледжу ревматології / Європейської ліги проти ревматизму (ACR/EULAR, 2015). Осіб із НМГ, предіабетом або нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу відбирали відповідно до стандартів ВООЗ (2020) після підтвердження за допомогою двох скринінгових 3-годинних пероральних глюкозо-толерантних тестів (ПГТТ). Всі учасники дослідження були чоловіками.

Під час першого візиту дослідники отримували дані щодо медичного анамнезу учасників, супутньої терапії та вживання алкоголю. Фізикальний огляд включав оцінку індексу маси тіла, частоти серцевих скорочень та артеріального тиску. Усі лабораторні дослідження проводилися відповідно до стандартних методів. Після цього пацієнти мали приймати 40 мг фебуксостату один

раз на день. До клінічної амбулаторії вони поверталися через 12 та 24 тижні лікування, щоб повторити всі обстеження. Під час кожного візиту ретельно контролювалися побічні ефекти терапії, психічний і фізичний стан учасників.

## Статистичний аналіз

Безперервні змінні, що відповідали та не відповідали нормальному розподілу, були представлені середнім значенням ± стандартним відхиленням та медіаною відповідно. Для безперервних змінних порівняння середніх значень до та після лікування проводилося за допомогою парного двостороннього t-критерію Стьюдента для нормально розподілених змінних та парного двостороннього знакового рангового тесту Вілкоксона для ненормально розподілених змінних. Категоріальні змінні порівнювали за допомогою критерію χ<sup>2</sup> або точного критерію Фішера. Також було побудовано криві зміни рівнів глюкози, інсуліну та С-пептиду натще через 30, 60, 120 і 180 хв під час ПГТТ для кожної групи, щоб дослідити реакцію цих показників на ПГТТ через 12 і 24 тижні лікування. Двосторонні значення p<0,05 вважалося статистично значущим.

## Результати дослідження

### Вплив фебуксостату на глікемічний контроль, рівень інсуліну та С-пептиду

Дослідники оцінили криві відповіді глюкози за допомогою ПГТТ до та після приймання фебуксостату в групах НМГ і ПМГ. У кожній часовій точці ПГТТ рівень глюкози в осіб із ПМГ був вищим, ніж у групі НМГ до та після лікування (рис. А). В учасників із ПМГ вміст глюкози, виміряний через 2 год після їди, значно знизився після 12 та 24 тижнів терапії. Своєю чергою у групі НМГ суттєвих змін рівня глюкози в будь-якій часовій точці ПГТТ не спостерігалось.

Також вчені проаналізували криві вивільнення інсуліну та С-пептиду до й після приймання фебуксостату. За результатами, в осіб із ПМГ рівень інсуліну через 30 хв після їди був нижчим, а через 3 год – вищим порівняно із групою НМГ (рис. Б). У суб'єктів із НМГ суттєвих змін вмісту інсуліну в будь-якій часовій точці ПГТТ після 12 та 24 тижнів лікування не відзначалося. В осіб із ПМГ рівень інсуліну через 1 і 2 год після їди значно знизився порівняно із вихідним після 12 та 24 тижнів терапії. Подібно до кривих вивільнення інсуліну, особи із ПМГ мали нижчу концентрацію С-пептиду через 30 хв після приймання їжі порівняно із групою НМГ та вищу – через 3 год після їди. Однак після лікування суттєвих змін рівня С-пептиду в будь-якій часовій точці у жодній із груп не спостерігалось (рис. В).

## Вплив фебуксостату на показники чутливості до інсуліну та функцію β-клітин

За отриманими даними, показники чутливості до інсуліну в осіб із НМГ до та після приймання фебуксостату були стабільно вищими, ніж у групі ПМГ. При повторних вимірюваннях чутливість до інсуліну в пацієнтів із ПМГ значно зросла після терапії порівняно із вихідним рівнем, тоді як у групі НМГ суттєвих змін

не відбулося. Функція β-клітин в учасників із НМГ була стабільно вищою, ніж у групі ПМГ до та після застосування препарату. Але лікування не вплинуло на показники функції β-клітин острівців в обох групах.

## Зворотний розвиток та прогресування предіабету і ЦД 2-го типу в групі ПМГ

Щоб проаналізувати вплив фебуксостату на учасників із ПМГ, дослідники оцінили поліпшення та прогресування метаболізму глюкози після лікування. Через 24 тижні застосування фебуксостату серед 20 осіб із предіабетом у 3 розвинувся ЦД 2-го типу, у 8 стан нормалізувався, а у 9 залишилася стадія предіабету. В пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу в 3 із 12 стан нормалізувався, 4 повернулися до стадії предіабету, а у 5 залишився ЦД 2-го типу. Загалом у групі ПМГ (n=32) у 3 суб'єктів спостерігалось прогресування рівня глюкози в крові, у 15 – поліпшення показника, а в 14 збереглося вихідне значення.

## Обговорення

У процесі дослідження в осіб із гіперурикемією та різними порушеннями метаболізму глюкози були отримані такі основні результати:

1. Після 24 тижнів застосування фебуксостату рівень глюкози у крові після їди в пацієнтів із гіперурикемією та ПМГ значно знизився.
2. Після 24 тижнів лікування фебуксостатом чутливість до інсуліну в учасників із гіперурикемією та ПМГ значно покращилася.
3. Поліпшення чутливості до інсуліну в осіб із гіперурикемією та ПМГ не було безпосередньо пов'язане з короткочасним зниженням рівня СК.

Слід зазначити, що у дослідженні не було виявлено прямої значущої кореляції між поліпшенням чутливості до інсуліну та рівнем СК. Отже, фактично фебуксостат здатний суттєво покращувати чутливість до інсуліну та толерантність до глюкози завдяки протизапальному та антиоксидантному ефектам, які не залежать від зменшення гіперглікемії. Препарат ефективно знижує оксидативний стрес, пригнічуючи активність ксантиноксидази, зменшуючи утворення активних форм кисню та безпосередньо пом'якшуючи оксидативне пошкодження. Він також зменшує запалення шляхом інгібування сигнальних шляхів, індукованих оксидативним стресом, а також пригнічення експресії та секреції ключових запальних цитокінів (IL-1β, IL-6, MCP-1). Крім того, фебуксостат суттєво посилює антиоксидантний захист організму, модулюючи активність антиоксидантних ферментів (як-то супероксиддисмутаза й каталаза), що ще більше знижує оксидативне пошкодження клітин.

Також наявні докази свідчать, що у моделях діабетичної нефропатії та атеросклерозу фебуксостат зменшує запалення органів та покращує їх функцію, знижуючи інфільтрацію запальних клітин та експресію цитокінів і одночасно вповільнюючи прогресування захворювання, що вказує на його значний протективний ефект (Nadwa et al., 2021; Mizuno et al., 2019). Поточні результати дослідження розширюють ці дані, включаючи осіб із предіабетом та нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу, які представляють когорти із ранньою стадією порушення регуляції глюкози.

Окрім того, S. Liu et al. (2025) були першими, хто виявили позитивний вплив фебуксостату на рівень глюкози у крові після їди в осіб із ПМГ. Часто серед суб'єктів із ПМГ основною проблемою є порушення толерантності до глюкози (що також було виявлено у 75% учасників поточного дослідження із предіабетом) (He et al., 2022). Цей стан пов'язаний із підвищенням ризиком розвитку ЦД (Zhang et al., 2022). Вплив фебуксостату на постпрандіальний рівень глюкози у крові може забезпечити подвійний позитивний ефект у пацієнтів із гіперурикемією, в яких є ранні ПМГ. Необхідні подальші дослідження для детального вивчення цього питання.

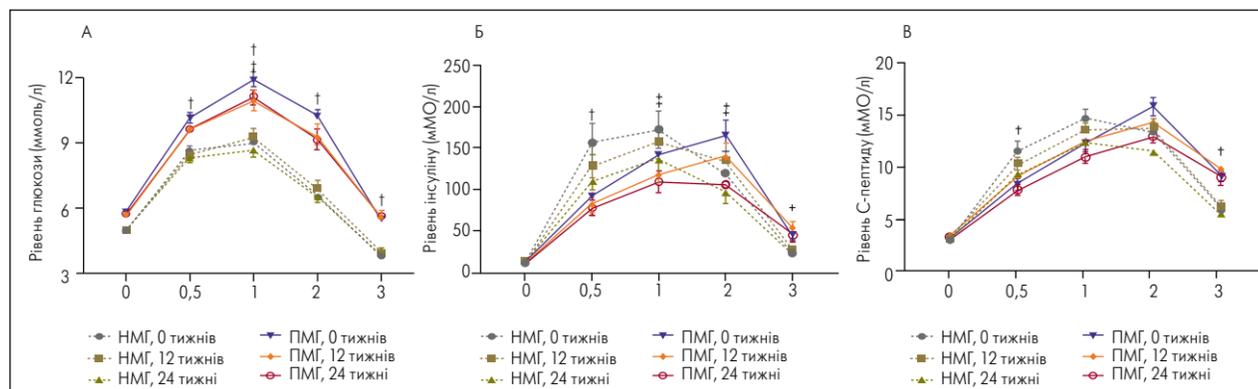
## Висновки

S. Liu et al. (2025) виконали комплексну оцінку ефекту фебуксостату в пацієнтів із гіперурикемією та різними порушеннями метаболізму глюкози. Отримані результати свідчать про те, що фебуксостат є ефективним терапевтичним засобом, які перебувають на стадії предіабету або мають нещодавно діагностований ЦД 2-го типу. Крім того, препарат, імовірно, знижує постпрандіальний вміст глюкози у крові та рівень інсуліну, що може не лише уповільнювати прогресування ЦД 2-го типу, але й потенційно сприяє його зворотному розвитку. Потрібні подальші дослідження для глибшого розуміння механізмів, за допомогою яких фебуксостат підвищує чутливість до інсуліну.

Підготувала **Олена Коробка**

①

3



**Рисунок. Результати ПГТТ у двох групах на вихідному рівні, через 12 та 24 тижні після лікування**

Примітки: Інтервали похибок показують стандартну похибку середнього значення вибірки. † означає p<0,05 для порівняння між групами НМГ та ПМГ; ‡ означає p<0,05 для порівняння показників у групі ПМГ після лікування та на вихідному рівні.

# Рекомендації з діагностики й терапії артеріальної гіпертензії в умовах первинної медичної допомоги

**Артеріальна гіпертензія (АГ) – поширений модифікований фактор ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті. За статистичними даними, нині АГ діагностується приблизно в кожного четвертого дорослого пацієнта. Нажаль, останніми роками спостерігається тривожна тенденція до зниження рівня терапії та досягнення цільових показників артеріального тиску (АТ) у популяції. Лікування більшості випадків АГ доступне в межах первинної медичної допомоги (ПМД), тому для його поліпшення потрібна пріоритизація ПМД. Із цією метою організація Hypertension Canada впровадила новий підхід до створення клінічних рекомендацій. На додаток до розширеної настанови, у травні 2025 р. було розроблено спеціалізовану версію, орієнтовану саме на лікарів первинної ланки, яка містить прагматичні рекомендації щодо діагностики й лікування АГ у дорослих пацієнтів для ефективного застосування у щоденній практиці. Пропонуємо до вашої уваги адаптований переклад цього документа.**

Під час формування цих рекомендацій було використано структуру Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) HEARTS, що включає консультування щодо здорового способу життя, протоколи лікування на основі доказів, доступ до основних препаратів і технологій, контроль серцево-судинного ризику (ССР), командну модель надання допомоги та системи моніторингу. Структура HEARTS покликана підвищити загальний рівень контролю АТ та зменшити тягар ССЗ у популяції. Вона містить принципи оптимальної діагностики та спрощені алгоритми лікування дорослих пацієнтів на рівні ПМД із подальшим моніторингом і оцінкою результатів (ВООЗ, 2020). Також при створенні настанови було використано Систему класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE), яка забезпечує стандартизований підхід до визначення якості доказів і сили рекомендацій (таблиця) (Guyatt et al., 2008).

## Аспекти діагностики

**АТ слід вимірювати за допомогою валідованого автоматичного приладу із застосуванням стандартизованої методики (сильна рекомендація, докази помірної достовірності)**

Оскільки виявлення та лікування АГ ґрунтується на точному вимірюванні АТ, критично важливо використовувати валідований прилад, достовірність якого підтверджено. Серед переваг автоматизованих осцилометричних пристроїв – легкість у користуванні, зменшення ймовірності людської похибки та уникнення упередженості щодо останньої цифри (схильність до округлення), а також вища відтворюваність результатів порівняно з аускультативними сфигмоманометрами (Muntner et al., 2019). Валідованість приладу передбачає доведену відповідність його результатів даним ретельно виконаного ручного аускультативного вимірювання. Існують винятки, коли автоматичні прилади не забезпечують точності вимірювання, зокрема у пацієнтів із персистувальними або численними аритміями та у популяціях, де прилад не проходив валідації (діти або вагітні не розглядаються у даних рекомендаціях) (Stergiou et al., 2018).

Навіть при використанні валідованого автоматичного приладу на точність вимірювання може впливати значна кількість чинників (Ishigami et al., 2023; Liu et al., 2024). Дотримання стандартизованої методики з належною підготовкою пацієнта, правильною позицією тіла, відповідним обладнанням і багаторазовим вимірюванням із розрахунком середнього значення дозволяє знизити варіабельність результатів (рис. 1) (Cheung et al., 2023). Оптимальна кількість вимірювань залишається невизначеною, хоча у більшості сучасних клінічних досліджень використовується протокол із 5-хвилинним періодом спокою в положенні сидіння із подальшим проведенням трьох вимірювань з інтервалом у хвилину (Vi et al., 2025).

**Необхідно проводити амбулаторне моніторування АТ або вимірювання вдома із метою підтвердження діагнозу АГ або виявлення АГ «білого халата» чи маскованої АГ (сильна рекомендація, помірна достовірність доказів)**

Позаофісні методи вимірювання, амбулаторний моніторинг або визначення АТ у домашніх умовах є корисними для підтвердження діагнозу АГ у разі підвищених офісних показників АТ. Амбулаторний моніторинг передбачає вимірювання АТ що 20-30 хв протягом дня і ночі (Rabi et al., 2020). Стандартний протокол визначення АТ у домашніх умовах включає подвійне вимірювання АТ двічі на добу протягом семи днів.

Позаофісне вимірювання АТ необхідне для виявлення поширених фенотипів АТ, як-то:

- АГ «білого халата» – підвищення АТ лише в умовах клініки при нормальних значеннях вдома, що спостерігається у 15-30% пацієнтів із підвищеним офісним АТ (Franklin et al., 2013);
- маскована АГ – підвищення АТ поза клінікою за нормальних показників у клініці, поширеність становить 10-15% (Thakkar et al., 2020).

Якщо позаофісне вимірювання АТ неможливе через обмежену доступність, фінансові труднощі або відсутність належних навичок у пацієнтів чи осіб, що надають догляд, діагноз АГ можна підтвердити за допомогою повторних вимірювань АТ у клініці з дотриманням стандартизованої методики. Дана рекомендація підкреслює високу цінність мінімізації помилок у діагностиці АГ, пов'язаних з АГ «білого халата» або масковою АГ, що можуть призводити до необґрунтованого призначення терапії або пропущених випадків захворювання.

**АГ у дорослих варто визначати при рівнях АТ  $\geq 130/80$  мм рт. ст., виміряних валідованим приладом за оптимальних умов (сильна рекомендація, помірна достовірність доказів)**

У даній настанові порогове значення АТ для визначення діагнозу АГ у дорослих встановлено на рівні  $\geq 130/80$  мм рт. ст., що є нижчим за попередній поріг, рекомендований Hypertension Canada (Rabi et al., 2020). Це нове визначення обґрунтоване результатами обсерваційних і рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які демонструють зв'язок між рівнем АТ і ступенем ССР. Згідно із метааналізом перспективних досліджень, відносний ризик виникнення серйозних ССЗ-подій у пацієнтів з АТ  $\geq 130/85$  мм рт. ст. є у 1,5-2 рази вищим, ніж при АТ  $< 120/80$  мм рт. ст. і суттєво вищим, ніж у тих, чий показник перебуває в межах  $120/80$  мм рт. ст. (Guo et al., 2013).

Слід зауважити, що наслідком такого встановлення меж рівнів АТ може бути збільшення кількості пацієнтів, яким буде встановлено діагноз АГ. Проте дана рекомендація підкреслює переваги більш раннього початку

спостереження та лікування для профілактики довготривалих ускладнень.

**Для всіх дорослих з АГ доцільною є модифікація способу життя з метою зниження АТ (сильна рекомендація, висока достовірність доказів)**

Нездорові звички способу життя відіграють ключову роль у розвитку АГ та пов'язаних із нею СС-ускладнень і смертності. Тому модифікація способу життя має бути рекомендована всім пацієнтам з АГ.

**Обмеження споживання солі.** Споживання натрію має майже лінійний дозозалежний зв'язок із рівнем АТ. Дані РКД показують, що зменшення вживання натрію за допомогою заміни солі у пацієнтів віком від 60 років з АГ та перенесеним інсультом знижувало ризик серйозних СС-подій на 13% і загальну смертність на 12% протягом приблизно п'яти років (Neal et al., 2021). ВООЗ рекомендує обмежити споживання натрію до  $< 2$  г/добу.

**Підвищення споживання калію.** Достатнє надходження калію (переважно за рахунок фруктів і овочів) пов'язане зі зниженням АТ та ССР (Mente et al., 2018). ВООЗ рекомендує вживати понад 3,5 г калію на добу. У пацієнтів із хронічною хворобою нирок або тих, хто приймає препарати, що підвищують рівень калію – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, слід проводити лабораторний контроль рівня калію у крові.

**Зменшення маси тіла.** АГ часто поєднується з ожирінням ( $IMT \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), і зниження ваги у таких випадках покращує контроль АТ. Метааналіз РКД показав, що зменшення маси тіла за допомогою дієти у дорослих з АГ та ожирінням супроводжується середнім зниженням систолічного АТ (САТ) на 4,5 мм рт. ст., а діастолічного АТ (ДАТ) – на 3,2 мм рт. ст., причому ефект є дозозалежним від обсягу втрати ваги (Semlitsch et al., 2021). Препарати для зменшення маси тіла, зокрема агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, також ефективно знижують АТ. Наприклад, у РКД із застосуванням семаглутиду в дорослих із надмірною вагою або ожирінням було продемонстровано зменшення маси тіла на 12% і супутнє зниження САТ у середньому на 5,1 мм рт. ст. (Wilding et al., 2021).

**Фізична активність.** Регулярні фізичні вправи сприяють зниженню АТ. Найбільш вивченим типом є динамічне аеробне навантаження. Згідно із даними метааналізів, середнє зниження САТ і ДАТ у пацієнтів з АГ становить 6,9 і 4,9 мм рт. ст. відповідно. ВООЗ рекомендує принаймні 150-300 хв помірної аеробної активності щотижня (Rabi et al., 2020).



Рис. 1. Оптимальна техніка вимірювання АТ

Продовження на наст. стор.

Таблиця. Сила рекомендацій та достовірність доказів згідно із системою GRADE	
Сила рекомендації	Тлумачення
Сильна	Бажані ефекти або наслідки втручання чітко переважають над небажаними
Умовно	Бажані ефекти або наслідки втручання, ймовірно, переважають над небажаними
Достовірність доказів	Тлумачення
Висока	Висока впевненість, що справжній ефект близький до оціненого
Помірна	Справжній ефект, можливо, близький до оціненого, але існує ймовірність суттєвих відмінностей
Низька	Справжній ефект може суттєво відрізнятись від оціненого
Дуже низька	Справжній ефект, ймовірно, суттєво відрізняється від оціненого

**Початок на попередній стор.**

**Вживання алкоголю.** Зменшення вживання алкоголю знижує АТ у дозозалежний спосіб. За результатами метааналізу, в дорослих, які споживають до двох доз алкогольних напоїв на день, зниження дози алкоголю не має ефекту на АТ. Проте при вживанні 3 або  $\geq 6$  доз напоїв на день зменшення приймання алкоголю асоційоване зі зниженням САТ від 1,2 до 5,5 мм рт. ст. (Liu et al., 2020).

**Куріння.** Хоча вплив куріння на рівень АТ є помірним, усім пацієнтам з АГ слід рекомендувати повну відмову від куріння із метою зниження ССР і смертності (Yang et al., 2022).

Таким чином, дотримання здорового способу життя має фундаментальне значення для ведення пацієнтів з АГ та широкий спектр переваг, що виходять за межі лише контролю АТ. Ця рекомендація відображає високу цінність немедикаментозних втручань, які сприяють загальному поліпшенню здоров'я та зниженню ССР.

У настанові не надається перевага жодному із компонентів здорового способу життя, які можуть сприяти зниженню АТ. Це дозволяє враховувати індивідуальні вподобання та можливості пацієнтів при виборі змін, які вони готові впроваджувати.

**Особливості лікування**

**Необхідно розпочинати медикаментозну терапію при АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст. або САТ 130-139 мм рт. ст. у пацієнтів із високим ризиком ССЗ (сильна рекомендація, висока достовірність доказів)**

У разі підтвердженого діагнозу АГ із показником АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст. слід розпочати медикаментозне лікування. Це підкріплено даними РКД, відповідно до яких у таких пацієнтів застосування фармакотерапії асоційоване зі зниженням ризику інсульту на 28% та рівня загальної смертності на 22% протягом п'яти років незалежно від початкового ССР (Sundstrom et al., 2015).

Медикаментозне лікування також рекомендовано розпочинати у дорослих пацієнтів із САТ 130-139 мм рт. ст. за наявності високого ризику ССЗ. За даними метааналізів РКД, в осіб із високим вихідним ризиком фармакотерапія в межах цього діапазону АТ достовірно зменшує ймовірність серйозних СС-подій насамперед за рахунок зниження ризику інсульту на 60% при кожному зниженні САТ на 10 мм рт. ст. (Thomopoulos et al., 2017).

До факторів, що визначають високий ССР, належать (ESC, 2024):

1. Діагностоване ССЗ (ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, цереброваскулярна патологія, захворювання периферичних артерій).
2. Цукровий діабет 1-го або 2-го типу.

3. Хронічна хвороба нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або альбумінурія  $\geq 3$  мг/ммоль).

4. Показник  $\geq 20\%$  за фремінгемською шкалою 10-річного ризику.

5. Вік  $\geq 75$  років.

Лікарі мають пояснювати пацієнтам, що медикаментозна терапія призначається на додачу до змін способу життя, а не замість них. Успішна модифікація способу життя може в майбутньому дати змогу поступово зменшити дозу або навіть скасувати призначені препарати. В осіб із САТ 130-139 мм рт. ст. без високого ССР на початковому етапі слід зосередитися виключно на немедикаментозних заходах. Контроль АТ варто проводити повторно через 3-6 місяців. Якщо показники залишаються в тому самому діапазоні, а ризик не змінюється, рекомендоване повторне вимірювання щод 6-12 місяців.

Основна цінність цієї рекомендації – запобігання розвитку ускладнень, пов'язаних з підвищенням АТ, особливо у пацієнтів із найвищим ССР. Водночас підкреслено, що доведена користь фармакотерапії в осіб із помірно підвищеним АТ (130-139 мм рт. ст.) без факторів високого ризику залишається обмеженою.

**Із метою досягнення цільового САТ  $< 130$  мм рт. ст. доцільно застосовувати зміни способу життя з/без фармакотерапії за умови сприятливої переносимості (сильна рекомендація, висока достовірність доказів)**

Цільовий рівень САТ  $< 130$  мм рт. ст. ґрунтується на сучасних даних РКД, які підтверджують користь інтенсивнішого контролю АТ (Liu et al., 2024; Vaduganathan et al., 2020). У нещодавньому великому метааналізі РКД, де порівнювалися різні цільові рівні АТ, встановлено, що при зниженні цільового САТ до  $< 130$  мм рт. ст. спостерігалося зниження ризику серйозних СС-подій на 22% та загальної смертності на 11%. Також показано, що рівень САТ  $< 120$  мм рт. ст. порівняно із цільовим  $< 140$  мм рт. ст. асоційований зі зниженням ССР на 18% та можливим зменшенням загальної смертності (Whelton et al., 2024).

У рекомендаціях не встановлено чіткої цільової межі для ДАТ, оскільки, за наявними даними досліджень, дорослі з САТ  $< 130$  мм рт. ст. мають низький ССР навіть за ДАТ у межах 70-90 мм рт. ст. (Beddhu et al., 2018).

Хоча РКД підтверджують ефективність інтенсивного контролю АТ у зниженні ризику СС-подій і смертності, його впровадження слід збалансувати із можливими побічними ефектами, як-то симптоматична гіпотензія, синкопе, травматичні падіння, електролітні порушення, гостре ураження нирок (Vaduganathan et al., 2020; Lewis et al., 2021). У низці клінічних ситуацій цільовий САТ  $< 130$  мм рт. ст. може бути недоцільним, наприклад, за виразної «крихкості» пацієнта (остеопороз), високого ризику падінь, ортостатичної гіпотензії, паліативних

цілей лікування. У таких випадках доцільно індивідуально визначати максимально допустимо низький рівень АТ з урахуванням клінічної доцільності та безпеки.

**У пацієнтів, які потребують фармакотерапії, варто починати з низькодозової комбінації препаратів (бажано в одній таблетці), що включає ліки двох із трьох взаємодоповнювальних класів, як-то: іАПФ чи БРА, тіазидний/тіазидоподібний діуретик або дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів (БКК) тривалої дії (сильна рекомендація, помірні достовірність доказів)**

Препарати таких класів, як іАПФ або БРА, тіазидні/тіазидоподібні діуретики, дигідропіридинові БКК та  $\beta$ -блокатори знижують АТ подібною мірою та забезпечують ефективне зниження ССР за умови їх застосування в оптимальних дозах (Ettehad et al., 2016). Однак ступінь зниження ССР, особливо ризику інсульту, є нижчим при використанні  $\beta$ -блокаторів, і вони частіше скасовуються через побічні реакції (Wiysonge et al., 2017). З огляду на менш сприятливе співвідношення користі й ризику,  $\beta$ -блокатори не рекомендовані як засоби першої лінії для лікування АГ, якщо відсутні специфічні клінічні показання, такі як серцева недостатність, стенокардія, перенесений інфаркт міокарда або необхідність контролю частоти/ритму серця (Andrade et al., 2020; McDonald et al., 2021). Натомість іАПФ або БРА, тіазидні чи тіазидоподібні діуретики та дигідропіридинові БКК добре переносяться, демонструють зіставну ефективність щодо зниження ССР та мають розглядатися як препарати першої лінії (Ettehad et al., 2016).

Слід зазначити, що іАПФ та БРА є тератогенними, особливо при застосуванні у другому або третьому триместрі вагітності. Тому слід уникати їх приймання або припиняти терапію у всіх пацієнок, які вагітні або планують вагітність (Fitton et al., 2017). Усі жінки репродуктивного віку мають бути поінформовані про ризик тератогенності іАПФ та БРА в межах процесу спільного прийняття рішень.

Раніше тіазидоподібні діуретики вважалися ефективнішими за тіазидні. Однак дані РКД, в якому порівнювали хлорталідон і гідрохлортіазид, продемонстрували подібну ефективність препаратів щодо запобігання СС-подіям. При цьому частота гіпокаліємії була вищою у групі хлорталідону (Ishani et al., 2022).

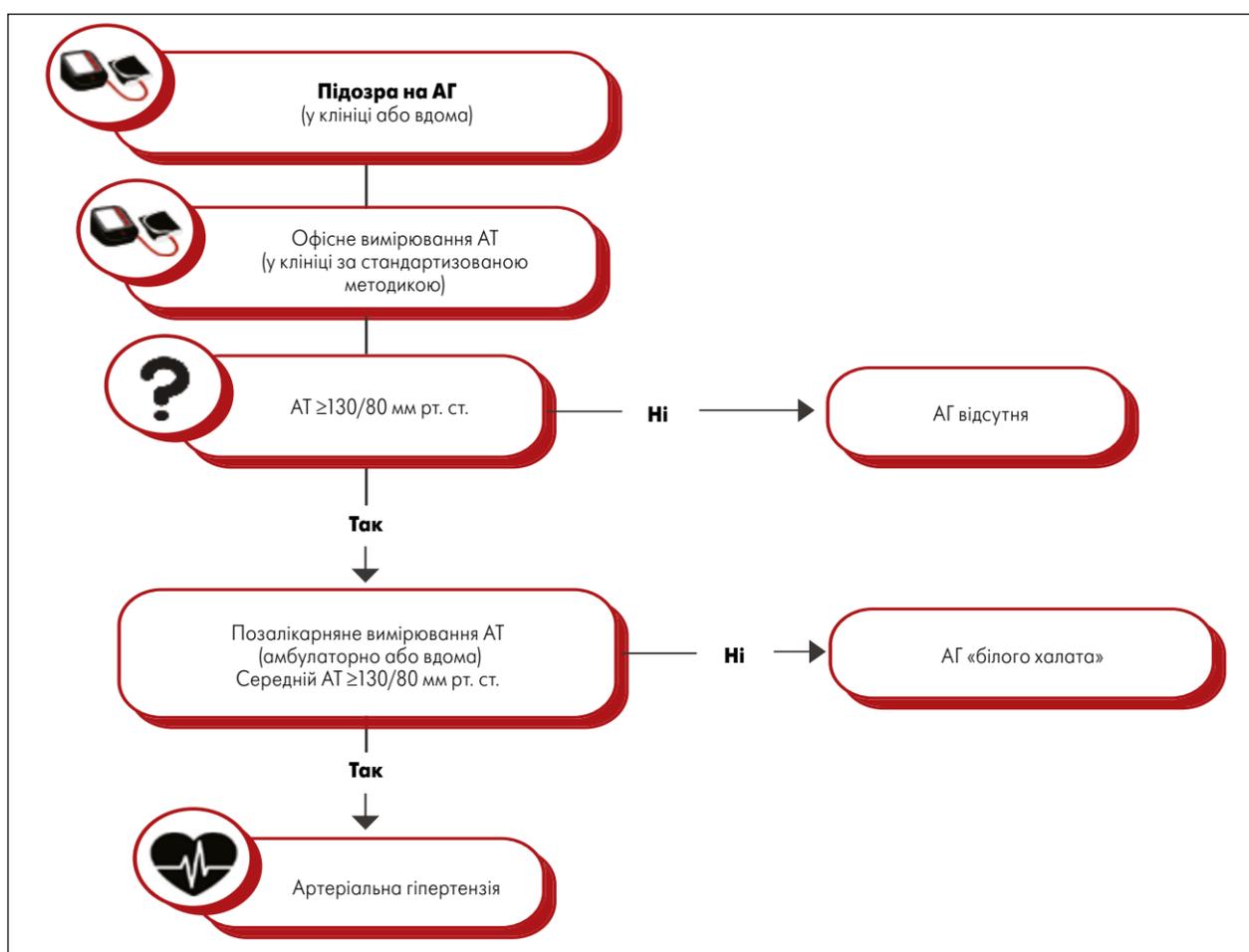
Рекомендоване початкове призначення комбінованої терапії, оптимально у вигляді препаратів в одній таблетці, що включає іАПФ або БРА в поєднанні з тіазидним чи тіазидоподібним діуретиком або дигідропіридиновим БКК для дорослих, які потребують медикаментозного лікування АГ. Близько 70% дорослих хворих на АГ потребують застосування більш ніж одного класу антигіпертензивних препаратів для досягнення контролю АТ, і ця частка зростатиме в міру зниження цільових рівнів (Gu et al., 2012). Комбінація препаратів у низьких дозах із різних класів забезпечує адитивний ефект у зниженні АТ та зменшує ймовірність виникнення побічних реакцій. Дані метааналізів показують, що фіксовані комбінації препаратів знижують САТ у середньому на 4 мм рт. ст. краще, ніж вільні комбінації еквівалентних доз (Parati et al., 2021). Крім того, контроль АТ досягається приблизно на третину частіше при застосуванні комбінації ліків в одній таблетці порівняно із монотерапією різними препаратами. Застосування фіксованих комбінацій порівняно із поєднанням різних лікарських засобів асоційоване зі значно ліпшою прихильністю до терапії та тенденцією до її більшої тривалості (Salam et al., 2019; Rea et al., 2018).

Що стосується потенційних побічних ефектів, метааналізи показали, що рівень відміни лікування через небажані явища не відрізняється між фіксованими комбінаціями та окремими препаратами, а також порівняно зі стандартною монотерапією (Salam et al., 2019).

Таким чином, рекомендовано призначати лікування комбінацією ефективних і добре переносимих препаратів із метою зменшення терапевтичної інерції та збільшення часу, протягом якого АТ перебуває в цільовому діапазоні. Фіксовані комбінації в одній таблетці часто доступні за нижчою ціною, ніж препарати окремо.

**Якщо АТ залишається вищим за цільовий рівень незважаючи на застосування комбінації ліків, потрібно призначити трикомпонентну терапію: іАПФ або БРА, тіазидний/тіазидоподібний діуретик та дигідропіридиновий БКК тривалої дії (сильна рекомендація, помірні достовірність доказів)**

Необхідно зазначити, що беручи до уваги описані переваги цих класів препаратів щодо зниження АТ та ССР,



**Рис. 2. Алгоритм діагностики АГ в умовах ПМД**

таку комбінацію рекомендовано як оптимальну трикомпонентну терапію для дорослих з АГ, що потребують медикаментозного лікування (MacDonald et al., 2017). У випадках, коли для досягнення цільового рівня АТ потрібні три препарати, слід використовувати всі три вказані класи, оскільки вони є взаємодоповнювальними й мають доведену ефективність. Не рекомендовано застосовувати разом іАПФ та БРА, оскільки це підвищує ризик розвитку побічних явищ, таких як гіперкаліємія, гостре ураження нирок, гіпотензія та синкопе, а також не має клінічної користі (Fried et al., 2013).

Нещодавно в РКД було показано, що фіксована комбінація трьох препаратів в одній таблетці (іАПФ або БРА + тiazидний діуретик + дигідропіридинової БКК) ефективно покращує контроль АГ, але наразі така форма доступна не в усіх країнах (Ojji et al., 2024; Rodgers et al., 2024).

**Якщо АТ залишається вище за цільовий рівень незважаючи на застосування максимально переносимих доз трикомпонентної терапії (іАПФ або БРА + тiazидний/тiazидоподібний діуретик + дигідропіридинової БКК тривалої дії), рекомендоване додавання спіронолактону (умовна рекомендація, помірної достовірності доказів)**

Резистентна АГ діагностується тоді, коли АТ залишається вищим за цільовий рівень попри належне дотримання комбінованої терапії, що включає іАПФ або БРА, тiazидний/тiazидоподібний діуретик і БКК у максимальних переносимих дозах (McEvoy et al., 2024). У такій ситуації додавання спіронолактону забезпечує суттєво краще зниження АТ, ніж альтернативні препарати четвертої лінії.

За результатами РКД PATHWAY-2, серед дорослих із резистентною АГ середнє зниження САТ було суттєвим при застосуванні спіронолактону, ніж плацебо, доксазозину чи бісопрололу. Подальший аналіз показав, що переваги спіронолактону пов'язані з високою поширеністю дисрегуляції секреції альдостерону в пацієнтів із резистентною АГ (Williams et al., 2018). Проте наразі не існує проспективних досліджень, які б продемонстрували переваги спіронолактону щодо зниження рівня СС-смертності або ускладнень порівняно з іншими препаратами.

У дослідженні PATHWAY-2 не було виявлено різниці щодо частоти серйозних побічних реакцій або припинення лікування через небажані явища між спіронолактоном і доксазозиним, бісопрололом або плацебо (Williams et al., 2015). Проте спіронолактон підвищує ризик гіперкаліємії, особливо в осіб із хронічною хворобою нирок, а також у тих, хто одночасно приймає іАПФ або БРА (Hundemer et al., 2021). Тому рекомендовано проводити моніторинг рівня калію в сироватці через 2-4 тижні після початку терапії або при будь-якій зміні дози спіронолактону. Через антиандрогенну дію пацієнтів чоловічої статі слід попереджати про ризик гінекомастії. У хворих на резистентну АГ слід розглядати можливість обстеження на предмет вторинних причин АГ та скерування до кардіолога. Зокрема, враховуючи високу поширеність первинного гіперальдостеронізму в цій популяції, варто проводити скринінг із визначенням рівня альдостерону та реніну, бажано до початку терапії спіронолактоном (Cohen et al., 2021; Brown et al., 2020).

У рекомендаціях підкреслено високу пріоритетність доведеного ефекту спіронолактону щодо зниження АТ порівняно з іншими препаратами четвертої лінії. Менша сила рекомендації відображає обмеженість даних щодо довготривалих СС-наслідків, а також можливі побічні явища (як-то гіперкаліємія, гінекомастія), яким було надано нижчий пріоритет порівняно із користю лікування.

Як зазначалося вище, у процесі підготовки цих рекомендацій було використано структуру HEARTS для розробки алгоритмів діагностики (рис. 2) та лікування (рис. 3) АГ на етапі ПМД (BOO3, 2020). Стандартизовані протоколи довели свою ефективність у поліпшенні контролю АТ на популяційному рівні. Згідно з останнім метааналізом РКД, застосування стандартизованих протоколів лікування приводить до зниження середнього САТ на 6,7 мм рт. ст. та ДАТ на 2,6 мм рт. ст. порівняно зі звичайною практикою (Schunemann et al., 2015).

При розробці рекомендацій щодо вибору препаратів у межах алгоритму було враховано: ефективність, переносимість, вартість, страхове покриття, доступність, захист від майбутніх дефіцитів, можливість поділу таблетки. З урахуванням цих критеріїв на сьогодні рекомендованою початковою терапією є ірбесартан + гідрохлортiazид у формі фіксованої комбінації в одній таблетці.

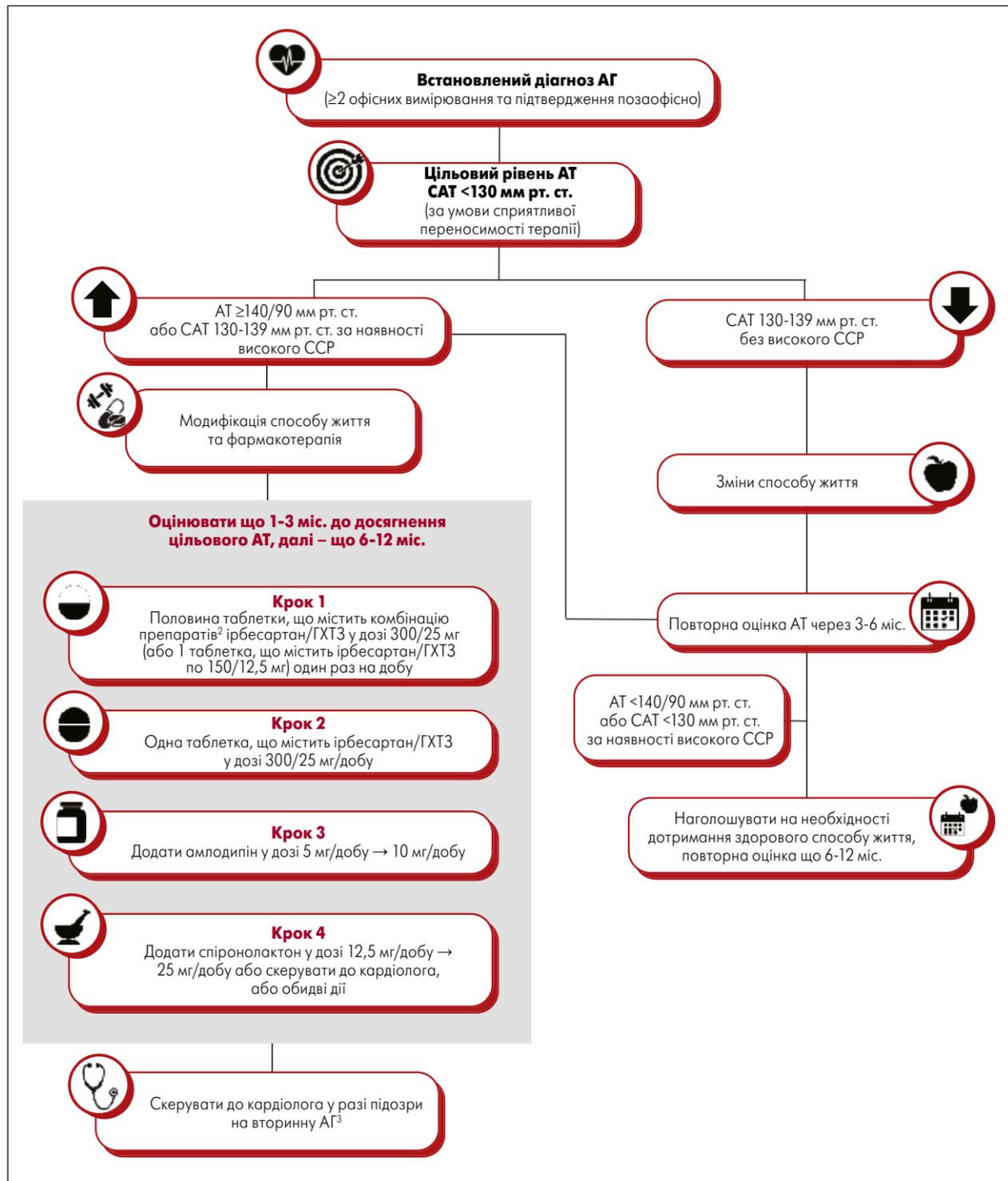


Рис. 3. Алгоритм лікування АГ у межах ПМД<sup>1</sup>

Примітки: ГХТЗ – гідрохлортiazид.

<sup>1</sup> Даний алгоритм не призначений для використання у вагітних.

<sup>2</sup> Початкова терапія у формі однієї таблетки із двома компонентами є пріоритетною, якщо така доступна. Якщо ні – дозволено застосовувати два окремі препарати, при цьому перевагу має тiazидоподібний діуретик тривалої дії над класичним тiazидом. У пацієнтів із високим ризиком симптоматичної гіпотензії рекомендовано починати лікування з одного засобу. В усіх пацієнтів, які вагітні або планують вагітність, використання іАПФ і БРА слід уникати або відмінити.

<sup>3</sup> Причини скерування до спеціаліста із підозрою на вторинну АГ включають такі, як: незрозуміле або раптове підвищення АТ, гіпокаліємія, адреналінова пухлина чи шум над червоною аортою, гостре ураження нирок після початку антигіпертензивної терапії, тяжка або злоякісна АГ, АГ у молодому віці, резистентна АГ.

Проте ця рекомендація підлягатиме регулярному перегляду залежно від наявності нових препаратів і появи економічно вигідніших варіантів. Наразі доступні такі фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів:

- БРА + тiazидний або тiazидоподібний діуретик – ірбесартан + гідрохлортiazид, телмісартан + гідрохлортiazид, олмесартан + гідрохлортiazид, кандесартан + гідрохлортiazид;
- іАПФ + тiazидний або тiazидоподібний діуретик – лізиноприл + гідрохлортiazид, периндоприл + індапамід;
- БРА + дигідропіридинової БКК тривалої дії – телмісартан + амлодипін.

Необхідно зазначити, що вартість фіксованої комбінації зазвичай є нижчою, ніж сукупна вартість окремих її компонентів.

Слід також враховувати, що зниження порогових значень АТ як для визначення АГ, так і для цільового лікування призведе до зростання кількості пацієнтів із діагнозом АГ. Це може мати негативні наслідки для пацієнтів, як-от психологічне навантаження, стигматизація, обмеження при страхуванні (Rabi et al., 2020). Водночас вважається, що сучасні дані обґрунтовують доцільність використання нижчих порогів, оскільки це сприятиме ранньому виявленню та лікуванню АГ, що, своєю чергою, допоможе знизити частоту СС-ускладнень у довгостроковій перспективі.

Hypertension Canada планує оновлювати ці клінічні рекомендації у разі появи нових релевантних даних щодо діагностики й лікування АГ або при появі нових економічно доцільних комбінацій антигіпертензивних препаратів на фармацевтичному ринку.

## Висновки

Метою настанови Hypertension Canada було надання практичних рекомендацій та алгоритмів, що ґрунтуються на доказах, спрямованих на підвищення стандартів ведення пацієнтів з АГ в умовах ПМД. В основу документа покладені узагальнені докази та адаптовані рекомендації Американської асоціації серця (АНА), Європейського товариства кардіологів (ESC) та BOO3 щодо діагностики й лікування АГ (Whelton et al., 2018; McEvoy et al., 2024; BOO3, 2021). На відміну від рекомендацій Hypertension Canada 2020 р., у цій версії зроблено акцент на початковій комбінованій терапії в низьких дозах (Rabi et al., 2020).

Крім того, на етапі розробки рекомендацій поширеним запитом від лікарів ПМД було надати єдине визначення порогового значення АТ для встановлення АГ та єдиного цільового рівня АТ для початку лікування. Тому, на відміну від попередньої канадської настанови 2020 р., але відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій та оновлених доказів на користь інтенсивнішого зниження АТ, у даній версії прийняте визначення АГ як АТ  $\geq 130/80$  мм рт. ст. та цільове значення для терапії – САТ  $< 130$  мм рт. ст.

Ефективне впровадження рекомендацій Hypertension Canada сприятиме поліпшенню лікування та контролю АТ на популяційному рівні.

Підготувала Ірина Климась

Оригінальний текст документа читайте на сайті  
[www.cmaaj.ca](http://www.cmaaj.ca)

# Рання комбінована терапія статинами та езетимібом у пацієнтів після інфаркту міокарда для зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень

Після інфаркту міокарда (ІМ) більшість пацієнтів потребують призначення ліпідознижувальної терапії (ЛЗТ) для зниження ризику повторних серцево-судинних (СС) подій. Статини високої інтенсивності є основою лікування, але лише близько 20% хворих досягають рекомендованих цільових рівнів холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) на тлі монотерапії. Комбінація статину з езетимібом додатково знижує ХС ЛПНЩ та покращує прогноз. Однак у клінічних настановах традиційно рекомендований покроковий підхід – спершу застосування статину, а потім (через тижні або місяці) – додаткових ліків. Це може затримувати досягнення цілей і залишати пацієнтів у групі високого ризику. Тож чи сприяє кращим результатам поєднання езетимібу зі статинами на ранньому етапі після ІМ, а не пізніше? M. Leosdottir et al. провели дослідження з метою дати відповідь на це та інші важливі запитання. Отримані результати опубліковані у статті «Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes in the SWEDEHEART Registry» (Journal of the American College of Cardiology, 2025; 85 (15): 1550-1564).

Спостережні дані з реєстрів демонструють, що принаймні дві третини пацієнтів з ІМ ніколи раніше не отримували статинів на момент госпіталізації. Тож для багатьох хворих перше призначення ЛЗТ відбувається вже після ІМ. Зазвичай терапія включає статин високої інтенсивності ще до виписки зі стаціонару.

За даними клінічних досліджень, раннє застосування високоінтенсивних статинів є дієвим, ніж помірних після ІМ. Кардіопротекторний ефект з'являється швидко і зберігається за умови продовження лікування. Відповідно до цих доказів, раннє використання статинів високої інтенсивності рекомендоване пацієнтам з ІМ, та встановлено показник якості ефективності лікування – досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).

Подальші клінічні дослідження продемонстрували переваги переходу від монотерапії статинами до комбінованого лікування. Зокрема, додавання езетимібу до статину ще до виписки

з лікарні не лише знижувало рівень ХС ЛПНЩ дієвіше, ніж монотерапія, але й значно покращувало СС-результати.

Докази того, що нижчі рівні ХС ЛПНЩ після ІМ забезпечують кращі клінічні наслідки були враховані як у європейських, так і в американських настановах. Однак рекомендації щодо впровадження цього підходу передбачають поетапну стратегію:

1. Слід починати зі статину високої інтенсивності якомога швидше після ІМ.
2. Доцільно проводити ескалацію лікування після повторних вимірювань ХС ЛПНЩ – спочатку додати езетиміб, а потім, за потреби, інгібітор пропротеїнової конвертази субтилізин-кесинового типу 9 (іPCSK9) тим пацієнтам, які не досягли цільових показників.

Дані шведського національного реєстру SWEDEHEART показали, що близько 75-80% осіб з ІМ не досягають цільового рівня ЛПНЩ на монотерапії статинами. Моделювання очікуваного зниження ХС ЛПНЩ при додаванні

езетимібу продемонструвало, що частка пацієнтів, які досягають цільових показників, подвоїться, а при додаванні іPCSK9 мети буде досягнуто в більшості решти хворих. Якщо чітко дотримуватися сучасних цільових значень, комбінована терапія є обов'язковою.

Своєю чергою поступовий терапевтичний підхід призводить до затримань у досягненні рекомендованих цільових рівнів ХС ЛПНЩ. Тож M. Leosdottir et al. (2025) провели дослідження з метою з'ясувати, чи поступається така затримка за ефективністю проактивному підходу із раннім комбінованим лікуванням. Зокрема, науковці прагнули порівняти частоту розвитку великих несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ), їх компонентів та СС-смертності у пацієнтів з ІМ, виписаних із рекомендованою подальшою ЛЗТ, залежно від того, чи додавали їм езетиміб на ранньому/пізньому етапі вторинної профілактики або взагалі не додавали.

## Матеріали й методи дослідження Джерела даних та критерії включення/виключення

В обсерваційному дослідженні було використано проспективно зібрані дані з чотирьох національних реєстрів Швеції:

1. SWEDEHEART – містить інформацію про всіх пацієнтів, госпіталізованих з ІМ, зокрема характеристики, призначені препарати та дані з невідкладної коронарної допомоги. Реєстр охоплює >90% усіх випадків ІМ в осіб віком <80 років. Дані про кардіореабілітацію та рівні ліпідів у перший рік після ІМ також реєструються у SWEDEHEART (близько 80% усіх епізодів ІМ).
2. Реєстр призначених лікарських засобів – містить усі виписані та отримані рецепти у Швеції.
3. Національний реєстр пацієнтів – діагнози з амбулаторних візитів і госпіталізацій.
4. Реєстр причин смерті – дані про причини смерті всіх померлих у країні.

Відповідно до критеріїв включення, у дослідження було залучено пацієнтів віком від 18 до 80 років з діагнозом ІМ у період із 1 січня 2015 р. до 23 вересня 2022 р. Критерії виключення: учасники, які приймали статини, езетиміб або іPCSK9 до госпіталізації; ті, кому не було виписано статини після ІМ (відсутність заповненого рецепта упродовж 7 днів після виписки); пацієнти із базовим рівнем ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл), високим ризиком за скороченою шкалою Dutch Lipid Clinic Network (≥6 балів) або діагнозом сімейної гіперхолестеринемії; особи віком ≥80 років (щоб мінімізувати вплив немічності та коморбідності на вибір лікування).

Усіх пацієнтів, які увійшли у дослідження, було розподілено на три групи:

- для отримання ранньої комбінації – езетиміб призначено ≤12 тижнів після виписки (референтна група);
  - для отримання пізньої комбінації – езетиміб призначено із 13 тижня до ≤16 місяців після виписки;
  - без езетимібу – препарат не призначався упродовж перших 16 місяців після виписки.
- Використання іPCSK9 було рідкісним і враховане лише в аналізі чутливості. Інші ліпідознижувальні засоби практично не застосовувалися.

Первинні кінцеві точки включали МАСЕ (смерть від будь-яких причин, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт), вторинні – СС-смертність, окремі компоненти МАСЕ та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ.

## Характеристики учасників

Загалом у дослідження було включено 35 826 пацієнтів, з яких 16,9% отримували комбіновану терапію статинами та езетимібом на ранньому етапі, 18,1% – на пізньому, а 65% не приймали езетиміб протягом перших 16 місяців після виписки. Медіана віку під час інфаркту ІМ становила 65,1 року, 26% були жінками. Порівняно із пацієнтами, які отримували комбіновану терапію на ранньому або пізньому етапі, ті, хто не застосовував езетиміб у перші 16 місяців, були старшими, мали більше супутніх захворювань та нижчий початковий рівень ХС ЛПНЩ. Призначення статинів високої інтенсивності під час виписки було високим у всіх групах (≥98%).

Частка пацієнтів, які відвідали принаймні одне із двох запланованих занять кардіореабілітації протягом першого року після ІМ, була більшою серед тих, хто приймав езетиміб на ранньому (93,1%) або пізньому (95,6%) етапі, порівняно із тими, хто не отримував додаткової терапії (86,6%). Через рік після виписки 85% пацієнтів мали заповнений рецепт на статини (будь-якої інтенсивності) під час останнього періоду призначення (з урахуванням 25% періоду толерантності). Відмінності між групами були мінімальними.

## Результати дослідження Тенденції у застосуванні статинів та езетимібу з часом

Частка пацієнтів, які отримували комбіновану терапію протягом 16 місяців після ІМ, зростає приблизно із 14% у 2015 р. до майже 60% у 2021 р. Кількість пацієнтів, виписаних після ІМ із рекомендацією приймати статини з езетимібом, до 2018 р. була незначною. До 2019 р. стали частіше призначати езетиміб у період ≥13 тижнів після події, тоді як наприкінці періоду дослідження поширенішою стала рання ініціація комбінованої терапії статинами та езетимібом.

## Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ

Дані щодо рівнів ХС ЛПНЩ були доступні для 93,5% пацієнтів на вихідному етапі та для 56,8% – під час контрольних візитів для кардіореабілітації (6-10 тижнів та 1 рік). Більша частка хворих на ранній комбінованій терапії досягла цільового показника ХС ЛПНЩ через рік порівняно із тими, хто отримував езетиміб пізніше або не отримував взагалі (період забору зразків ХС ЛПНЩ – 9-16 місяців) (рис. 1).

Незважаючи на найвищі початкові рівні ХС ЛПНЩ, приблизно 55% осіб на ранній комбінованій терапії досягли цільових значень через рік після виписки. Серед тих, хто отримував езетиміб пізно або не отримував взагалі, цільових показників досягла менша кількість хворих. Протягом трьох років частка таких пацієнтів зростає у всіх групах, але залишалася найвищою у хворих на ранній комбінації статину й езетимібу.

## Раннє та пізнє призначення комбінованої ЛЗТ: порівняння результатів

За середнього періоду спостереження 3,96 року в 2570 пацієнтів стався випадок МАСЕ. Нескоригована частота епізодів на 100 людино-років за 1-й рік становила:

- 1,79 (рання комбінована терапія з езетимібом);
- 2,58 (пізня комбінована терапія з езетимібом);
- 4,03 (без езетимібу).

# ЛІПОБОН

## езетиміб



**ПОКАЗАННЯ:**

**Первинна гіперхолестеринемія**      **Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія**  
**Профілактика серцево-судинних подій**      **Гомозиготна сітостеролемія\***

Рекомендована доза езетимібу становить **10 мг** (1 таблетка) на добу.

**Езетиміб – представник нового класу ліпідознижувальних речовин. Механізм дії, відмінний від інших класів холестеринознижувальних препаратів\***

ЛІПОБОН®. Склад: 1 таблетка містить езетимібу 10 мг. Лікарська форма: Таблетки. Фармакотерапевтична група: Інші ліпідомодифікуючі засоби. Код АТХ С10А Х09. Особливості застосування. При спутному прийомі езетимібу з будь-яким статинами слід ознайомитися з інструкцією для застосування для цього конкретного лікарського засобу. 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 (ГОСГ). Гомозиготна сітостеролемія. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин та її. Побічні реакції. Головний біль, втома та ін.\* ВІД. № ЦД 170200101. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС». \*Детальні інформації містяться в інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, та розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



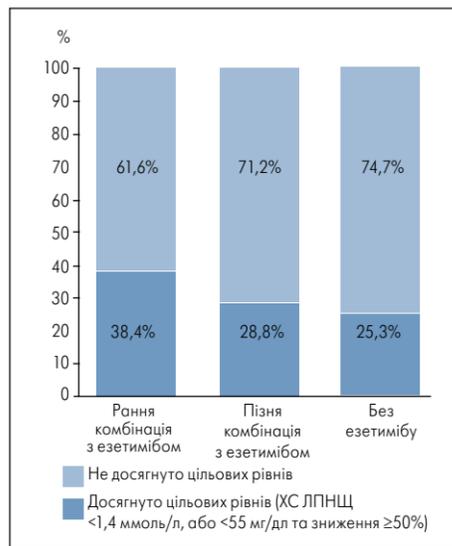


Рис. 1. Частка пацієнтів із цільовим рівнем ХС ЛПНЩ при спостереженні протягом 1 року

Порівняно із пацієнтами, яким езетиміб призначали рано, ризик МАСЕ у тих, хто отримував додаткову терапію пізно, був вищим на 1-му та 2-му році після ІМ, але статистично незначущим на 3-му році. Своєю чергою в учасників, що взагалі не приймали езетиміб, ризик був вищим на 1-му, 2-му та 3-му роках після ІМ. Окрім того, скоригований коефіцієнт ризику МАСЕ протягом трьох років становив 1,14 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,95-1,41) у пацієнтів із пізнім призначенням езетимібу та 1,29 (95% ДІ 1,12-1,55) – без езетимібу.

Кумулятивна захворюваність за чотири визначені вторинними кінцевими точками була подібною. Найвищий ризик несприятливих результатів спостерігався у пацієнтів на лікуванні без езетимібу порівняно із тими, кому препарат призначали на ранньому етапі. Для СС-смерті коефіцієнт ризику через три роки становив 1,64 (95% ДІ 1,15-2,63) за пізнього призначення комбінованої терапії та 1,83 (95% ДІ 1,35-2,69) – без езетимібу.

У наявній когорті (35 826 учасників та 2570 випадків МАСЕ) і 3-річній різниці ризиків перехід від монотерапії статинами до стратегії ранньої комбінації потребував би лікування 53 пацієнтів (95% ДІ 32-125), щоб запобігти одному МАСЕ. Своєю чергою перехід від пізньої до ранньої комбінованої терапії потребував би лікування 143 пацієнтів (95% ДІ 44-167) для запобігання одному МАСЕ. Це означає, що якби всі хворі проаналізованої популяції отримували ранню комбіновану ЛЗТ замість 16,9% осіб на ранній комбінований, 18,1% на пізній та 65% без езетимібу, можна було б запобігти розвитку додаткових 477 випадків МАСЕ.

### Обговорення

У дослідженні за участю 35 826 пацієнтів, які приймали статини після нещодавнього ІМ, було отримано три ключові результати щодо часу початку комбінованої ЛЗТ шляхом

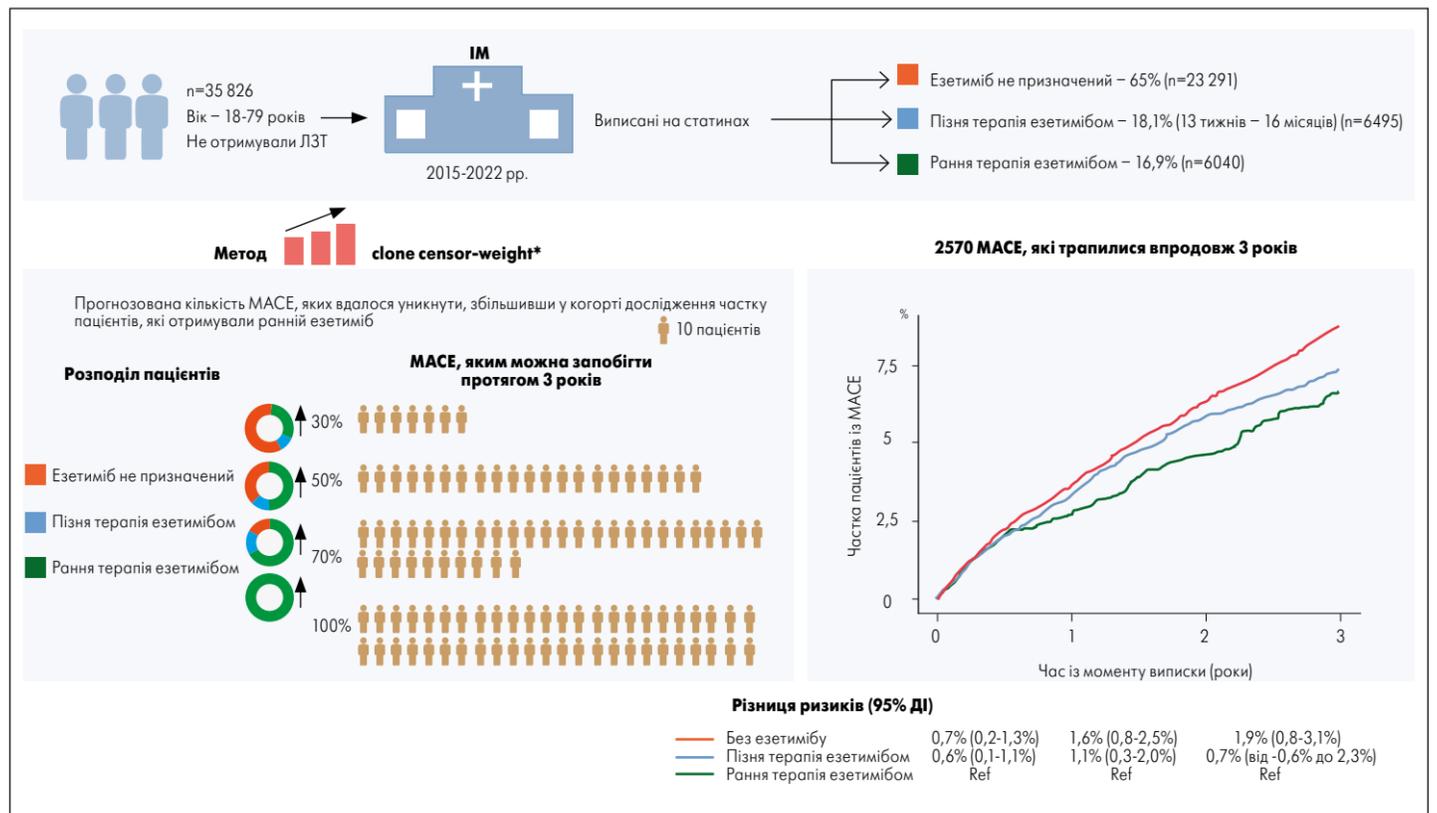


Рис. 2. Переваги раннього призначення езетимібу після ІМ щодо зниження частоти пізніх МАСЕ

Примітка: \* Метод емульованого клінічного випробування, який дозволяє мінімізувати вплив змішаних факторів.

додавання езетимібу до статинів високої інтенсивності:

1. Як за раннього, так і пізнього призначення езетимібу було відзначено очікувано більшу частку пацієнтів, які досягали рівня ХС ЛПНЩ <math><1,4 \text{ ммоль/л}</math> (<math><55 \text{ мг/дл}</math>), порівняно із відсутністю додаткової терапії.

2. Застосування комбінації препаратів (езетимібу та статину високої інтенсивності) у межах ранньої терапії асоціювалося із більш значущими абсолютними та відносними перевагами щодо зниження частоти МАСЕ порівняно із пізньою стратегією (рис. 2).

3. Приблизно дві третини пацієнтів не отримували езетимібу навіть через 16 місяців після ІМ, і саме вони мали найвищий ризик МАСЕ та СС-смерті.

Додавання до статинів езетимібу після ІМ забезпечує нижчі цільові рівні ХС ЛПНЩ, ніж це можливо за монотерапії статинами, та покращує морфологію атеросклеротичних бляшок. Це дає механістичне підґрунтя для зменшення атеросклеротичних СС-подій, яке було продемонстровано у клінічних дослідженнях комбінованої ЛЗТ. Наприклад, у дослідженні IMPROVE-IT додавання езетимібу до симвастатину в осіб із гострим коронарним синдромом (ГКС) покращувало прогноз. Езетиміб починали застосовувати протягом 10 днів після події, та 66% пацієнтів раніше не приймали статини. Це означало, що ранню комбіновану терапію фактично було призначено більшості хворих, і результати стали доказом користі такого підходу.

Тож отримані результати сформували основу для надання глобальних рекомендацій, які закликають до досягнення показника ХС ЛПНЩ <math><1,4 \text{ ммоль/л}</math> (<math><55 \text{ мг/дл}</math>). Однак у поточних клінічних настановах, наприклад, Європейського товариства кардіологів (ESC) 2019 р., вказано на доцільність додавати езетиміб лише у разі недосягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ на максимально переносимій дозі статину. Така покрокова стратегія передбачає початкове призначення статину, вимірювання рівня ХС ЛПНЩ через кілька тижнів і лише тоді ескалацію терапії. У реальних клінічних умовах це часто означає затримання на кілька місяців, що призводить до тривалого перебування пацієнтів у стані високого ризику.

У позиційному документі ESC 2022 р. було прямо поставлено під сумнів таку покрокову тактику і рекомендовано призначати комбінацію статину та езетимібу ще до виписки з лікарні після ГКС. Адаже лікарі нерідко зволікають із підвищенням інтенсивності ЛЗТ під час постгоспітального спостереження, і в результаті пацієнти рідко досягають цільових рівнів ХС ЛПНЩ.

Користь цієї тактики було також підтверджено даними польського реєстру ГКС, відповідно до яких раннє призначення комбінованої ЛЗТ під час госпіталізації асоціювалося зі зниженням смертності через три роки на майже 5% порівняно із монотерапією статинами. Подібні результати були також

отримані в Італії та Німеччині, де зміна парадигми надання медичної допомоги для впровадження ранньої комбінованої ЛЗТ сприяла збільшенню кількості пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, і зниженню ризику СС-подій.

У поточному дослідженні вперше в умовах реальної практики об'єктивно порівнювали ранню та пізню стратегії додавання езетимібу після ІМ без упереджень, пов'язаних із «часом, що не підлягає спостереженню» (immortal time bias).

Отримані результати свідчать, що «ціна» зволікання із призначенням своєчасного лікування є високою:

- втрачається можливість швидко знизити ХС ЛПНЩ;
- пацієнти залишаються довше у групі високого ризику;
- кількість подій МАСЕ могла б бути суттєво меншою при ранньому підході.

### Висновки

Більшість пацієнтів після ІМ потребують призначення комбінованої терапії. Стратегію лікування можна спростити із відчутними перевагами для пацієнтів, якщо стандартом ЛЗТ після перенесеного ІМ стане раннє призначення статину високої інтенсивності з езетимібом.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

①

### Коментар експерта



**Марія Сергіївна Черська, д.мед.н., завідувачка консультативно-діагностичного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ),** у межах Авторської школи Марії Черської «LIPID-TIME5.0», яка відбулася цього року у червні, поділилася своїми думками щодо переваг комбінованої ЛЗТ з езетимібом.

Насамперед Марія Сергіївна нагадала механізм дії езетимібу. Так, дана молекула блокує білок NPC1L1 у кишечнику, за рахунок чого зменшується всмоктування ХС з їжі та/або жовчі. Як наслідок, знижується синтез ліпопротеїнів з аполіпопротеїну В-48, що приводить до зменшення їх надходження до печінки. Своєю чергою печінка активніше захоплює залишкові частинки ЛПНЩ, що зумовлює зменшення пулу вільного ХС. Відповідно, підвищується виведення ХС із калом. Це сприяє позитивному клінічному ефекту, а саме зниженню ХС ЛПНЩ і ризику розвитку атеросклерозу, а за наявності останнього – поліпшенню його контролю.

Доказові дані свідчать, що езетиміб ефективний, зокрема, як монотерапія та у дозі 10 мг суттєво знижує ризик розвитку МАСЕ (Bays et al., 2001). Крім того, у дослідженні CuVIC було показано, що езетиміб у поєднанні зі статинами покращує функціональні прогнози порівняно із монотерапією статинами шляхом поліпшення функції ендотелію стенозованих коронарних артерій (Takase et al., 2017).

У даному контексті Марія Сергіївна навела кілька тез президента Європейського товариства атеросклерозу (EAS), професора В. Nordestgard, які прозвучали на цьогорічному Конгресі EAS, а саме:

- езетиміб дозволяє знизити ХС ЛПНЩ на 15% на тлі застосування статинів;
- за приймання езетимібу ризик розвитку атеросклеротичних СС-подій знижується на 6%;
- ефективність езетимібу переважає над його побічними явищами, що робить його безпечною опцією для додаткового зниження ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які вже приймають статини.

Що стосується застосування езетимібу в межах первинної профілактики атеросклеротичних СС-подій, пані Черська навела результати когортного дослідження, в якому проводилося порівняння статину низької/помірної інтенсивності з езетимібом та монотерапії статинами високої інтенсивності у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань

та смерті (Jun et al., 2024). Так, вчені дійшли до висновку, що комбінація статину в помірній дозі з езетимібом була ефективнішою, ніж високоінтенсивний статин: ризик смерті знизився на 12%, інфаркту – на 19%, кінцевої комбінованої точки – на 16%. Отже, комбінована терапія може бути привабливою альтернативою, особливо для пацієнтів з обмеженою переносимістю статинів у високих дозах.

Говорячи про вторинну профілактику СС-подій, експертка прокоментувала результати дослідження M. Leosdotir et al. (2025), представлені вище. Як вже зазначалося, метою науковців було з'ясувати, чи покращує раннє призначення езетимібу прогноз пацієнтів після ІМ щодо майбутніх СС-подій. Було виявлено, що саме раннє додавання езетимібу до статинотерапії після ІМ забезпечує додаткових захист від майбутніх СС-катастроф і має розглядатися як частина стандартної стратегії вторинної профілактики.

Результати наведеного дослідження змінюють сучасну парадигму щодо вибору вторинної профілактики. Так, слід відмовитися від титрування доз статинів до найвищих, натомість одразу починати з комбінованого підходу езетиміб + статини у пацієнтів із високим ризиком.

На завершення, Марія Сергіївна нагадала, що єдиним представником езетимібу в Україні є препарат **Ліпобон** виробництва ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС» (Горцино).

# Оновлені рекомендації щодо фармакологічного лікування псоріатичного артриту

Рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) 2023 р. щодо лікування псоріатичного артриту (ПсА) були вперше представлені в червні 2023 р. на Європейському конгресі ревматологів в Мілані (Італія). Офіційна публікація настанови відбулася в березні 2024 р. Метою оновлення рекомендацій щодо терапії ПсА було висвітлення нових механізмів дії препаратів та даних стосовно ефективності й безпеки вже наявних лікарських засобів. Положення, що були розроблені на основі систематичного огляду літератури та консенсусної думки міжнародних експертів, включають сім основних принципів і 11 рекомендацій щодо фармакотерапії ПсА. У документі наведені стратегії лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), біологічними засобами та інгібіторами янус-кінази (iJAK) залежно від форми захворювання. Зокрема, запропоноване використання практичного підходу до ведення пацієнтів із ПсА з огляду на супутні патології, як-от запальний захворювання кишечника (ЗЗК) та увеїт. Представляємо до вашої уваги огляд ключових положень настанови.

У лікуванні ПсА останніми роками було досягнуто значного прогресу. Зокрема, були розвинуті нові концепції, як-то дуже рання діагностика ПсА та пре-ПсА, а також встановлені цілі терапії та застосування комплексного підходу до лікування супутніх захворювань (Zabotti et al., 2023; Lubrano et al., 2023). Фармакологічні можливості розширилися завдяки схваленню нових лікарських засобів, що націлені на різні механізми дії за ПсА та псоріазу шкіри.

До препаратів, затверджених для лікування ПсА, сьогодні належать (табл. 1) (Kerschbaumer et al., 2024):

1. Звичайні синтетичні хворобомодифікувальні антиревматичні препарати (зсХМАРП), такі як метотрексат, сульфасалазин і лефлуномід.

2. Біологічні ХМАРП (бХМАРП), що включають інгібітори фактора некрозу пухлин (iФНП) – як оригінальні, так і біосиміляри, інгібітори ІЛ-17 і ІЛ-12-23/ІЛ-23-p19, а також інгібітори СТЛА4 (цитотоксичний антиген 4, пов'язаний із Т-лімфоцитами).

3. Агенти, що інгібують янус-кіназу (JAK), як-то тофацитиніб та упадацитиніб, або фосфодіестеразу 4-го типу (ФДЕ4) – таргетні синтетичні ХМАРП (тсХМАРП).

На додаток, з'явилися нові дані щодо безпеки використання iJAK, отримані у великому рандомізованому контрольованому дослідженні впливу тофацитинібу при ревматоїдному артриті (РА) (Ytterberg et al., 2022; EMA, 2023; FDA, 2023). Із часу останніх рекомендацій EULAR щодо фармакологічного лікування ПсА 2019 р. галузь суттєво змінилася. Тому оновлення настанови EULAR щодо лікування ПсА було своєчасним (Coates et al., 2022; Coates et al., 2023).

Це оновлення стосується системного фармакологічного лікування ПсА з акцентом на опорно-рухові прояви захворювання, а також охоплює спектр ПсА, включно із впливом псоріазу шкіри, позасуглобових проявів та супутніх патологій на вибір терапії ПсА.

У чинній настанові положення щодо лікування пацієнтів із ПсА мають відповідні рівні доказовості та ступені рекомендацій. Оновлені аспекти включають 7 загальних принципів (порівняно із 6 у 2019 р.) і 11 рекомендацій (порівняно із 12 у 2019 р. через злиття пунктів), серед яких лише 4 залишилися незмінними. Із семи загальних принципів три залишилися без змін, три були переформульовані й один додано.

Порівняння змін із рекомендаціями 2019 р. представлені в таблиці 2.

## Загальні принципи

ПсА є гетерогенним і потенційно тяжким захворюванням, що може потребувати мультидисциплінарного підходу до лікування (без змін).

Хоча ПсА є потенційно тяжкою патологією, не у всіх пацієнтів розвиваються тяжкі форми захворювання (FitzGerald et al., 2021; Kerola et al., 2022). Мультидисциплінарний підхід до ведення осіб із ПсА є ефективним завдяки співпраці між лікарями різних спеціальностей та професіоналами галузі охорони здоров'я, які мають відповідний досвід (So et al., 2021; Wendling et al., 2022).

**Терапія осіб, що страждають на ПсА, має бути спрямована на забезпечення найкращої допомоги та базуватися на спільному рішенні пацієнта і лікаря-ревматолога, з урахуванням ефективності, безпеки, вартості лікування та побажань хворого.**

Цей загальний принцип був змінений порівняно із 2019 р. Було додано побажання пацієнта як елемент, який необхідно враховувати, і наголошено на важливості спільного ухвалення рішень для максимізації прихильності до лікування та його ефективності з одночасною мінімізацією ускладнень через неkontrolьоване (активне) захворювання та можливі побічні ефекти препаратів (Smolen et al., 2019; Caso et al., 2020).

**Ревматологи є фахівцями, які мають переважно займатися лікуванням проявів із боку опорно-рухового апарату в пацієнтів із ПсА; за клінічно значущого ураження шкіри ревматолог і дерматолог повинні співпрацювати при діагностиці й терапії виявлених уражень.**

Таблиця 1. Перелік препаратів, затверджених для лікування ПсА, згідно з EULAR (2023)

Тип ХМАРП	Мішень впливу	Назва препарату
зсХМАРП		Метотрексат Лефлуномід Сульфасалазин
бХМАРП	ФНП	Адалімумаб Цертолізумаб Етанерцепт Інфліксимаб Голімумаб
	ІЛ-12/23	Уstekinumab
	ІЛ-17A	Іксекізумаб Секукізумаб
	ІЛ-17A/F	Бімекізумаб
	ІЛ-23-p19	Гуселкумаб Різанкізумаб
	СТЛА-4	Абатацепт
тсХМАРП	ФДЕ4	Апреміласт
	JAK*	Тофацитиніб Упадацитиніб

Примітки: СТЛА4 – антиген 4, асоційований із Т-лімфоцитами.  
\* JAK необхідно з обережністю призначати пацієнтам віком ≥65 років, тим, хто є нинішніми або колишніми тривалими курцями, з анамнезом атеросклеротичного серцево-судинного захворювання або іншими пов'язаними з ними факторами ризику, з іншими чинниками ризику злоякісних новоутворень, а також із відомими факторами ризику венозної тромбоемболії.

Лікарі-ревматологи забезпечують найкращий догляд за пацієнтами із ПсА на основі їхнього досвіду роботи із багатьма препаратами для терапії ревматичних та опорно-рухових захворювань, включно із важливими аспектами безпеки та наявністю супутніх патологій. Консультації з дерматологами, а іноді й іншими спеціалістами, можуть бути корисними в окремих клінічних ситуаціях.

Було зроблене незначне переформулювання, щоб наголосити на тому, що ураження шкіри є «клінічно значущим», а не «клінічно важливим» для більшої узгодженості з іншими пунктами рекомендацій.

**Основною метою лікування пацієнтів із ПсА є максимізація якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, шляхом контролю симптомів, запобігання структурним пошкодженням, нормалізації функцій і соціальної участі; усунення запалення є важливим компонентом для досягнення цих цілей (без змін).**

Для отримання додаткової інформації дивіться оновлення рекомендацій 2019 р. (Gossec et al., 2020).

**При лікуванні хворих на ПсА слід брати до уваги кожен прояв ураження опорно-рухової системи і ухвалювати відповідні рішення щодо терапії (без змін).**

Для отримання детальнішої інформації дивіться оновлення 2019 р. (Gossec et al., 2020).

**При лікуванні пацієнтів із ПсА необхідно враховувати позасуглобові прояви (ураження шкіри, очей та із боку шлунково-кишкового тракту); слід також брати до уваги коморбідні стани, як-то ожиріння, метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання або депресія.**

Формулювання «ожиріння» було додане, оскільки ожиріння часто зустрічається при ПсА і може впливати на результати лікування (Porta et al., 2020; Leung et al., 2023). Ожиріння пов'язане із надмірним відкладенням жиру в тілі, тоді як метаболічний синдром – це сукупність факторів ризику, які підвищують імовірність розвитку ССЗ та цукрового діабету 2-го типу. Ожиріння є суттєвим чинником розвитку метаболічного синдрому.

Депресія та інші можливі проблеми із психічним здоров'ям можуть впливати на вибір лікування. Центральна сенсibiliзація до сприйняття болю часто зустрічається при ПсА і також впливає на результати терапії, що може ускладнювати менеджмент осіб із ПсА (Trouvin et al., 2022; Ballegaard et al., 2021).

**При виборі лікування слід враховувати питання безпеки щодо індивідуальних механізмів дії для оптимізації співвідношення користі та ризику фармакологічної терапії (новий принцип).**

Беручи до уваги нові дані щодо безпеки різних механізмів дії препаратів для лікування ПсА, цей новий загальний принцип було запропоновано, щоб підкреслити важливість урахування питань безпеки для кожного пацієнта (Ytterberg et al., 2022).

## Рекомендації

Дані рекомендації зосереджені на систематичному фармакологічному лікуванні; топічні та нефармакологічні методи терапії також важливі при ПсА, але не входять у представлений огляд. На рисунку (див. на стор. 21) наведений узагальнений алгоритм запропонованих варіантів лікування. Деякі питання безпеки будуть коротко висвітлені, але для повного розуміння профілю побічних ефектів різних препаратів слід ознайомитися з інструкціями щодо їх застосування.

**Лікування має бути спрямоване на досягнення ремісії або, як альтернатива, на досягнення низької активності захворювання шляхом регулярної оцінки активності хвороби та відповідної корекції терапії (Ib, A).**

Ця рекомендація (без змін) відповідає принципам лікування до досягнення мети (Smolen et al., 2018; Coates et al., 2015). Оскільки немає нових даних на підтримання підходу «лікування до мети» при ПсА, рівень доказовості та ступінь рекомендацій також залишаються без змін. Використання методів для оцінки активності захворювання було розглянуте в рекомендаціях щодо лікування до мети (Smolen et al., 2018). Визначення ремісії при ПсА залишається предметом дискусій (Hagege et al., 2020; Landewe et al., 2021). Для контексту цих рекомендацій ремісія має розглядатися як усунення запалення.

Активність патології слід регулярно оцінювати для кожного окремого прояву (як-то суглоби, шкіра, ентезит, дактиліт, аксіальна форма), а корекція лікування залежатиме від переважання певного прояву захворювання у даний момент (Orbai et al., 2017).

**НПЗП можуть бути використані для полегшення симптомів ураження опорно-рухової системи (Ib, A); місцеві ін'єкції глюкокортикоїдів (ГК) можна розглядати як додаткову терапію (Ib, C).**

Ця рекомендація стосується короткострокового симптоматичного лікування. Вона була розроблена шляхом об'єднання двох попередніх рекомендацій 2 та 3, в яких окремо розглядали НПЗП та ГК, оскільки обидва препарати призначені лише для короткострокового полегшення симптомів. Було прийняте рішення більше не згадувати системні ГК у пунктах, оскільки дані, що підтверджують їх призначення при ПсА, обмежені. Крім того, ГК мають багато потенційних побічних ефектів, особливо з урахуванням високої поширеності коморбідності та серцево-судинних (СС) факторів ризику при ПсА (Ferguson et al., 2019; Vincken et al., 2022). Однак в окремих випадках системне лікування ГК може бути корисним для деяких пацієнтів, особливо при поліартикулярних формах та/або як місткова терапія.

Таблиця 2. Порівняння рекомендацій EULAR 2019 і 2023 рр. щодо лікування ПсА

Версія 2019 р.		Зміни	Версія 2023 р.	
<b>Загальні принципи</b>				
A	ПсА є гетерогенним і потенційно тяжким захворюванням, що може потребувати мультидисциплінарного підходу до лікування	Без змін	A	ПсА є гетерогенним і потенційно тяжким захворюванням, що може потребувати мультидисциплінарного підходу до лікування
B	Терапія ПсА має бути спрямована на забезпечення найкращої допомоги та базуватися на спільному рішенні пацієнта і лікаря-ревматолога, з урахуванням ефективності, безпеки й вартості лікування	Переформатовано	B	Терапія пацієнтів із ПсА має бути спрямована на забезпечення найкращої допомоги та базуватися на спільному рішенні пацієнта і лікаря-ревматолога, з урахуванням ефективності, безпеки, вартості лікування та уподобання хворого
C	Ревматологи є фахівцями, які мають відповідати за лікування опорно-рухових проявів у пацієнтів із ПсА. За клінічно значущих уражень шкіри ревматолог і дерматолог повинні співпрацювати при діагностиці й терапії виявлених уражень	Переформатовано	C	Ревматологи є фахівцями, які мають переважно займатися лікуванням проявів із боку опорно-рухового апарату в пацієнтів із ПсА; за клінічно значущого ураження шкіри ревматолог і дерматолог повинні співпрацювати при діагностиці й терапії виявлених уражень
D	Основною метою лікування пацієнтів із ПсА є поліпшення якості життя шляхом контролю клінічних проявів захворювання, запобігання структурним пошкодженням, нормалізації функцій та соціальної участі. Усунення запалення є важливим компонентом досягнення цих цілей	Без змін	D	Основною метою лікування пацієнтів із ПсА є максимізація якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, шляхом контролю симптомів, запобігання структурним пошкодженням, нормалізації функцій і соціальної участі; усунення запалення є важливим компонентом для досягнення цих цілей
E	При лікуванні хворих на ПсА слід брати до уваги кожен прояв ураження опорно-рухової системи і ухвалювати відповідні рішення щодо терапії	Без змін	E	При лікуванні хворих на ПсА слід брати до уваги кожен прояв ураження опорно-рухової системи і ухвалювати відповідні рішення щодо терапії
F	При лікуванні пацієнтів із ПсА необхідно враховувати позасуглобові прояви (ураження шкіри, очей та шлунково-кишкового тракту); також слід враховувати коморбідні стани, такі як метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання або депресія	Переформатовано	F	При лікуванні пацієнтів із ПсА необхідно враховувати позасуглобові прояви (ураження шкіри, очей та із боку шлунково-кишкового тракту); слід також брати до уваги коморбідні стани, як-то ожиріння, метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання або депресія
-	-	Новий	G	При виборі лікування слід враховувати питання безпеки щодо індивідуальних механізмів дії для оптимізації співвідношення користі та ризику фармакологічної терапії
<b>Рекомендації</b>				
1	Лікування має бути спрямоване на досягнення ремісії або, як альтернатива, низької активності захворювання шляхом регулярної оцінки активності хвороби та відповідної корекції терапії	Без змін	1	Лікування має бути спрямоване на досягнення ремісії або, як альтернатива, на досягнення низької активності захворювання шляхом регулярної оцінки активності хвороби та відповідної корекції терапії
2 і 3	НПЗП можуть бути використані для полегшення симптомів та ознак ураження опорно-рухового апарату. Місцеві ін'єкції глюкокортикоїдів слід розглядати як додаткову терапію при ПсА; системні глюкокортикоїди можна застосовувати з обережністю у найнижчій ефективній дозі	Об'єднано та змінено	2	НПЗП можуть бути використані для полегшення симптомів ураження опорно-рухової системи; місцеві ін'єкції глюкокортикоїдів можна розглядати як додаткову терапію
4 і 5	У пацієнтів із поліартритом слід швидко розпочати терапію ХМАРП, надаючи перевагу метотрексату при клінічно значущих ураженнях шкіри. В осіб із поліартритом або моно-/олігоартритом та поганими прогностичними факторами (як-то структурні пошкодження, висока швидкість осідання еритроцитів / С-реактивний білок, дактиліт або ураження нігтів) слід розглянути терапію зсХМАРП	Об'єднано та змінено	3	У пацієнтів із поліартритом або моно-/олігоартритом та поганими прогностичними факторами (як-то структурні пошкодження, підвищені маркери гострої фази, дактиліт або ураження нігтів) слід розглянути терапію зсХМАРП із наданням переваги метотрексату для пацієнтів із клінічно значущим ураженням шкіри
6	У пацієнтів із периферичним артритом і недостатньою відповіддю на щонайменше один зсХМАРП слід розпочати терапію бХМАРП. Якщо є значуще ураження шкіри, перевагу можна надати інгібітору ІЛ-17 або ІЛ-12/23	Розділено на дві рекомендації	4	У пацієнтів із периферичним артритом та неадекватною відповіддю на щонайменше один зсХМАРП слід розпочати терапію бХМАРП
7	У пацієнтів із периферичним артритом і недостатньою відповіддю на щонайменше один зсХМАРП і один бХМАРП, або коли бХМАРП не підходить, слід розглянути і JAK	Змінено	5	У пацієнтів із периферичним артритом та неадекватною відповіддю на щонайменше один бХМАРП, або коли бХМАРП не підходить, слід розглянути можливість застосування і JAK з урахуванням питань безпеки
8	У пацієнтів із легкою формою захворювання та неадекватною відповіддю на щонайменше один зсХМАРП, коли бХМАРП або і JAK не підходять, можна розглянути застосування інгібітора ФДЕ4	Без змін	6	У пацієнтів із легкою формою захворювання та неадекватною відповіддю на щонайменше один зсХМАРП, коли бХМАРП або і JAK не підходять, можна розглянути застосування інгібітора ФДЕ4
9	У пацієнтів із чітко вираженим ентезитом та недостатньою відповіддю на НПЗП або місцеві ін'єкції глюкокортикоїдів слід розглянути терапію бХМАРП	Без змін	7	У пацієнтів із чітко вираженим ентезитом та недостатньою відповіддю на НПЗП або місцеві ін'єкції глюкокортикоїдів слід розглянути терапію бХМАРП
10	У пацієнтів із переважно аксіальною формою захворювання з недостатньою відповіддю на НПЗП слід розглянути терапію бХМАРП, переважно іФНП. При значущому ураженні шкіри перевагу може бути надано інгібітору ІЛ-17	Змінено	8	У пацієнтів із ПсА та клінічно значущим аксіальним ураженням і недостатньою відповіддю на НПЗП слід розглянути терапію інгібіторами ІЛ-17А, ФНП, ІЛ-17А/Ф або JAK
-	-	Нова рекомендація	9	При виборі препарату відповідно до механізму дії слід враховувати позасуглобові прояви, пов'язані з ПсА. За клінічно значущого ураження шкіри перевагу слід надавати інгібіторам ІЛ-17А або ІЛ-17А/Ф, ІЛ-23 або ІЛ-12/23, за увеїту – анти-ФНП моноклональним антитілом, за ЗЗК – анти-ФНП моноклональним антитілом або інгібіторам ІЛ-23, ІЛ-12/23 чи JAK
11	У пацієнтів із неадекватною відповіддю або непереносимістю бХМАРП слід розглянути перехід на інший бХМАРП або тсХМАРП, включно з однією зміною в межах класу	Змінено	10	У пацієнтів із неадекватною відповіддю чи непереносимістю бХМАРП або і JAK слід розглянути можливість переходу на інший бХМАРП або і JAK, включно з однією зміною в межах класу
12	У пацієнтів зі стійкою ремісією можна розглянути поступове зниження дози ХМАРП	Переформатовано	11	У пацієнтів зі стійкою ремісією можна розглянути зниження дози ХМАРП

НПЗП забезпечують симптоматичне полегшення в осіб з опорно-руховими проявами, але не є ефективними при псоріазі. НПЗП та місцеві ін'єкції ГК є корисними для тимчасового полегшення симптомів та зниження місцевого запалення і можуть використовуватися в комбінації із ХМАРП за потреби. Однак необхідно враховувати аспекти безпеки, особливо за потенційно тривалого використання НПЗП.

Переважна більшість пацієнтів не мають отримувати лікування виключно НПЗП (без ХМАРП) відповідно до проактивного підходу до терапії ПсА до досягнення мети. Лише пацієнти із дуже легкою периферичною формою захворювання або переважно з ентезитом чи аксіальною формою можуть отримати достатню користь від монотерапії НПЗП.

Навіть у таких випадках використання симптоматичних засобів має зазвичай бути короткостроковим, наприклад, обмеженим чотирма тижнями. При периферичному

артриті тривалість залежить від консенсусної думки науковців; за переважно аксіальної форми вона узгоджується з рекомендаціями Міжнародного товариства з оцінки спондилоартриту (ASAS) / EULAR для аксіального спондилоартриту (аксСпА), де активність захворювання після чотирьох тижнів лікування вважається відсутністю успіху терапії НПЗП (Ramiro et al., 2023). З іншого боку, для пацієнтів із переважно аксіальною формою патології, які мають значне зменшення клінічних симптомів, може бути запропоноване тривале використання НПЗП для контролю симптомів з урахуванням ризиків і переваг. Слід зазначити, що дані щодо ефективності НПЗП при ентезиті обмежені.

**У пацієнтів із поліартритом або моно-/олігоартритом та поганими прогностичними факторами (як-то структурні пошкодження, підвищені маркери гострої фази, дактиліт або ураження нігтів) (4, С) слід якнайшвидше розпочати**

**терапію зсХМАРП із наданням переваги метотрексату для пацієнтів із клінічно значущим ураженням шкіри (Ib, B).**

Серед пацієнтів із периферичним артритом проводиться розрізнення залежно від кількості набряклих суглобів і прогностичних факторів (de Vlam et al., 2021; Kishimoto et al., 2021). У 2019 р. поліартрит та моно-/олігоартрит із поганими прогностичними маркерами розглядалися окремо, але для ясності ці пункти були об'єднані в оновленій настанові. Олігоартрит визначається як артрит (набряклі суглоби) до чотирьох суглобів включно (Gossec et al., 2020). Це формулювання стосується клінічної діагностики (а не візуалізації). Прогностичні фактори вже були визначені раніше і залишаються без змін (Gossec et al., 2020; Kerola et al., 2022).

Рекомендоване швидке призначення зсХМАРП паралельно (або майже одночасно) з початком симптоматичної терапії як для пацієнтів із поліартритом, так

і з олігоартритом із поганими прогностичними факторами. Хворі на олігоартрит без поганих прогностичних факторів також мають отримувати зсХМАРП, але для них немає такої терміновості, враховуючи сприятливіший довгостроковий прогноз. Для пацієнтів даної когорти можна відкласти призначення зсХМАРП з імовірним використанням спершу тільки симптоматичного лікування.

Конкретної рекомендації для терапії дактиліту немає. Вважається, що дактиліт є комбінацією (оліго)синовіту, теносиновіту та ентезиту. Пацієнтів з ізольованим дактилітом слід лікувати подібно до осіб з олігоартритом. Лікування включає призначення ін'єкцій ГК у суглоби та зсХМАРП, які показали свою ефективність у полегшенні дактиліту (Vieira-Sousa et al., 2020).

Першим призначеним ХМАРП має бути зсХМАРП (метотрексат, лефлуномід або сульфасалазин). Продовження пріоритетності зсХМАРП відображає консенсусну думку експертів, які надали перевагу співвідношенню «користь – ризик – вартість» зсХМАРП, особливо метотрексату, над таргетними препаратами. Відсутність нових даних, які б вказували на користь б/тсХМАРП як першої лінії лікування, і наявність нових доказів щодо метотрексату підтвердили ефективність цього препарату при ПсА (Kerschbaumer et al., 2024; Coates et al., 2022).

У рекомендаціях EULAR йдеться про необхідність дотримання підходу «лікування до досягнення мети», що передбачає зниження активності захворювання щонайменше на 50% протягом трьох місяців та досягнення терапевтичних цілей протягом шести місяців. Відповідно, не слід продовжувати використання зсХМАРП, якщо терапевтичних цілей не досягнуто. У разі неефективності зсХМАРП рекомендовано призначити інший ХМАРП, наприклад бХМАРП. Загалом доцільно оцінювати ефективність зсХМАРП та ухвалювати рішення про його подальше застосування як монотерапії або ні через 12 тижнів відповідно до підходу «лікування до досягнення мети» (Smolen et al., 2018).

Хоча використання метотрексату при ПсА зазвичай ґрунтується на даних інших імунно-опосередкованих захворювань, як-от РА та псоріаз, також є дані щодо його ефективності при ПсА. При цьому нещодавні підтверджувальні дані обсерваційних та рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про те, що частина пацієнтів позитивно реагуватиме на підвищення дози метотрексату (Smolen et al., 2023; Lindström et al., 2023).

Баланс «ефективність – безпека» метотрексату слід регулярно оцінювати з огляду на загальний метаболічний профіль пацієнтів із ПсА, що може підвищувати ризик розвитку побічних ефектів, таких як гепатотоксичність (Wilsdon et al., 2019; Felten et al., 2022). Доза метотрексату має бути достатньою, зазвичай 20–25 мг на тиждень (приблизно 0,3 мг/кг). Додатково рекомендоване використання фолатних добавок для зменшення побічних ефектів метотрексату (Liu et al., 2019).

Інші зсХМАРП (лефлуномід і сульфасалазин) є можливими варіантами лікування та продемонстрували ефективність за периферичного артрити при ПсА (Gossec et al., 2016). Недавнє дослідження ефекту комбінації метотрексату із лефлуномідом показало низьке співвідношення ефективності й безпеки, тому її застосування не рекомендоване (Mulder et al., 2022).

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 18

**У пацієнтів із периферичним артритом та неадекватною відповіддю на щонайменше один зсХМАРП слід розпочати терапію бХМАРП (Ia, A).**

Ця рекомендація стосується пацієнтів із периферичним артритом та охоплює як осіб із моно-/олігоартритом, так і поліартритом. Однак у випадках обмеженого периферичного ураження без поганих прогностичних факторів застосування другого курсу зсХМАРП перед початком терапії бХМАРП або тсХМАРП не є безпідставним, якщо це рішення погоджене між лікарем та пацієнтом.

У разі відсутності успіху лікування принаймні одним зсХМАРП, наступним кроком рекомендоване призначення одного із доступних бХМАРП (див. табл. 1) (Kerschbaumer et al., 2024).

Інгібітори JAK є дієвими при ПсА, але наразі співвідношення ефективності, безпеки, вартості та досвіду довготривалого застосування багатьох бХМАРП однозначно на користь останніх порівняно з іJAK. Наявність супутніх захворювань у багатьох пацієнтів із ПсА також схиляє експертів підтримати вибір бХМАРП.

Щодо бХМАРП, не обрано конкретного порядку застосування, оскільки жоден із бХМАРП не продемонстрував переваг щодо суглобового ураження над іншими бХМАРП (Mease et al., 2020; Gossec et al., 2022). У даній рекомендації вони перераховані у порядку номерів цитокінів, на які вони націлені, а не за пріоритетом. Однак інгібітори CTLA4 не вважаються хорошим варіантом через їх обмежену ефективність у клінічних випробуваннях (Mease et al., 2017). Ступінь рекомендації високий для цього пункту, що відображає накопичені надійні дані (McInnes et al., 2020).

На відміну від м'язово-скелетних проявів, для позасуглобових доменів ПсА є відмінності у порядку рекомендацій щодо бХМАРП (Kerschbaumer et al., 2024). У двох дослідженнях впливу бХМАРП при ПсА, в яких порівнювали інгібітор ІЛ-17А з адалімумабом, було показано подібну ефективність щодо суглобів, але кращу відповідь шкіри на інгібітор ІЛ-17А. Крім того, є дані, що свідчать про більший ефект бХМАРП порівняно з метотрексатом при псоріазі шкіри (Sbidian et al., 2023; McInnes et al., 2023).

Всі бХМАРП та іJAK показали ефективність щодо пригнічення рентгенографічного прогресування, однак такі дані відсутні для апреміласту.

Згідно з проведеним систематичним оглядом літератури, безпека різних категорій бХМАРП є прийнятною. Всі бХМАРП підвищують імовірність інфекцій (Kerschbaumer et al., 2024). Ризики використання іФНП добре відомі. Кандидоз (звичай слизово-шкірний) частіше виникає при інгібуванні ІЛ-17А та ІЛ-17А/Е, особливо останнього (McInnes et al., 2023; Megola et al., 2023). Інгібітори ІЛ-23-p19 є новішим доповненням до арсеналу лікування, але їх безпека виглядає задовільною, аналогічно устекінумабу, який також впливає на ІЛ-23 (p40 ланцюг), профіль побічних ефектів якого добре відомий і задовільний (Kerschbaumer et al., 2024).

Загалом при ухваленні рішення про призначення нового лікарського засобу необхідно враховувати безпеку та коморбідність для кожного пацієнта окремо. Повніша інформація щодо аспектів безпеки бХМАРП надається в інструкції до препарату. На вартість також слід звертати увагу, але вона може варіювати залежно від країни. У багатьох країнах економія коштів відбувається завдяки наявності біосимілярів іФНП та потенційно інших біосимілярів у майбутньому.

Персоналізована медицина для полегшення оптимального вибору першого бХМАРП наразі складна через відсутність індивідуалізованих предикторів відповіді на лікування (Miyagawa et al., 2019). Як уже обговорювалося, важливо враховувати фенотип пацієнта та можливі позасуглобові ознаки. Також слід зважати на коморбідність у пацієнта (Leung et al., 2023; Drosos et al., 2022). Необхідно більше досліджень щодо предикторів відповіді на препарати, включно із впливом статі (Tarannum et al., 2022; Orbai et al., 2020).

**Комбінація бХМАРП із зсХМАРП.** Перші бХМАРП часто призначали у комбінації із зсХМАРП, таким як метотрексат (Lindstrom et al., 2023). Однак дані щодо додаткової користі від одночасного застосування метотрексату з таргетними ХМАРП у пацієнтів із периферичним захворюванням суперечливі, до того ж немає доказів користі метотрексату в осіб з аксіальними симптомами (Ramiro et al., 2023).

Комбінацію метотрексату із бХМАРП вивчали переважно для іФНП. Дослідження показали подібну ефективність із/без супутнього використання метотрексату. Хоча в деяких дослідженнях при використанні метотрексату було виявлено більшу тривалість дії (Lindstrom et al., 2023; Fagerli et al., 2014). Дані нещодавнього великого дослідження продемонстрували підвищення частоти ремісій за комбінованою терапією іФНП та метотрексатом (Lindström et al., 2021).

Щодо механізмів дії інших фармакологічних засобів, даних для підтримки комбінацій недостатньо. Загалом рекомендовано поєднувати перший бХМАРП із раніше призначеним зсХМАРП у всіх випадках, коли таке лікування добре переносилося пацієнтом, особливо коли першим бХМАРП був іФНП.

**У пацієнтів із периферичним артритом та неадекватною відповіддю на щонайменше один бХМАРП, або коли бХМАРП не підходить (4, D), слід розглянути можливість застосування іJAK з урахуванням питань безпеки (Ib, B).**

Ця рекомендація викликала багато обговорень. З одного боку, із 2019 р. було отримано нові дані про ефективність іJAK, зокрема, опубліковані позитивні результати досліджень упадацитинібу при ПсА (McInnes et al., 2021). З іншого боку, наразі існує глобальне застереження, випущене як Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA), так і Європейським агентством із лікарських засобів (EMA). Воно обмежує використання іJAK для всіх захворювань, включно із ПсА, на основі підвищеної ймовірності онкологічних і СС-подій, виявлених у пацієнтів похилого віку з РА та факторами СС-ризиків при застосуванні тофацитинібу (Ytterberg et al., 2022; EMA, 2023; FDA, 2023).

Інгібітори JAK призводять до підвищення загальної частоти інфекцій приблизно на такому ж рівні, як і бХМАРП, але з більшою кількістю випадків герпесу (*herpes zoster*) (Kerschbaumer et al., 2024). Безпека застосування тофацитинібу й упадацитинібу в контексті ПсА нещодавно була оцінена й виглядала позитивно. Однак спостереження було коротким, тому потрібне проведення подальших досліджень (Burmester et al., 2023; Mease et al., 2020).

Хоча наразі дані тривалих випробувань не показують підвищеного СС-ризиків або онкології, пов'язаних із використанням іJAK при ПсА, подібних до дослідження ORAL-Surveillance при ПсА наразі немає. Тому обмеження терапії іJAK при РА також повинні застосовуватися до ПсА, особливо зважаючи на те, що важливі для профілю

ризиків іJAK коморбідності можуть бути поширенішими при ПсА, ніж РА (наприклад, ожиріння та фактори СС-ризиків). З іншого боку, контроль запалення важливий для зниження СС-ризиків.

Співвідношення ефективності й безпеки для іJAK не забезпечує їм місце поряд із бХМАРП для черговості вибору (тобто не можна пропонувати іJAK як звичайне лікування після неадекватної відповіді та/або непереносимості терапії зсХМАРП). Тому іJAK зазвичай застосовується як таргетна терапія другої лінії (або ХМАРП третьої лінії).

Варто зазначити, що для деяких пацієнтів іJAK можуть бути оптимальним варіантом після зсХМАРП; це відображено у формулюванні в рекомендації «коли бХМАРП не підходить». Ця «непридатність» може включати протипоказання до бХМАРП, практичні питання, що сприяють наданню переваги пероральним препаратам (як-то відсутність умов для належного зберігання за контрольованих температур), а також уподобання пацієнта, включно з імовірністю незадовільної прихильності до ін'єкцій (відповідно до першого загального принципу щодо спільного ухвалення рішень). Проте хворі мають зважувати свої побажання із потенційними ризиками.

Ступінь рекомендації для цього пункту був низьким, особливо щодо питань безпеки, оскільки докази для ПсА обмежені, та вона базувалася на даних пацієнтів із РА. Запропоновано застосовувати іJAK після невдалої терапії бХМАРП, оскільки наразі доступні кілька нових бХМАРП зі сприятливим впливом на шкірні ураження та відносно хорошими даними щодо безпеки (інгібітори ІЛ-23, ІЛ-17), до того ж потрібні додаткові довготривалі дані щодо ефективності та безпеки іJAK при ПсА.

Нині препарати, що інгібують тирозинкіназу 2 (ТЮК2), перебувають на етапі оцінки при ПсА. Вони поки не схвалені для використання, і дані щодо безпеки обмежені, зокрема при псоріазі, де така терапія вже ліцензована. Тому інгібітори ТЮК2 не були включені до поточних рекомендацій.

**В осіб із легкою формою захворювання та неадекватною відповіддю на щонайменше один зсХМАРП, коли бХМАРП або іJAK не підходять, можна розглянути застосування інгібітора ФДЕ4 (Ib, B)**

Ця рекомендація залишилася без змін із 2019 р. Термін «легка форма захворювання» застосовується за наявності олігоартриту або ентезиту без поганих прогностичних факторів та з обмеженим ураженням шкіри (Gossec et al., 2020; Mease et al., 2023). Дані дослідження FOREMOST нещодавно підтвердили ефективність апреміласту за олігоартритом у хворих на ПсА (Mease et al., 2023). Однак причина, чому апреміласт посідає окреме місце порівняно із бХМАРП або іншими тсХМАРП, полягає не лише у відносно нижчій ефективності, але й у відсутності даних про структурну ефективність (що ставить під сумнів термін «ХМАРП», оскільки немає даних про сповільнення прогресування пошкоджень).

Застосування апреміласту в поєднанні з іФНП є позаліцензійним і дорожчим без підтримувальних даних, тому не може бути рекомендованим.

**У пацієнтів із чітко вираженим ентезитом та недостатньою відповіддю на НПЗП або місцеві ін'єкції ГК слід розглянути терапію бХМАРП (Ib, B).**

Цей пункт залишається без змін. Чітко виражений ентезит стосується підтвердженого запалення в ентезах (що може

потребувати додаткової діагностичної візуалізації) для уникнення надмірного лікування болю в ентезах, не пов'язаного із ПсА (наприклад, у контексті синдромів поширеного болю або повторюваного механічного стресу) (Schett et al., 2017; Marchesoni et al., 2018). Було проведено активне обговорення нових даних, які вказують на непрямую ефективність метотрексату при ентезиті (Kerschbaumer et al., 2024; Mulder et al., 2022). Однак наявні на сьогодні докази недостатньо переконливі, щоб пропонувати метотрексат у цьому пункті. Своєю чергою метотрексат може бути варіантом лікування для деяких пацієнтів з ентезитом.

У разі чітко вираженого переважання ентезиту при ПсА пропонується призначити бХМАРП (без переваги конкретного механізму дії), оскільки всі схвалені на сьогодні бХМАРП продемонстрували однакову ефективність при ентезиті, хоча порівняльні дослідження відсутні (Kerschbaumer et al., 2024). Тут вартість може мати значення, але також слід враховувати інші прояви. Слід зазначити, що хоча тсХМАРП не згадані безпосередньо в цьому пункті, вони є варіантом у деяких випадках ентезиту (завжди з урахуванням співвідношення користі й ризику, зокрема для іJAK) (EMA, 2023; FDA, 2023).

**У пацієнтів із ПсА із клінічно значущим аксіальним ураженням і недостатньою відповіддю на НПЗП слід розглянути терапію інгібіторами ІЛ-17А, ФНП, ІЛ-17А/Е або JAK (Ib, B).**

Формулювання для аксіального ураження було змінено із «переважного» на «клінічно значуще». Згідно із нещодавно оновленими рекомендаціями ASAS/EULAR, у разі аксіального захворювання застосування зсХМАРП є недоречним (Ramiro et al., 2023). Препаратами вибору є бХМАРП, що націлені на ФНП, ІЛ-17А, ІЛ-17А/Е, а також тсХМАРП, які інгібують JAK. Для іJAK слід враховувати питання безпеки. Важливо зазначити, що рекомендовано обирати між перерахованими групами ліків, а не використовувати їх комбінацію.

Для цієї рекомендації порядок перерахування препаратів має значення, оскільки інгібування ІЛ-17А було зазначене першим через наявність єдиного на даний час дослідження МАХІМІСЕ, в якому вивчали ефективність секукінумабу саме у пацієнтів із ПсА з аксіальним ураженням (Baraliakos et al., 2021). Отже, рівень доказовості для інгібування ІЛ-17А сильніший, ніж для інших препаратів, дані для яких отримані з досліджень аксСпА (Ramiro et al., 2023).

Інші препарати перераховані з інгібуванням ФНП на першому місці через наявність довгострокових даних щодо безпеки, потім ідуть інгібітори ІЛ-17А/Е, які нещодавно отримали ліцензію для аксСпА, та іJAK як варіант з урахуванням питань безпеки. іJAK пропонується у тій самій рекомендації, що й бХМАРП; це підтверджує, що профілі коморбідності хворих на переважно ПсА з аксіальним ураженням або ізольованим аксіальним ураженням при ПсА є більш схожими на осіб з аксСпА. Тому іJAK у пацієнтів з аксіальними ураженнями можуть мати сприятливіший профіль безпеки щодо онкологічних і СС-ризиків порівняно із багатьма хворими на переважно периферичний артрит.

Також обговорено непрямі дані щодо можливої ефективності інгібування ІЛ-23 при аксіальному ПсА. Однак, зважаючи на негативні результати досліджень щодо інгібування ІЛ-12/23 при аксСпА,

препарати ІЛ-23 таким пацієнтам не рекомендовані (Ramiro et al., 2023; Mease et al., 2021).

**При виборі препарату відповідно до механізму дії слід враховувати позасуглобові прояви, пов'язані з ПсА. За клінічно значущого ураження шкіри перевагу слід надавати інгібіторам ІЛ-17А або ІЛ-17А/Ф, ІЛ-23 або ІЛ-12/23, за увеїту – анти-ФНП моноклональним антитілом, за ЗЗК – анти-ФНП моноклональним антитілом або інгібіторам ІЛ-23, ІЛ-12/23 чи ІАК (Іб, В).**

Це нова рекомендація, яка чіткіше, ніж у 2019 р., пояснює, що при виборі препарату слід враховувати не лише фенотип ПсА, але й позасуглобові прояви.

Першою позасуглобовою маніфестацією, на яку звертають увагу при ПсА, є псоріаз шкіри. Хоча у більшості пацієнтів із ПсА відзначається псоріаз шкіри або псоріаз в анамнезі, дані реєстрів вказують, що багато осіб із ПсА мають легкі ураження шкіри (Ogdie et al., 2022). Однак навіть обмежений псоріаз шкіри може бути проблематичним, оскільки клінічно значуще ураження шкіри визначається як обширне (ураження понад 10% поверхні тіла) або вагомим для пацієнта, тобто таке, що негативно впливає на якість життя (наприклад, ураження

обличчя або геніталій) (Gossec et al., 2020). Для таких хворих рекомендовано розглядати препарати, націлені на шляхи ІЛ-17А, ІЛ-17А/Ф або ІЛ-23 (тут порядок ліків вказаний за номером цитокіну, а не за пріоритетом).

Потужні дані, зокрема порівняльних досліджень, стосовно псоріазу шкіри показують, що препарати, націлені на шляхи ІЛ-23 та ІЛ-17, перевершують іФНП та іАК для лікування псоріазу шкіри (Sbidian et al., 2022; Sbidian et al., 2023). Наявні докази обґрунтовують використання ліків із такими механізмами дії переважно у випадках значущого ураження шкіри. Це узгоджується з рекомендаціями щодо псоріазу (Menter et al., 2019).

Увеїт не такий частий при ПсА, як в осіб із аксСпА, із поширеністю близько 5% (Pittam et al., 2020). Однак увеїт може бути тяжким, що впливає на вибір лікування. На сьогодні єдиним механізмом дії з прямими доказами ефективності при увеїті є інгібування ФНП через моноклональні антитіла (як в адалімумабі й інфліксимабі). Тому для пацієнтів з увеїтом слід надавати перевагу анти-ФНП моноклональним антитілам.

ЗЗК зустрічаються у 2-4% пацієнтів із ПсА (Pittam et al., 2020). Арсенал лікування ЗЗК нещодавно розширився, тому рекомендовано використовувати

препарати, затверджені для ЗЗК у разі його поєднання із ПсА. Станом на середину 2023 р., схвалені для лікування ЗЗК препарати включають анти-ФНП моноклональні антитіла (адалімумаб й інфліксимаб), інгібітор ІЛ-12/23 устекинумаб, інгібітор ІЛ-23 рисанкізумаб (для хвороби Крона) і два іАК (один з яких, тофацитиніб, тільки для хвороби Крона) (Danese et al., 2022; Loftus et al., 2023). Інгібітори ІЛ-17 (як А, так і А/Ф) не рекомендовані при активному ЗЗК, оскільки є дані щодо підвищеного ризику загострень (Letarouilly et al., 2022; Emond et al., 2019).

Рішення для пацієнтів із вагомим ураженням шкіри, увеїтом або ЗЗК мають обговорюватися із відповідними фахівцями, якщо це необхідно. В усіх випадках потрібно керуватися поточними авторизаціями препаратів, а також враховувати питання безпеки та коморбідностей. Для визначення порядку вибору ліків рекомендовано спочатку зважати на підтип ПсА, а потім – на позасуглобові прояви (завжди з огляду на безпеку й коморбідності).

**У пацієнтів із неадекватною відповіддю або непереносимістю БХМАРП чи іАК слід розглянути можливість переходу на інший БХМАРП або іАК (Іб, С), включно з однією зміною в межах класу (4, С).**

Ця рекомендація не змінилася (Gossec et al., 2020). Після невдалого застосування одного таргетного засобу логічно перейти на інший препарат даної групи. Наразі немає переконливих даних на підтвердження переваги зміни механізму дії перед зміною в межах того ж механізму. Варто зазначити, що ця рекомендація не обмежує загальну кількість змін для певного пацієнта. Це також не означає, що не можна зробити більше змін у межах одного класу, але практичні результати показують, що не обов'язково змінювати препарат після невдалого використання одного медикаменту із даного класу. Зміни можуть бути здійснені, як належить, між БХМАРП, або між БХМАРП та іАК.

Рекомендованим варіантом лікування є абатацепт (Mease et al., 2017). Однак він продемонстрував помірний ефект, тому має використовуватися лише після невдалої терапії одним або більше інших таргетних препаратів. Ефективність подвійного інгібітора ІЛ-17А/Ф бімекизумабу була подібною у популяціях із/без застосування іФНП, але це ще потребує підтвердження (McInnes et al., 2023; Merola et al., 2023). Комбінування БХМАРП наразі досліджується, і на даний час не може бути рекомендоване.

**У пацієнтів зі стійкою ремісією можна розглянути поступове зниження дози ХМАРП (2b, В).**

Цей пункт не змінився. Однак накопичено більше даних щодо зниження доз, що привело до підвищення рівня рекомендації (Coates et al., 2021; Ruwaard et al., 2023). Важливо зазначити, що «зниження дози» не передбачає повне припинення приймання препарату, оскільки це може призвести до загострень. Зменшення дози є логічним кроком, коли хворий тривалий час почувається добре, як з погляду безпеки, так і економії коштів (пацієнт часто сам знижує дозу).

З іншого боку, відсутні довгострокові дані, і наразі зниження дози є позаліцензійною практикою. Тому в рекомендації вказане обережне формулювання «можна розглянути» (з метою наголошення, що це не є обов'язковим) і, звісно, у контексті спільного ухвалення рішення з пацієнтом (це також стосується інших рішень щодо лікування).

## Висновки

В оновленій настанові щодо лікування ПсА представлені всі наявні на даний час препарати та рекомендований порядок їх застосування з урахуванням фенотипу опорно-рухових і позасуглобових проявів при ПсА.

Оновлення 2023 р. є значним, оскільки більшість рекомендацій було суттєво змінено. Із 2019 р. багато нових ліків стали доступними для лікування ПсА. Вибір препарату для конкретного пацієнта залежить від даних щодо ефективності, клінічного фенотипу, профілю ризику побічних ефектів, переносимості, віддалених наслідків, вартості та доступу до медикаментів. Хоча лабораторні біомаркери для стратифікованого підходу до терапії відсутні, було використано клінічні маркери для розробки клінічних фенотипових переваг для конкретних препаратів. Оновлені рекомендації також спираються на думку експертів щодо наявних даних, щоб запропонувати прагматичний, логічний поетапний підхід до таргетних методів лікування ПсА.

Препарати, розглянуті в настанові, наразі ліцензовані для терапії ПсА. Сьогодні також доступні й інші ліки, які або проходять випробування, або доступні для лікування інших споріднених захворювань, особливо псоріазу шкіри, однак їх розгляд виходить за межі цих рекомендацій. Наприклад, бродалумаб був схвалений лише для застосування при псоріазі, інгібітори ТУК2, такі як деукравацитиніб та брепоцитиніб, також розроблені для терапії псоріазу шкіри та ПсА, ізокібеп є новим міметиком антитіл, слабким інгібітором ІЛ-17, який наразі проходить тестування, також у розробці знаходиться пероральний інгібітор ІЛ-23 (Kerschbaumer et al., 2024).

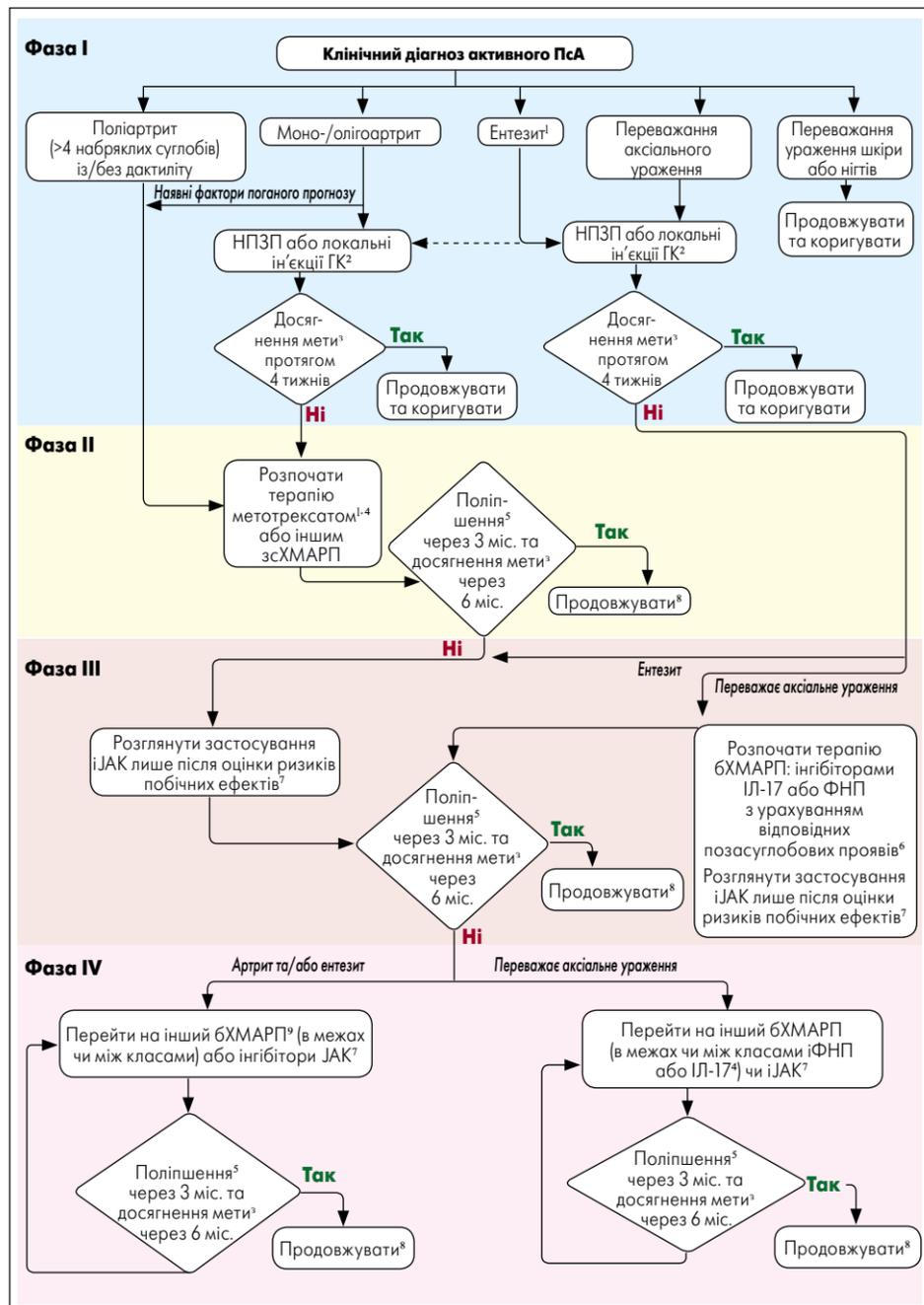
Активно обговорювалося місце іАК у рекомендаціях (McInnes et al., 2021; Nash et al., 2021). Важливо дотримуватися обережності та високих стандартів безпеки при призначенні препаратів із коротким або середньостроковим досвідом застосування, з обмеженими даними щодо тривалого використання, особливо для ПсА. Такий обережний підхід також був наявний у рекомендаціях 2019 р., і подальші розробки щодо безпеки підтвердили його доцільність (EMA, 2023; FDA, 2023). Важливо продовжувати моніторинг препаратів і, за можливості, проводити контрольовані дослідження, оскільки необхідні надійні дані високого рівня.

Вартість лікарських засобів також є важливим аспектом ведення пацієнтів, та зазвичай рекомендовано призначити дешевший, якщо два препарати мають подібну ефективність і безпеку. Зокрема, навіть якщо один механізм дії демонструє дещо кращу ефективність щодо певних проявів, менш дорогий медикамент може мати переваги, якщо його ефективність у цій галузі не набагато нижча.

Біосиміляри доступні для кількох іФНП і привели до значного зниження витрат та широкого використання у багатьох країнах. Незабаром тофацитиніб і апреміласт стануть генеричними, що також зменшить їх вартість і дозволить ширше застосовувати, особливо у країнах із меншими ресурсами. Загалом при призначенні препаратів слід враховувати співвідношення ефективності, безпеки та вартості відповідно до загальних принципів та рекомендацій, які узагальнені в алгоритмі (див. рис.) (Tagannum et al., 2023).

Оновлені рекомендації 2023 р. щодо лікування ПсА будуть корисними як для клініцистів, так і для пацієнтів при обговоренні варіантів лікування. Вони також можуть поліпшити доступ до оптимальної медичної допомоги.

Підготувала Ірина Климась



**Рисунок. Алгоритм рекомендацій EULAR 2023 р. для ведення пацієнтів із ПсА**

Примітки: <sup>1</sup> Деякі дослідження свідчать про те, що ентезит може відповідати на лікування метотрексатом, проте рівень доказовості низький. <sup>2</sup> ГК не рекомендовані для лікування захворювання з переважанням аксіального ураження. <sup>3</sup> Метою лікування є досягнення ремісії або низької активності захворювання (особливо якщо воно тривале) відповідно до рекомендацій щодо лікування із досягненням терапевтичної мети. <sup>4</sup> Надається перевага у разі наявності виразних шкірних проявів патології, однак за супутніх ЗЗК або увеїту рекомендоване використання іФНП моноклональних антитіл або (для ЗЗК) інгібіторів ІЛ-23, або ІЛ-12/23, або іАК. <sup>5</sup> Поліпшення означає зменшення активності захворювання щонайменше на 50%. <sup>6</sup> Артрит/ентезит: інгібітори ФНП, або ІЛ-17, або ІЛ-12/23, або ІЛ-23р19; шкіра: інгібітори ІЛ-17, або ІЛ-23р19, або ІЛ-12/23, або іАК; увеїт: іФНП моноклональних антитіл; ЗЗК: іФНП моноклональних антитіл, або ІЛ-12/23, або ІЛ-23р19, або іАК; розглянути використання інгібіторів ФДЕ4 при легкому захворюванні, якщо БХМАРП та іАК є недоцільними. <sup>7</sup> При застосуванні іАК потрібна обережність у пацієнтів віком ≥65 років, курців у минулому чи теперішніх, з анамнезом атеросклеротичних серцево-судинних захворювань або інших СС-факторів ризику, з іншими чинниками ризику злоякісних новоутворень, а також із відомими факторами ризику венозної тромбоемболії. <sup>8</sup> Розглянути можливість поступового зменшення дози в умовах стійкої ремісії. <sup>9</sup> Включно з абатацептом.

# Етацизин у клінічній практиці: досвід застосування у коморбідних пацієнтів з аритміями

**Коморбідність залишається однією із ключових проблем сучасної медицини, особливо у кардіології. Супутні захворювання в осіб із порушеннями ритму серця, наприклад артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН), обтяжують перебіг основної патології, знижують ефективність і безпеку терапії, підвищують ризик ускладнень. Своєю чергою наявність фібриляції передсердь (ФП) у коморбідних пацієнтів може спричинити погіршення їхнього загального стану, декомпенсацію супутніх хвороб та збільшення ймовірності госпіталізацій і смерті. Антиаритмічна терапія потребує індивідуального підходу та врахування всіх коморбідних патологій. Антиаритмічний препарат (ААП) ІС класу етацизин демонструє ефективність і сприятливий профіль безпеки у ретельно відібраних пацієнтів із мінімальними структурними змінами серця. Завдяки добрій переносимості та можливості комплексного впливу, етацизин є важливим елементом персоналізованої терапії у коморбідних хворих із порушеннями ритму. На прикладі клінічних випадків розглянемо переваги застосування етацизину в пацієнтів з аритміями та різними супутніми захворюваннями.**

## Призначення етацизину при ФП та ІХС



**Мар'ян Васильович Гребенік, д.мед.н., професор, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини Факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України**

Використання антиаритмічних препаратів (ААП) ІС класу в пацієнтів зі стабільною ІХС, або хронічним коронарним синдромом згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019, 2024), було історично обмежене через побоювання щодо їх проаритмічних ефектів (за даними досліджень CAST 1989 р. і CAST-I 1991 р.). Особливо це стосувалося осіб з ішемією міокарда або структурним захворюванням серця. ААП ІС класу залишаються протипоказаними хворим на ІХС групи високого ризику в сучасних гайдлайнах, як-то рекомендації ESC (2020, 2024) щодо менеджменту пацієнтів із ФП, настанова ESC (2022) щодо ведення пацієнтів із шлуночковими аритміями та профілактики раптової серцевої смерті, а також рекомендації Американської колегії кардіологів і Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2023). Проте нові дані свідчать про те, що ці препарати можна обережно застосовувати у належним чином відібраних пацієнтів з ІХС та мінімальними структурними змінами у серці.

Розглянемо успішне застосування ААП ІС класу, зокрема етацизину, в пацієнтів з ІХС на прикладі клінічних випадків.

## Клінічний випадок

**Пацієнт Б. віком 77 років,** перебуває під спостереженням з 2004 р. із приводу АГ, у цей же період зафіксовано безсимптомну рідку суправентрикулярну екстрасистолію (СВЕ).

**Попереднє лікування.** Для контролю артеріального тиску (АТ) тривало приймав β-блокатор (біспролол у дозі 5 мг/добу) та антагоніст кальцевих каналів (лерканідипін по 10 мг/добу, який потім через недостатню ефективність було замінено на лацидипін у дозі 4 мг/добу). Із лютого 2005 р. терапію посилено діуретиком (індапамідом по 2,5 мг/добу). На тлі оптимального медикаментозного контролю АТ (~130/80 мм рт. ст.) з'явилися відчуття періодичної аритмії, яка мала транзиторний перебіг. До терапії було додано триметазидин у пролонгованій формі (35 мг двічі на добу). У січні 2006 р. клінічно зафіксований епізод транзиторної групової екстрасистолії на тлі тривалого емоційного перевантаження, розвинувся кардіалгічний синдром, який не вкладався у симптоматику ангінозного статусу.

**Додаткове обстеження.** Ліпідограма, ехокардіоскопія не виявили суттєвих відхилень. При одночасному проведенні добового моніторингу АТ і електрокардіограми (ДМЕКГ) було встановлено відносний контроль АГ («межова гіпертензія»), зафіксовано до 200 екстрасистол СВЕ та два епізоди безбольової ішемії (один із них співпав із болем голови та підвищенням АТ). Тест на велоергометрі підтвердив наявність прихованої коронарної недостатності (I функціонального класу [ФК]; 150 Вт).

**Корекція терапії.** Із 2014 р. у пацієнта реєструються пароксизми ФП (ПФП), які успішно

дається контролювати застосуванням 50-100 мг етацизину. Чоловік постійно приймає лише β-блокатор (небіволол у дозі 5 мг/добу) та призначені раніше антигіпертензивні препарати, етацизин – на вимогу, за принципом «таблетка в кишені». З 2017 р. через почастішання ПФП і оцінку за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 2 бали до лікування додано ривароксабан у дозі 20 мг, а для стабілізації ритму пацієнт перейшов на постійне використання етацизину по 50 мг двічі на добу.

Впродовж наступних років частота ПФП знизилася, навіть під час COVID-19 не було суттєвого загострення аритмічного синдрому. У 2023-2024 рр. під час неодноразових амбулаторних візитів та проведення динамічного ДМЕКГ ПФП не зафіксовано. Таким чином, пацієнт стабільно отримувач етацизин протягом останніх дев'яти років без будь-яких побічних ефектів.

**Висновок.** Слід відзначити високу прихильність хворого до терапії, а також педантичність та акуратне ведення щоденників стану здоров'я, проведених досліджень і лікувальних режимів. Динаміка ліпідограми, даних ехокардіоскопії залишалася оптимальною: рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – у межах 2,25-1,32-1,62-1,54 ммоль/л, площа лівого передсердя і фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) – 17-19-18-19 см<sup>2</sup> та 65-65-65-63% у 2016-2019-2023-2025 р. відповідно.

## Клінічний випадок

**Пацієнт П. віком 78 років,** має верифіковану ІХС (2016 р. переніс коронарне втручання з імплантацією чотирьох непокритих стентів), тривалий анамнез АГ, метаболічні порушення у вигляді ожиріння І ст. (індекс маси тіла [ІМТ] – 32 кг/м<sup>2</sup>) та дисліпемії. Упродовж тривалого періоду спостереження домінуючою скаргою, яка суттєво впливала на якість життя, була екстрасистолія.

**Анамнез.** Вперше порушення ритму були зареєстровані у 1982 р. на тлі постдіфтерійного міокардиту, які виявилися рефрактерними до аміодарону. Однак суттєве погіршення самопочуття, а саме почастішання екстрасистолії, які потребували втручання, зафіксовані у 1996 р. після надмірного емоційного стресу і появи АГ.

**Терапія.** Лікування із застосуванням β-блокаторів та інших антигіпертензивних засобів дозволило стабілізувати АТ, однак було недостатнім щодо контролю порушення ритму. Тоді вперше пацієнтові було призначено етацизин, який виявився досить ефективним. Проведене ДМЕКГ (27.05.1996) – фонове та після використання одноразової дози етацизину 50 мг – підтвердило повне усунення екстрасистолії на період до 6 год (рис. 1). Із того часу чоловік тривало приймав етацизин по 100-150 мг/добу. Спроби перерв у використанні препарату супроводжувалися відновленням частоті екстрасистолії, яка при ДМЕКГ могла сягати 12,5% за 24 год.

**Подальше спостереження.** Особливістю порушення ритму була схильність до алоритмії, окремі ектопічні комплекси мали різну направленість, періодично були різнофокусні, а іноді – спарені; загалом домінувала шлуночкова екстрасистолія (ШЕ) порівняно із надшлуночковою. Згідно з даними чисельних досліджень добового ритму, фіксувалися екстрасистолії класу 3-4 за класифікацією Lowp, при цьому середньодобова частота серцевих скорочень (ЧСС) становила ~60 уд./хв. Щойно пацієнт продовжував систематично приймати етацизин, добова частота екстрасистол становила менш ніж 1%.

Прогресування ІХС, проведене стентування, зменшення ішемічних епізодів загалом не впливали на перебіг екстрасистолії за умови лікування етацизином (при спробі відміни, у зв'язку із клінічною симптоматикою ІХС, добова кількість екстрасистол збільшувалася до 24%). На тлі стабільного перебігу ІХС, медикаментозно контрольованої АГ та задовільних показників ехокардіоскопії (гіпертрофія стінок – до 1,25 см, ФВ ЛШ – 51%) супутня терапія етацизином не супроводжувалася жодними побічними ефектами. Неодноразові спроби обмежити застосування етацизину через ІХС викликали супротив пацієнта («з етацизином мені спокійніше»).

Із 2023 р. у пацієнта реєструвалися ПФП, які ефективно контролювалися додатковою дозою етацизину. Зважаючи на прогресування аритмічного синдрому у вигляді ФП, деяке зниження ФВ ЛШ у динаміці, появу частотозалежної транзиторної блокади правої ніжки пучка Гіса, чоловікові було настійно рекомендовано відмовитися від подальшого використання етацизину. Однак у 2024 р. він двічі був госпіталізований із приводу ПФП. В обох випадках пацієнт самостійно вдома приймав етацизин за принципом «таблетка в кишені». Під час госпіталізації в обох випадках відбулася конверсія ритму в синусний без додаткового втручання. Слід зазначити, що перед відновленням ритму на ЕКГ було зафіксовано тахіаритмію із широкими комплексами QRS. Тому чоловікові було ще раз наголошено про ймовірну небезпеку вживання етацизину і протипоказання щодо його наступного застосування, зважаючи на зміни у клінічному статусі.

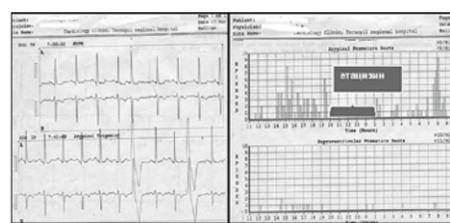
**Висновок.** Загалом тривале, практично 30-річне використання етацизину було ефективним і безпечним, попри зміни перебігу коморбідної патології.

Як відомо, поступове прогресування ІХС і зниження ФВ ЛШ створюють передумови для перегляду антиаритмічної терапії. Водночас залишається багато дискусійних питань щодо оптимальної тактики, зокрема при лікуванні ФП у пацієнтів із різними проявами ІХС.

## Підсумки

На підставі наведених клінічних випадків, наявних настанов та доказової бази можна дійти висновків, що ААП ІС класу, зокрема етацизин, доцільно застосовувати у пацієнтів із порушеннями ритму та мінімальними органічними змінами серця при ІХС:

1. За умов стабільного стану та наявності не-обструктивної форми ІХС (стеноз коронарних артерій – менш ніж 50-70%).
2. У разі відсутності проявів ішемії міокарда після оптимального стентування коронарних артерій.
3. За мінімального структурного захворювання серця, СН I-II ФК відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) та помірно зниженої ФВ ЛШ >40%.



**Рис. 1.** Вплив етацизину на ритм у пацієнта П. (фрагмент ДМЕКГ від 27.05.1996)

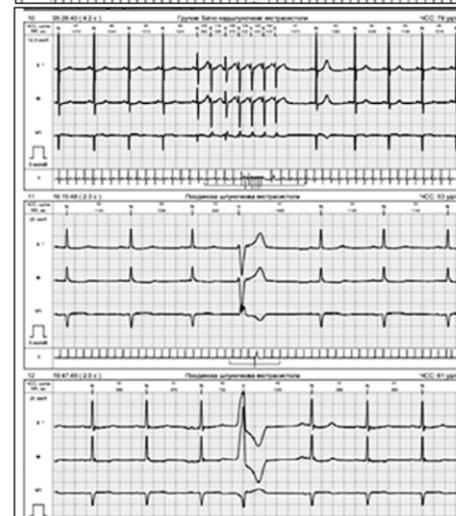
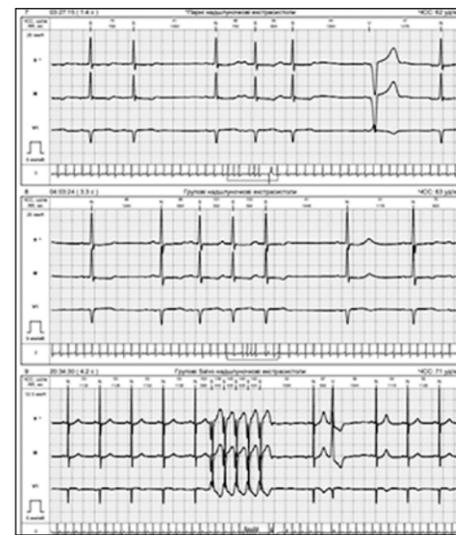
Твердження щодо доцільності використання ААП ІС класу в пацієнтів з ІХС мало б ґрунтуватися на даних багаточисельних рандомізованих контрольованих випробувань, яких наразі, на жаль, немає.

## Етацизин у комплексній терапії пацієнтів із порушеннями ритму серця та тривожно-депресивними розладами



**Ольга Володимирівна Срібна, к.мед.н., старша наукова співробітниця відділу клінічної аритмології та електрофізіології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ)**

Питання корекції порушень ритму – одне із найскладніших у сучасній кардіології, зважаючи на етіологію, патофізіологічні аспекти перебігу й поліморбідність осіб з аритміями. Особлива категорія – це пацієнти із тривожно-депресивними розладами.



**Рис. 2.** Дані ДМЕКГ пацієнтки

За даними N. Mavrides та С.В. Nemeroff (2015), від 17 до 47% хворих на серцево-судинні патології мають клінічно діагностовані симптоми депресії. До того ж, зважаючи на реалії військового часу в Україні, пул пацієнтів із різними порушеннями ритму серця та діагностованими тривожно-депресивними розладами значно збільшився. Менеджмент таких хворих передбачає призначення як ААП, так і антидепресантів, що в загальноклінічній практиці зумовлює підвищений інтерес до оцінки ефективності/безпеки їх сумісного застосування.

Дані рандомізованих контрольованих клінічних досліджень свідчать про те, що антидепресанти, особливо селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), є абсолютно безпечними та ефективними у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями, які застосовують найчастіше. Однак у клінічній практиці часто виникають перестороги, зокрема, за необхідності сумісного використання антидепресантів та ААП.

Розглянемо клінічний випадок пацієнтки у контексті можливості й доцільності призначення ААП та СІЗЗС.

### Клінічний випадок

**Пацієнтка віком 65 років**, скаржиться на відчуття «перебоїв» у роботі серця, серцебиття протягом 2-3 місяців, котрі найчастіше турбують після обіду й посилюються надвечір та вночі; зростання їх інтенсивності часто пов'язує із прийманням їжі. Протягом останніх 3-4 тижнів відзначає суттєве погіршення загального стану, що зумовлено появою больового синдрому, який супроводжує серцебиття та «перебоїв» в роботі серця.

**Анамнез та попереднє лікування.** АГ протягом 5-7 років, постійно приймає біспролол (5 мг/добу), периндоприл (4 мг/добу), кардіомагніл (75 мг/добу). За опитувальником про стан здоров'я (PHQ-9), шкалою оцінювання депресії, має депресивний синдром з оцінкою 21 бал, за опитувальником із генералізованої тривоги (GAD-7) – 15 балів, приймає есциталопрам у дозі 10 мг/добу протягом останніх трьох місяців.

Звернулася до сімейного лікаря за місцем проживання. Зареєстровано ЕКГ: ритм синусовий, неправильний (одиночна екстрасистола СВЕ), ЧСС – 62-68/хв, PQ – 140 мс, QRS – 100 мс, QT – 380 мс.

За рекомендацією лікаря проведено корекцію медикаментозної терапії. Рекомендовано збільшити дозу біспрололу – по 5 мг двічі на добу, до лікування – Панангін по 1 таб. двічі на добу, Триметазидин – 80 мг/добу. Протягом 5-7 наступних днів пацієнтка відзначала погіршення загального стану: появу та прогресування загальної слабкості, посилення відчуття поштовхів у ділянці серця, котрі супроводжувалися онімінням нижніх та верхніх кінцівок (парестезіями), прогресуванням загальної слабкості, підвищеної втомлюваності та зниженням загальної працездатності. Звернулася по медичну допомогу в експертний центр ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

**Обстеження.** При проведенні ДМЕКГ: ЧСС середня – 54/хв., максимальна – 72/хв., мінімальна – 46/хв., зареєстрована часта СВЕ – 979/добу, переважно у вечірній та нічний час, періодично парна – 2 епізоди/добу, групова – 17 епізодів/добу, 2 епізоди групової СВЕ з аберацією проведення за типом двопучкової блокади, періодично алоритмія за типом бі-/тригемінії; реєструвалася поліморфна ШЕ – 260 епізодів/добу, одиночна, інтерпольована – 252 епізоди, періодично парна (2 епізоди) (рис. 2). Згідно з аналізом варіабельності серцевого ритму (показники SDNN, SDANN, RMSDD, рNN50), відзначено дисбаланс вегетативної регуляції у вигляді підвищення парасимпатичного та симпатичного тону (табл. 1, рис. 3).

За даними ЕхоКГ: товщина МШП – 1,2 см, товщина стінки ЛШ – 1,1 см, концентричне ремоделювання ЛШ, ФВ ЛШ – 60%, порушення діастолічної функції ЛШ (Е/А – 0,8).

Пацієнтці проведено пробу із дозованим фізичним навантаженням з метою диференційної діагностики ІХС: виконала два ступені навантаження відповідно до протоколу Bruce (7.1 MET протягом 1 хв), загальний час – 4 хв. Субмаксимальна ЧСС – 141/хв,

Таблиця 1. Параметри варіабельності серцевого ритму

Час	NN	SDNN	SDNNi	SDANN	RMSDD	PNN50, %	T1, %	VLF	LF	HF	LFn	HFn	LF/HF
	мс					мс <sup>2</sup>			%				
Весь період	1147,6	268,5	116,2	241,4	145,0	55,1	5,8	2187,7	3050,9	10224,3	30,9	69,1	0,6
Активний період	1107,0	254,2	141,8	171,8	186,1	69,6	5,7	2255,3	3785,3	14414,5	22,4	77,6	0,4
Пасивний період	1452,2	126,8	65,1	92,7	62,7	26,3	17,3	2032,5	1582,2	1844,0	47,9	52,1	1,0
Циркадний індекс	0,8	2,0	2,2	1,9	3,0	2,7	0,3	1,1	2,4	7,8	0,5	1,5	0,4

Примітки: NN – інтервал між двома послідовними серцевими скороченнями; SDNN – стандартне відхилення NN-інтервалів; SDNNi – середнє значення стандартних відхилень RR-інтервалів, обчислених за 5-хв проміжками протягом усього запису; SDANN – стандартне відхилення середніх значень SDNN із 5 (10)-хв сегментів для середньої тривалості, багатогодинних або 24-годинних записів; RMSDD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN-інтервалів; PNN50 – частка NN50 загальної кількості послідовних пар NN-інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс, отриманої за весь період запису; VLF – дуже низькочастотний компонент; LF – низькочастотний компонент; HF – високочастотний компонент; LFn – низькочастотний компонент у нормалізованих одиницях; HFn – високочастотний компонент у нормалізованих одиницях; LF/HF – співвідношення LF до HF.

АТ максимальний – 180/100 мм рт. ст., реакція АТ – гіпертонічна. Подвійний добуток – 241. Діагностично значущих змін сегмента ST не було. На початку навантаження та на 3-5-й хв реституції – ШЕ із частотою до 2-3/хв, на висоті навантаження порушень ритму та провідності не зафіксовано. Проба за ІХС негативна, толерантність до фізичного навантаження – в нормі, реституція за АТ, ЧСС – у межах норми.

На підставі даних клінічного обстеження препаратом вибору для пацієнтки як найбільш клінічно обгрунтованого ААП став етацизин, оскільки:

- порушення ритму у вигляді ШЕ реєструються переважно вночі;
- ШЕ пригнічується на тлі проби із дозованим фізичним навантаженням;
- у пацієнтки не діагностовано органічного ураження серця.

Окрім того, було враховано особливості механізму дії етацизину. Так, препарат не впливає на рівень АТ, інтервал QT, ЧСС, знижує ваготонічний вплив на серце за рахунок холінблокади, стабілізує загалом показники вегетативної іннервації серця, оскільки є похідним фенотіазину.

**Корекція лікування.** Призначено етацизин по 50 мг двічі на добу, дозу біспрололу зменшено до 2,5 мг/добу. Супутня терапія: периндоприл (5 мг/добу), триметазидин (80 мг/добу), есциталопрам (10 мг/добу).

На особливу увагу в клінічному аспекті заслуговує факт сумісного застосування ААП ІС класу етацизину та СІЗЗС есциталопраму

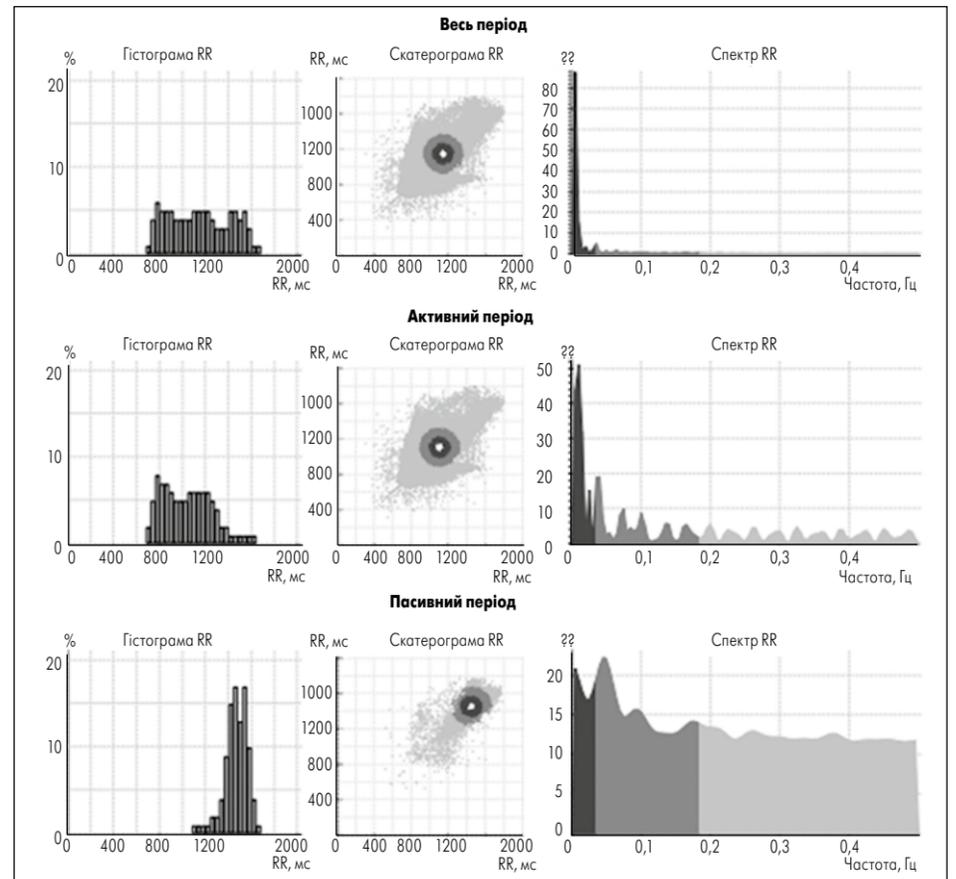


Рис. 3. Аналіз варіабельності серцевого ритму пацієнтки

Таблиця 2. Параметри обробки ЕКГ					
Аналіз ритму	Сегмент ST: канали: I; 2; 3		Аналіз QT (чоловіки/жінки)		
Брадикардія (при ЧСС < 50)	50 уд./хв	J+ (ST)	64 мс	QTc мінімальний	0,320/0,340
Тахікардія (при ЧСС > 120)	120 уд./хв	J+ [A: B]	16 мс	QTc максимальний	0,430/0,450
Пауза (при RR > 1600)	1600 мс	Елевація	100; 100; 100 мкВ		
Критерій R на T	400 мс	Депресія	100; 100; 100 мкВ	<b>Аналіз PQ</b>	
Інтервал зчеплення	650 мс	Поріг нахилу	1; 1; 1 мкВ/с	PQ мінімальний	120 мс
Ширина QRS (V >)	120 мс	ЕКГ 6/12 відведень	Канал 1	PQ максимальний	200 мс

Таблиця 3. Параметри серцевого ритму			
Показники	Весь період	День	Ніч (23:00-07:00)
Час аналізу, хв	1440	960	480
QRS комплексів	86363	58600	27763
ЧСС мінімальна, уд./хв	44 (08:22)	44 (08:22)	46 (01:31)
ЧСС середня, уд./хв	60	61	58
ЧСС максимальна, уд./хв	94 (22:14)	94 (22:14)	77 (01:38)
Циркадний індекс	1,04		
Брадикардія, хв	205	95	110
Тахікардія, хв	-	-	-
Інтервал PQ, мс	171		

Таблиця 4. Шлуночкова екстрасистолія			
Показники	Весь період	День	Ніч (23:00-07:00)
Загальна к-ть	3	2	1
Відносна к-ть	(0,00%)	67%	33%
Ізольовані	3	2	1
R на T	-	-	-
Пари і триплети	-	-	-
Бігемінії	-	-	-
Тригемінії	-	-	-
Серії	-	-	-

Таблиця 5. Сегмент ST			
Показники	II (Канал 1)	III (Канал 2)	aVF (Канал 3)
Елевація, трив., хв	955	321	755
максимальна, мкВ	171 (22:03)	135 (22:03)	155 (22:08)
Депресія, трив., хв	-	-	-
максимальна, мкВ	-	-	-

Таблиця 6. Надшлуночкова екстрасистолія			
Показники	II (Канал 1)	III (Канал 2)	aVF (Канал 3)
Загальна к-ть	33	21	12
Відносна к-ть	(0,04%)	64%	36%
Ізольовані	33	21	12
Парні	-	-	-
Серії	-	-	-
Паузи	-	-	-

з огляду на можливу дію останнього на зміну (подовження) інтервалу QT і потенціювання шлуночкових тахікардій. Першу дозу етацизину 50 мг пацієнтка прийняла за умови реєстрації ЕКГ через 2 год після приймання препарату (період напіввиведення етацизину – 2,5 год), без негативної динаміки ЕКГ (оцінка тривалості інтервалу PQ, зубця P, комплексу QRS). Комбінація етацизину та β-блокатора біспрололу є прийнятною, на відміну від нерекордованого застосування іншого препарату ІС класу пропafenону сумісно із β-блокаторами.

**Подальше спостереження.** Наступний клінічний огляд було проведено через три дні. Реєстрація ЕКГ – без негативної динаміки (оцінка PQ, QRS, QT). Застосування ААП слід припинити при підвищенні частоти ектопічних шлуночкових комплексів, появі блокад, потенціюванні, брадикардії, розширенні комплексу QRS більш ніж на 25% та зменшенні його амплітуди, а також збільшенні тривалості зубця P понад 0,12 с. Пацієнтці рекомендовано продовжити призначену медикаментозну терапію.

Через три тижні жінка відзначила суттєве поліпшення загального стану: відсутність відчуття серцебиття, «перебоїв» у роботі серця, підвищення толерантності до фізичних навантажень і зниження інтенсивності задишки. При проведенні анкетування виявлено зменшення проявів депресії та підвищення якості життя (PHQ-9-14 балів, GAD-7 – 12 балів).

Оцінка ефективності лікування ААП у пацієнтів із порушеннями ритму: зменшення загальної кількості екстрасистол на 50-75%, парних та ранніх ШЕ на 90%, відсутність епізодів ШТ, при поліморфній ШТ – зменшення кількості морфологічних типів ШЕ до 1-2.

За даними ДМЕКГ, через три тижні спостереження у пацієнтки зареєстровано рідку СВЕ – 33 епізоди/добу та одиночну ШЕ (табл. 2-6).

**Висновок.** Рекомендовано продовжити фармакотерапію у повному обсязі тривало за умови динамічного моніторингу даних ЕКГ, загального стану та показників якості життя.

Підготувала Людмила Суржко

①

②

# Аспекти модифікації способу життя у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

У 2025 р. провідними фахівцями галузі охорони здоров'я було розроблено серію клінічних пам'яток, що містять корисну інформацію на основі рекомендацій та документів міжнародних наукових спільнот. Ці матеріали покликані забезпечити швидкий і простий доступ до важливих даних для лікарів первинної медичної допомоги та сприяти поліпшенню життя пацієнтів. Пропонуємо до вашої уваги клінічну пам'ятку від К. Fernando, яка містить цікаві оновлення та рекомендації щодо аспектів модифікації способу життя в осіб з артеріальною гіпертензією (АГ).

Корекція способу життя	Рекомендації	Приблизний вплив на САТ (мм рт. ст.)	Приблизний вплив на ДАТ (мм рт. ст.)
Споживання алкоголю	Доцільно обмежувати споживання алкоголю до 14 од. на тиждень для жінок і чоловіків	-4,0	-2,5
Кофеїн, чай та енергетичні напої	Споживання кави не пов'язане із підвищеним ризиком АГ у загальній популяції; підвищене споживання кави може асоціюватися із нижчим ризиком АГ Зв'язок між вживанням чаю та ССЗ до кінця не зрозумілий; за даними механістичних досліджень, спостерігалася передбачувана користь щодо зниження АТ Енергетичні напої, що містять високу концентрацію таурину та кофеїну, підвищують АТ і можуть призвести до розвитку СС-ускладнень у молодих осіб	Неясний	
DASH-дієта для контролю АТ	Харчування на основі DASH-дієти багате на фрукти, овочі та знежирені молочні продукти, зі зниженим вмістом солі та насичених/трансжирів	-11,0	-5,5
Підтримання нормальної ваги	Втрата ваги на 5 кг у дорослих, які мають надмірну масу тіла або ожиріння	-4,4 (за втрати ваги на 5 кг)	-3,6 (за втрати ваги на 5 кг)
Фізична активність	Аеробні вправи можуть бути запропоновані замість силових тренувань як метод лікувальної фізкультури першої лінії для зниження АТ Дорослі мають прагнути: <ul style="list-style-type: none"> <li>робити зміцнювальні вправи, які задіюють усі основні групи м'язів (ніг, стегон, спини, живота, грудей, плечей та рук), <math>\geq 2</math> дні на тиждень</li> <li>займатися активністю помірної інтенсивності <math>\geq 150</math> хв/тижд. або високої інтенсивності 75 хв/тижд.</li> <li>рівномірно розподіляти фізичні вправи на 4-5 днів упродовж тижня (або на 7 днів)</li> <li>скорочувати час, проведений у положенні сидячи або лежачи, та переривати тривалі періоди бездіяльності</li> </ul>	-7,5 Ефект зниження АТ на тлі фізичних вправ серед пацієнтів з АГ є подібним до впливу поширених антигіпертензивних препаратів	-4,5
Споживання калію	Оптимальне споживання калію з їжею може знизити АТ і бути пов'язане зі зменшенням імовірності ССЗ Вживайте більше продуктів із великим вмістом калію (як-то томатний сік, банани, картопля, шпинат, лосось, яйця) до 3,5-5 г на день Для осіб із підвищеним ризиком гіперкаліємії ця рекомендація має бути індивідуалізованою: у пацієнтів із прогресувальною ХХН*, ХСН, ЦД та резистентною АГ * Рекомендації щодо ХХН містять обмеження стосовно споживання калію з їжею до $< 2,4$ г/добу за прогресувальною ХХН	-3,5	-2,0
Споживання солі	Зменшення споживання солі на 2,5 г/добу пов'язане зі зниженням частоти ССЗ приблизно на 20% Дорослі мають споживати $< 6$ г солі, що еквівалентно 2,4 г натрію на день (1 ч.л. $\sim 5$ г солі) Замінники солі містять калій замість натрію, тому можуть підходити не всім Розчинні, дисперговані та шипучі анальгетики мають високий вміст натрію; підтверджено зв'язок між їх використанням та підвищеним ризиком ССЗ; приймання 8 розчинних таблеток парацетамолу перевищує рекомендовану дозу натрію (6 г) на день Слід уникати застосування розчинних препаратів, якщо відсутні справжні труднощі з ковтанням	-5,4	-2,8
Відмова від куріння (та електронних сигарет)	Відмова від куріння є одним із найефективніших заходів для запобігання розвитку серйозних ССЗ Вплив електронних сигарет на АТ незрозумілий, а дані обмежені; але все більше доказів свідчать про те, що електронні сигарети можуть підвищувати АТ	-5,0	-3,1

Примітки: АТ – артеріальний тиск; САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ХХН – хронічна хвороба нирок; ХСН – хронічна серцева недостатність; ЦД – цукровий діабет.

- У настанові Європейського товариства кардіологів (ESC, 2024) щодо ведення пацієнтів з АГ надано практичну інформацію та рекомендації щодо зміни способу життя для контролю підвищеного АТ та АГ.
- Ефект від запровадження підходів до модифікації способу життя зазвичай індивідуальний, а поєднання двох (або більше) стратегій є синергічним.
- Для порівняння, середнє зниження САТ на тлі застосування одного антигіпертензивного засобу становить 12,5-15,5 мм рт. ст., і приблизно дві третини осіб з АГ не досягають контролю на одному препараті й потребують двох або більше із різних класів антигіпертензивних ліків.
- Blood Pressure UK – благодійна організація у Великій Британії, яка займається зниженням високого АТ і Британське та Ірландське товариство із гіпертонії (BHHS) надають інформацію для підтримання пацієнтів з АГ та лікарів, включно із порадами для моніторингу АТ вдома.
- Нещодавно E. Shantsila та C. Clark (2024) опублікували корисну статтю, присвячену вимірюванню АТ у межах первинної медичної допомоги.
- Корисні ресурси для пацієнтів:
  - Національна служба охорони здоров'я Великої Британії (NHS, 2022): надання підтримки при зловживанні алкоголем;
  - NHS (2024): профілактика АГ;
  - Національний інститут серця, легень та крові США (NHLBI, 2025): план харчування за DASH-дієтою;
  - NHS (2023): підтримання нормальної ваги;
  - NHS (2024): фізичні вправи;
  - Blood Pressure UK (2025): калій та ваш АТ;
  - Blood Pressure UK (2025): сіль та ваш АТ.

# Оновлені рекомендації щодо діагностики та лікування ревматоїдного артриту

**Робоча група Французького товариства ревматології (FSR) у 2024 році оновила настанову щодо ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА). Рекомендації базуються на версії документа від Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR) за 2023 р., систематичних оглядах літератури й додаткових тем щодо ризику розвитку РА (пре-РА) та інтерстиційного захворювання легень (ІЗЛ), пов'язаного з РА (РА-ІЗЛ). Рекомендації насамперед призначені для ревматологів, але також можуть бути корисними для лікарів будь-якого фаху, працівників, які надають допомогу хворим на РА, а також для самих пацієнтів. Положення настанови викладені у статті V. Fautrel et al. «2024 update of the recommendations of the French Society of Rheumatology for the diagnosis and management of patients with rheumatoid arthritis», опублікованій у журналі Joint Bone Spine (2024; 91 (6): 105790). Представляємо до вашої уваги адаптований переклад рекомендацій.**

Оновлення настанови FSR (2024) є вже третьою редакцією рекомендацій щодо діагностики та лікування пацієнтів із РА після попередніх версій (Gaujoux-Viala et al., 2014; Daien et al., 2019). Оновлення документа через шість років після останньої публікації зумовлене пандемією COVID-19, а також виходу попереджень Управління із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) щодо безпеки деяких таргетних хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (ХМАРП). Як і в 2018 р., оновлення 2024 р. ґрунтується на рекомендаціях EULAR 2016 та 2023 рр. щодо діагностики й терапії РА, а також на настанові 2016 р. стосовно ведення хворих на ранній артрит (Combe et al., 2017; Smolen et al., 2023).

Рекомендації FSR (2024) охоплюють усі аспекти менеджменту осіб із РА, зокрема діагностику, лікування, моніторинг, ремісію та контроль коморбідностей. Також до настанови було додано дві нові теми: ведення пацієнтів із пре-РА (тобто із ризиком розвитку хвороби через сімейний анамнез РА або наявність асоційованих із РА автоантитіл) та ведення хворих на РА-ІЗЛ, включно зі скринінгом і терапевтичними підходами.

Зокрема, було сформульовано чотири загальні принципи та 19 рекомендацій. Загальні принципи наголошують на важливості спільного ухвалення рішень між лікарем-ревматологом і пацієнтом, а також на необхідності комплексного підходу до ведення осіб із РА або високим ризиком його розвитку, що включає як медикаментозні, так і немедикаментозні методи.

Що стосується діагностики, у рекомендаціях підкреслено важливість клінічної наявності артриту, а за його відсутності – оцінки факторів ризику прогресування до РА. У сфері лікування враховано нові дані щодо серцево-судинного (СС) та неопластичного ризику, пов'язаного із застосуванням інгібіторів янус-кінази (iJAK).

Щодо РА-ІЗЛ, у настанові акцентовано увагу на необхідності клінічного скринінгу та проведення високороздільної комп'ютерної томографії (ВР-КТ) за наявності легневих симптомів. Менеджмент хворих на РА-ІЗЛ потребує співпраці між ревматологами та пульмонологіями. Лікувальна стратегія передбачає контроль активності захворювання за допомогою метотрексату (МТХ) або біологічної терапії (переважно абатацептом чи ритуксимабом). Призначення антифібротичної терапії слід обговорювати із пульмонологом, який має досвід ведення пацієнтів із РА-ІЗЛ.

## Загальні принципи

### Загальний принцип А

Ведення осіб із РА або з клінічної підозри на РА потребує співпраці між пацієнтом і ревматологом у межах спільного ухвалення медичних рішень, що базується на інформуванні та навчанні хворого

Цей принцип підкреслює роль парадигми спільного ухвалення рішень у формуванні терапевтичного альянсу між пацієнтом (або його опікунами) та медичною командою для надання оптимальної допомоги (Beauvais, 2015; Zangi et al., 2015). Основні елементи

даного принципу: консультація спеціаліста, під час якої пояснюється діагноз; інформування та навчання пацієнта щодо захворювання, його наслідків, викликів і можливих варіантів лікування; формування терапевтичного плану. Цей процес має повторюватися при зміні схеми лікування. Інформаційні та освітні ініціативи можуть бути посилені шляхом залучення хворих та їх представників до асоціацій пацієнтів із РА (Zangi et al., 2015).

У настанові FSR (2024) до даного загального принципу включено також категорію пацієнтів із пре-РА. Для таких хворих особливо важливими аспектами менеджменту є інформування про симптоми, що потребують термінової консультації фахівця, а також навчання стосовно модифікованих факторів ризику (Daien et al., 2017).

### Загальний принцип В

Ревматолог є фахівцем, який має займатися веденням осіб із РА або клінічною підозрою на РА. Водночас лікар загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ) відіграє важливу роль у виявленні захворювання та контролі за станом пацієнта у співпраці з ревматологом

Метою даного принципу є чітке визначення двох основних медичних фахівців, які беруть участь у веденні хворих на РА, із розподілом їхніх обов'язків. Лікар-ревматолог відіграє ключову роль у швидкому підтвердженні діагнозу та виборі й призначенні лікування у найоптимальніші строки (Hua et al., 2017). Основним завданням лікаря ЗПСМ є виявлення перших клінічних ознак, що свідчать про запальне ураження суглобів. Він також може брати участь у подальшому призначенні окремих препаратів, особливо симптоматичних, а також контролі

коморбідностей (Daien et al., 2019; Combe et al., 2017).

Співпраця між лікарями-ревматологами та лікарями ЗПСМ спрямована на створення ефективного маршруту пацієнта із РА, що дозволяє забезпечити персоналізовану та координовану медичну допомогу.

### Загальний принцип С

Кожен хворий на РА або із клінічною підозрою на РА має отримувати комплексне, пацієнт-орієнтоване медикаментозне та немедикаментозне лікування

Зміст даного принципу був уточнений і підсиленний шляхом акцентування двох ключових аспектів, як-то необхідність комплексного ведення пацієнта та чітке визначення медикаментозних і немедикаментозних підходів у терапевтичному арсеналі. До нефармакологічних методів належать: фізіо-, ерготерапія (відновлювальна стратегія для щоденної активності), реабілітація, подологія, технічні допоміжні засоби, ортези, хірургічне лікування, психологічна підтримка тощо (Combe et al., 2017; Daien et al., 2017).

### Загальний принцип D

Для оптимізації загального ведення пацієнтів із РА лікар-ревматолог має враховувати витрати, пов'язані з патологією та її наслідками

Цей принцип був переформульований, але основний зміст залишився незмінним. Оскільки бюджет охорони здоров'я є обмеженим ресурсом, усі фінансові наслідки захворювання (консультації, госпіталізації, додаткові обстеження, лікування, тимчасова непрацездатність)

мають однаковий рівень значущості (Fautrel et al., 2011; ter Wee et al., 2012).

Рациональне та оптимальне ведення пацієнтів є ключовим для покращення функціонування системи охорони здоров'я. Рішення щодо лікування мають базуватися не лише на ефективності та переносимості призначених препаратів, але й на їх вартості, а також потенційних витратах, яких можна уникнути, досягнувши ремісії захворювання (Vanier et al., 2017; Smolen et al., 2021). Із цієї точки зору важливо сприяти широкому застосуванню біосимілярів, еквівалентність яких за ефективністю та безпекою є доведеною. Крім того, після досягнення ремісії доцільно поступово знижувати дозування призначених лікарських засобів, що може бути частиною стратегії оптимізації витрат (Smolen et al., 2021; Rabhi, 2014).

## Рекомендації

**Діагноз РА потребує наявності принаймні одного клінічно значущого ураження суглобом артритом та має бути підтверджений ревматологом якомога раніше. У разі підозри на РА без клінічних проявів артриту необхідно оцінити ризик його прогресування на основі клінічних, імунологічних та візуалізаційних критеріїв (рівень доказовості Ів, ступінь рекомендації В).**

При розробці настанови FSR (2024) порівняно із попередніми рекомендаціями робоча група інтегрувала поняття осіб із пре-РА. Для уточнення диференціації між пацієнтами, які відповідають класифікаційним критеріям Американського коледжу ревматології (ACR) / EULAR (2010) для діагностики РА, осіб із ризиком персистувального артриту та осіб без клінічних проявів артриту було додано: діагностичний алгоритм (рис. 1), мінімальний перелік обстежень при підозрі на РА (табл. 1) та перелік критеріїв оцінки ризику розвитку РА у пацієнтів із підозрою на артралгію (табл. 2).

У настанові FSR (2024) фактори ризику персистувального артриту були запозичені з оновлених у 2016 р. рекомендацій EULAR щодо нещодавнього артриту (Combe et al., 2017). Робоча група прагнула підкреслити важливість клінічного артриту, який не може бути замінений субклінічним артритом, виявленим за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) або магнітно-резонансної томографії (МРТ), у діагностичному алгоритмі. Дані досліджень показали, що такий підхід може призводити до надмірної діагностики РА і, відповідно, до надмірного лікування пацієнтів, у яких РА зрештою не розвивається. Зокрема, протягом 3-річного спостереження за особами із позитивним результатом аналізу на антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) та субклінічним синовітом у 44-68% випадків за відсутності лікування артрит не розвинувся (Rogier et al., 2021).

Більшість членів робочої групи погодилися, що диференціальна діагностика має проводитися насамперед ревматологом, оскільки деякі діагнози потребують клінічного досвіду. Водночас цей процес не виключає ролі лікаря загальної практики. Також рекомендовано проводити рутинне візуалізаційне дослідження органів грудної порожнини (ОГП) (див. табл. 1). Це дослідження було включене до мінімального переліку обстежень, оскільки воно допомагає виключити деякі диференційні діагнози, такі як саркоїдоз, лімфома або туберкульоз. З огляду на низьку чутливість рентгенографії органів грудної клітки для даних патологій, було зазначено можливість застосування низькодозової КТ ОГП замість рентгенографії, залежно від доступності методу та клінічного контексту.

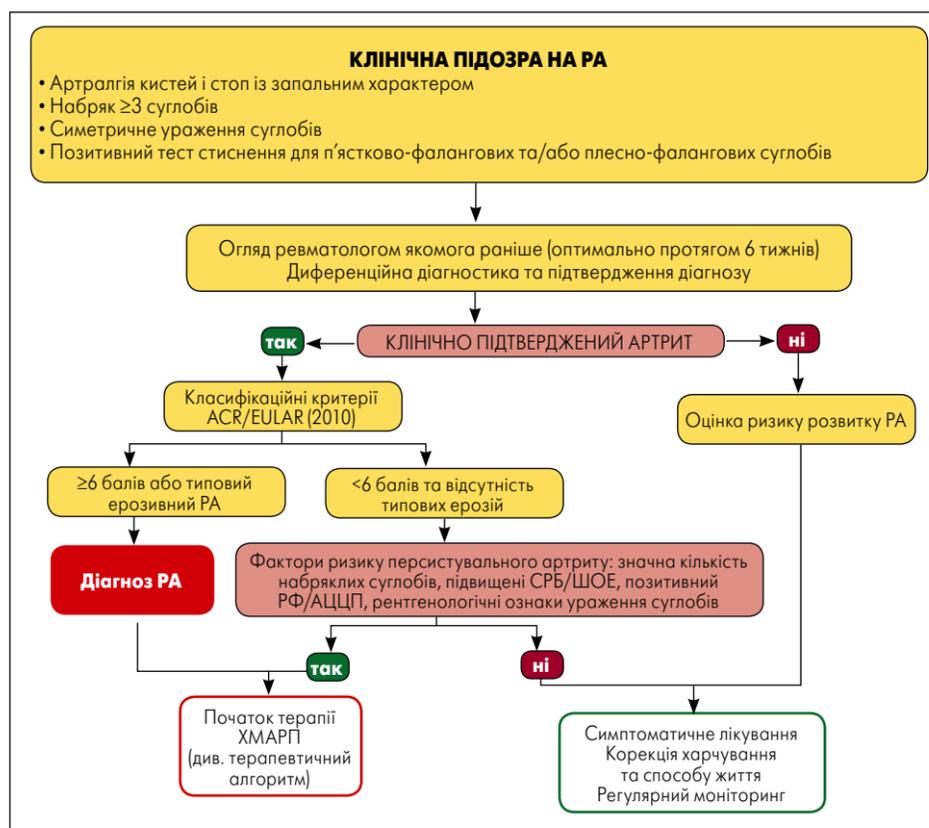


Рис. 1. Алгоритм діагностики РА

Примітки: СРБ – С-реактивний білок, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, РФ – ревматоїдний фактор, АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду.

Продовження на наст. стор.

## Початок на попередній стор.

Основні групи факторів, які необхідно враховувати при оцінці ризику розвитку РА (див. табл. 2) (Morotti et al., 2022; Tang et al., 2023):

1. **Модифіковані фактори навколишнього середовища.** Ці фактори потрібно виявляти та коригувати. Серед професійних впливів найкраще задокументованим фактором є контакт із кременієм (будівельні професії, обробка каменю, кераміка, стоматологія тощо). Вплив кременію подвоює ризик розвитку серопозитивного РА (Morotti et al., 2022). Інші аерозольні професійні впливи (інсектициди, фунгіциди, зварювальні гази, толуол, неорганічні пилові частки тощо) також пов'язані зі зростанням імовірності РА (Tang et al., 2023; Salliot et al., 2020). Для них характерні дозозалежний ефект та синергійний вплив із курінням і генетичною схильністю.

Також обговорювалися дані щодо пародонти-ту, але цей фактор не підкріплений достатньою доказовою базою. Хоча більшість досліджень вказують на підвищений ризик РА у пацієнтів із пародонтитом, до того ж обидва захворювання мають спільні генетичні та екологічні фактори ризику, причинно-наслідковий зв'язок між пародонтитом і розвитком РА все ж залишається невизначеним (Samborska-Mazur et al., 2020).

2. **Клінічна картина.** Цей розділ включає основні критерії клінічно підозрілої артралгії, запропоновані EULAR та підтверджені у клінічних дослідженнях.

3. **Лабораторні дослідження.** Серед показників імунологічного статусу розглядалася цінність антитіл до карбамільованих білків. Цей показник не був включений до рекомендацій, оскільки його визначення недоступне в рутинній практиці, тож було віднесено до перспективних напрямів досліджень. Також аналіз даних літератури не дозволив дійти висновку щодо доцільності проведення моніторингу персистенції та динаміки рівнів автоантитіл, специфічних для РА. Хоча перед розвитком РА спостерігаються поступове підвищення рівня автоантитіл та розширення спектра розпізнаваних епітопів, стабільність або коливання концентрації автоантитіл у пацієнтів із пре-РА не дозволяють достовірно прогнозувати, у кого розвинеться РА, а у кого – ні (Vemis et al., 2021; Ten Brinck et al., 2017).

4. **Інструментальні дослідження.** УЗД та МРТ є корисними методами для оцінки ризику прогресування клінічно підозрілої артралгії до РА. Проте їх позитивна та негативна прогностична цінність значною мірою залежить від попередньої ймовірності розвитку РА, клінічної ситуації та компетентності лікаря. УЗД має позитивну прогностичну цінність для оцінки ризику РА у діапазоні від 65 до 85%.

Для МРТ наявність теносиновіту або міжметатарзального бурситу та загальна оцінка запалення на МРТ можуть бути цікавими для прогнозування ризику, але всі ці патологічні зміни зустрічаються і у здорових осіб. Оскільки вартість МРТ набагато вища за таку УЗД, і не всі уражені суглоби можна дослідити за допомогою 1-2 МРТ-сканувань, УЗД залишається обстеженням вибору за цих клінічних умов (Boer et al., 2020; Van Dijk et al., 2022).

Після встановлення діагнозу РА або за наявності факторів ризику персистувального артриту необхідно розпочати терапію ХМАРП. У разі відсутності клінічного артриту базисне лікування для профілактики РА не слід призначати. Ведення таких пацієнтів має ґрунтуватися на симптоматичній терапії, гігієнічно-дієтичних заходах і динамічному спостереженні (рівень доказовості Ia, ступінь рекомендації A).

Порівняно із попередніми рекомендаціями до настанови FSR (2024) було додано дві клінічні ситуації: особи з артритом і факторами ризику персистувального артриту та пацієнти без клінічного артриту. У хворих на артрит, що не відповідають класифікаційним критеріям ACR/EULAR (2010), як-то відсутність типових рентгенологічних ерозій та <6 балів, терапію ХМАРП слід розпочинати за умови

Таблиця 1. Мінімальні обстеження при підозрі на РА

Дослідження	Перелік досліджень
Лабораторні	Загальний аналіз крові Швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок Трансамінази, креатинін у сироватці крові Аналіз сечі за допомогою тест-смужки Ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду Антинуклеарні антитіла
Інструментальні	Рентгенографія кистей та променезап'ясткових суглобів у прямій проекції Рентгенографія стоп у прямій проекції + всіх болючих суглобів у 2 або 3 проекціях за потреби Рентгенографія органів грудної клітки або низькодозова КТ

Таблиця 2. Фактори оцінки ризику розвитку РА

Фактори навколишнього середовища	Клінічні симптоми	Лабораторні дослідження	Інструментальні дослідження
Куріння, професійний вплив шкідливих факторів, пародонтит, ожиріння, незбалансоване харчування, низький соціально-економічний статус, малорухомий спосіб життя, стрес, депресія тощо	Клінічно підозріла артралгія, за наявності $\geq 4$ із 7 критеріїв: тривалість симптомів <1 року, ранкова скутість $\geq 1$ год, ранковий біль у суглобах, локалізований біль у п'ясофалангових суглобах (MCP), біль при стисканні кулака, біль при поперечному натисканні на MCP, наявність РА у сімейному анамнезі (родичів першого ступеня спорідненості)	Наявність позитивних автоантитіл та їх рівень: антитіла до циклічного цитрулінового пептиду Ревматоїдний фактор (IgA або IgM)	Ультразвукове дослідження: ознаки синовіту в сірошкальному зображенні або позитивний сигнал на енергетичному доплері (у променезап'ясткових суглобах, MCP 1-5, проксимальних міжфалангових (PP) 1-5 чи плеснофалангових суглобах (MTP) 2-5; ознаки теносиновіту на енергетичному доплері розгиначів зап'ястка, загальних розгиначів або згиначів пальців

Примітка: Магнітно-резонансна томографія може допомогти оцінити ризик розвитку РА (виявлення теносиновіту кистей або стоп, міжплесневого бурситу та загального індексу запалення, пов'язаного із підвищеним ризиком), але наразі не рекомендована для рутинного використання.

наявності одного або більше факторів ризику персистувального артриту (див. табл. 2). Ця рекомендація узгоджується з оновленням EULAR 2016 р. щодо нещодавнього артриту та концепцією «вікна можливостей» (Lopez-Olivo et al., 2018).

Для пацієнтів без артриту чи ознак альтернативного діагнозу, але із кількома факторами ризику прогресування до РА (як-то позитивні АЦЦП  $\pm$  клінічно підозріла артралгія  $\pm$  ознаки запалення на МРТ) рекомендація ґрунтувалася на результатах восьми рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Втручання, що тестувалися в межах випробувань: дві ін'єкції дексаметазону по 100 мг з інтервалом у шість тижнів (Bos et al., 2010); 200-400 мг/добу гідроксихлорохіну протягом року (Deane et al., 2022); 120 мг метилпреднізолону  $\rightarrow$  25 мг/тиждень МТХ упродовж року (Krijbolder et al., 2022); 125 мг/тиждень абатацепту протягом року (Rech et al., 2024; Core et al., 2024); 1000 мг ритуксимабу одноразово, перед яким вводили 100 мг метилпреднізолону (Gerlag et al., 2019); 40 мг/добу аторвастатину (Van Boheemen et al., 2021); програма корекції факторів навколишнього середовища та способу життя (Walraabenstein et al., 2023).

Результати РКД продемонстрували, що:

- глюкокортикостероїди (ГКС), гідроксихлорохін, МТХ і статини не знижували ризик розвитку РА;
- ритуксимаб і абатацепт мали тимчасовий ефект, що зменшувався після припинення лікування (затримка, а не запобігання розвитку РА);
- МТХ зменшував біль, але ефект не був клінічно значущим.

Таким чином, жодне із цих втручань не може запобігти розвитку РА та не підкріплене

доказами щодо суттєвого симптоматичного ефекту, тому їх призначення не рекомендоване. Експерти робочої групи дійшли висновку, що пріоритетами у веденні осіб із ризиком розвитку РА є симптоматичне лікування, корекція факторів способу життя (гігієнічно-дієтичні заходи) та динамічний моніторинг. Пацієнти групи пре-РА та лікарі ЗПСМ мають бути поінформовані про тривожні симптоми, які потребують термінового направлення до ревматолога, зокрема про появу набряку суглобів.

Корекцію модифікованих факторів ризику було оцінено лише в одному РКД, яке включало спеціалізовану програму. Однак кількість учасників була малою ( $n=47$ ), термін спостереження становив лише чотири місяці, а отримані результати виявилися ненадійними (Walraabenstein et al., 2023). Вплив відмови від куріння вивчався у кількох когортних дослідженнях, в яких мало місце зниження ризику РА після 10-20 років подолання цієї згубної звички (Liu et al., 2019; Costenbader et al., 2006). Таким чином, рекомендація щодо корекції чинників ризику для запобігання прогресуванню РА наразі ґрунтується переважно на експертній думці та внесена до перспективних напрямів досліджень.

Рекомендоване спостереження за пацієнтами групи ризику:

1. Оптиміальний період моніторингу: 1-3 роки (найвищий ризик розвитку РА).
2. Частота візитів залежить від рівня оціненого ризику: на початковому етапі – що 3-12 місяців; далі інтервали можуть бути збільшені.
3. Основний метод спостереження – клінічний огляд.

Таблиця 3. Визначення ремісії хвороби, низького рівня її активності та мінімального поліпшення стану пацієнтів через три місяці за основними валідованими комбінованими критеріями

Критерії	Ціль (досягнення максимум через 6 місяців)		Поліпшення (проміжна оцінка через 3 місяці)
	ремісія	низька активність	
DAS28-ШОЕ	DAS28-ШОЕ <2,6	DAS28-ШОЕ 2,6-3,2	Зниження >1,2 або досягнення мети
DAS28-СРБ	DAS28-СРБ <2,6 (a)	DAS28-СРБ 2,6-3,2 (a)	Зниження >1,2 або досягнення мети (a)
Boolean-ремісія ACR/EULAR	Початкове визначення: кількість болючих, набряклих суглобів, загальна оцінка пацієнтом за ВАШ та рівень СРБ (кількісний): усі $\leq 1$ Оновлене визначення 2023 р.: те саме, крім оцінки за ВАШ $\leq 2/10$	-	Зменшення >50% набряклих суглобів, загальної активності ВАШ пацієнта та рівня СРБ або цільового досягнення
SDAI	SDAI $\leq 3,3$	SDAI 3,3-11	Зниження >50% або досягнення мети
CDAI	CDAI $\leq 2,8$	CDAI 2,8-10	Зниження >50% або досягнення мети

Примітки: СРБ – С-реактивний білок, CDAI – індекс клінічної активності захворювання, SDAI – спрощений індекс активності захворювання, DAS28 – шкала для оцінки активності захворювання у 28 суглобах, ВАШ – візуальна аналогова шкала, (a) – порогові значення, що використовуються у клінічній практиці, але не є офіційно валідованими.

Пацієнти мають бути навчені розпізнавати ознаки, що потребують термінової консультації, зокрема за набряку суглобів.

Метою лікування є досягнення та підтримання клінічної ремісії чи принаймні низької активності захворювання на основі валідованих комбінованих критеріїв, що включають суглобові індекси (рівень доказовості Ia, ступінь рекомендації A).

Ця рекомендація поєднує два положення із попередньої версії. Робоча група дійшла згоди, що вони є взаємодоповнювальними та стосуються однієї й тієї ж сфери ведення пацієнта. Крім того, було додано інформацію щодо визначень ремісії та низької активності хвороби відповідно до різних валідованих комбінованих критеріїв (табл. 3) (Studenic et al., 2023).

При виборі та адаптації терапії необхідно враховувати не лише активність захворювання, але й інші фактори, як-то прогресування структурного ураження суглобів, позасуглобові прояви, супутні патології, переносимість і прихильність до лікування, думки та відчуття пацієнтів щодо терапії (рівень доказовості Ia/Ib, ступінь рекомендації C).

У настанові FSR (2024) цю рекомендацію було дещо змінено, зокрема додано позасуглобові прояви, з особливим акцентом на ураження легень та думку і відчуття пацієнта щодо призначеної терапії. Рекомендація є ключовим елементом якісного ведення осіб із РА, особливо в контексті застережень щодо iJAK. Вона також створює основу для врахування специфічних клінічних ситуацій, таких як вагітність, заплановані хірургічні втручання та подорожі (Sellam et al., 2021; Morel et al., 2021).

Лікар-ревматолог має здійснювати ретельний моніторинг захворювання (що 1-3 місяці), поки воно залишається активним. Якщо через три місяці від початку лікування поліпшення відсутнє, або через шість місяців не досягнуто терапевтичної мети, стратегію слід коригувати (рівень доказовості Ia/Ib, ступінь рекомендації B).

Ця рекомендація залишилася незмінною, за винятком заміни визначення «частий» на «ретельний» щодо моніторингу. Критерії оцінки покращення необхідно визначити відповідно до комбінованого індексу, який використовується для кількісної оцінки активності РА (див. табл. 3).

Мінімальний рівень поліпшення за шкалою для оцінки активності захворювання у 28 суглобах (DAS28):

1. Зниження  $\geq 1,2$  бала відповідає сприятливому лікувальному ефекту за критеріями EULAR (van der Heijde et al., 2012).
2. Зниження на 0,6 бала, що вказує на часткову відповідь, є недостатнім і не було підтримане робочою групою (Mian et al., 2016).
3. Зміна на 1,2 бала може бути важкодоступною у пацієнтів із помірною початковою активністю хвороби. У таких випадках ймовірно більш раннє досягнення терапевтичної мети, наприклад, вже через три місяці після початку лікування.

У рекомендаціях EULAR запропоновано визначати покращення при зниженні активності захворювання  $\geq 50\%$ . У дослідженні D. Aletaha et al. (2016) було показано, що зниження активності на 58% за індексом клінічної активності захворювання (CDAI) та спрощеним індексом активності захворювання (SDAI) через три місяці підвищує шанси на досягнення низької активності або ремісії через шість місяців. Дослідження за участю пацієнтів із РА продемонструвало, що зменшення кількості набряклих суглобів на 50-60%, вмісту СРБ та загальної оцінки пацієнтом за ВАШ через три місяці було необхідним для запобігання структурному прогресуванню через два роки при застосуванні ХМАРП (Ichikawa et al., 2010).

**MTX є препаратом першої лінії серед ХМАРП для пацієнтів з активним РА. Початкова доза MTX становить не менш ніж 15 мг/тиждень. Доцільною є оптимізація дози: може підвищуватися до 25-30 мг/тиждень протягом 1-3 місяців, залежно від маси тіла пацієнта, ефективності MTX, переносимості та безпеки (рівень доказовості Ia, ступінь рекомендації A).**

Як і в попередній версії документа, у настанові FSR (2024) підтверджено центральну роль MTX як терапії першої лінії в осіб із РА. Систематичний огляд наукової літератури виявив три дослідження (серед 26, в яких було оцінено ефективність ХМАРП) у пацієнтів із раннім РА, які не отримували ХМАРП раніше. У РКД порівнювали ефект комбінації загальних синтетичних ХМАРП (зсХМАРП) із трьома біологічними препаратами, як-то: гуманізоване моноклональне антитіло до фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ) (сертолізумаб), рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора інтерлейкіну-6 (тоцилізумаб) та інгібітор білка 4, асоційованого із цитотоксичними Т-лімфоцитами (Ostergaard et al., 2023). Отримані результати показали перевагу сертолізумабу та абатацепту над комбінацією зсХМАРП.

Однак важливо відзначити, що у цьому дослідженні застосовувалася тактика лікування залишалася незмінною протягом усього періоду спостереження, тоді як динамічні стратегії (step-up або step-down) за активністю захворювання, рекомендовані EULAR і FSR, не були задіяні. Якби вони все ж таки використовувалися, то за відсутності ефекту від зсХМАРП через три місяці відбулося б швидке введення таргетного препарату, що, ймовірно, знівелювало б різницю в активності патології (Akdemir et al., 2018; Klagenbeek et al., 2011). Інші два дослідження були присвячені оцінюванню iJAK, але отримані результати виявилися суперечливими (Atsumi et al., 2022; Peterfy et al., 2022).

Згідно із даними РКД (як-то GUEPARD, BeSt, IMPROVED та ESPOIR), раннє призначення інгібіторів ФНП- $\alpha$  не було ефективнішим, ніж їх відтерміноване застосування на 3-6 місяців, якщо цілі лікування не досягнуто на монотерапії зсХМАРП (Markusse et al., 2016; Kedra et al., 2021). Експертна група FSR (2024) підтвердила попередню рекомендацію та не включила біологічні ХМАРП (бХМАРП) у терапію першої лінії, навіть у тих пацієнтів, які входять до групи високого ризику структурного прогресування патології (Granger et al., 2016). Такий підхід відповідає останнім рекомендаціям EULAR (Smolen et al., 2023).

На додаток, робоча група FSR (2024) наголосила на важливості запровадження оптимізації доз MTX. Так, мінімальна доза MTX становить 15 мг/тиждень, максимальна – 25-30 мг/тиждень, залежно від маси тіла (0,3 мг/кг), переносимості та безпеки препарату. При використанні дозувань >30 мг/тиждень може спостерігатися підвищення ризику розвитку побічних ефектів (особливо із боку шлунково-кишкового тракту), тож вони мають застосовуватися лише у виняткових випадках (Gaujoux-Viala et al., 2017; Burmester et al., 2015).

Шлях введення MTX (пероральний або підшкірний) визначається спільним рішенням пацієнта та лікаря. Результати досліджень показали, що MTX по 25 мг/тиждень у два приймання протягом одного дня (з інтервалом 12 год) асоціювався із кращою терапевтичною відповіддю та подібною безпекою порівняно з одноразовим використанням тієї самої дози (Bhushan Prasad et al., 2023).

Додаткові положення, які залишилися без змін:

1. MTX завжди слід використовувати разом із фолієвою кислотою ( $\geq 10$  мг/тиждень) (Schiff et al., 2017; Visser et al., 2009).

2. MTX застосовується як монотерапія першої лінії, а комбінація з іншими зсХМАРП або бХМАРП залишається другою лінією у разі недостатньої відповіді (Smolen et al., 2023; Kerschbaumer et al., 2023).

**У разі протипоказань або ранньої непереносимості MTX у пацієнтів, які раніше не отримували ХМАРП, альтернативними терапевтичними варіантами є лефлуномід чи сульфасалазин (рівень доказовості Ia, ступінь рекомендації A).**

Ця рекомендація залишилася практично незмінною (Daïen et al., 2019). Лефлуномід (10-20 мг/добу) та сульфасалазин (2-3 г/добу) зберігають той самий рівень ефективності, що й MTX. Гідроксихлорохін не слід призначати як терапію першої лінії через низьку клінічну ефективність та відсутність впливу на структурне прогресування захворювання (Smolen et al., 2023; Kerschbaumer et al., 2023).

**До початку ефекту зсХМАРП лікар-ревматолог може призначити ГКС у пероральній або ін'єкційній формі. ГКС слід застосовувати у найнижчій можливій дозі та протягом найкоротшого терміну. Оптимальний термін відміни – між 3-м та 6-м місяцями (рівень доказовості Ia, ступінь рекомендації B).**

У настанові FSR (2024) підтверджено роль ГКС за раннього РА. ГКС розглядаються як перехідна терапія на перші кілька тижнів після початку лікування першої лінії ХМАРП. Щоб зробити рекомендацію чіткішою та простішою, робоча група зосередилася на низьких дозах і короткотривалому застосуванні. Термін «кумулятивна доза» був виключений, оскільки він складний для оцінки на початку терапії. Альтернативний підхід – використання внутрішньовенних або внутрішньом'язових болюсних введень ГКС. Це може запобігти подальшому призначенню пероральних ГКС та зменшити ймовірність довготривалого застосування.

Як і в попередніх рекомендаціях, експерти FSR (2024) визнали клінічну та структурну ефективність ГКС при РА (Daïen et al., 2019; Smolen et al., 2023). Систематичний огляд літератури виявив чотири дослідження, в яких оцінювали ефективність ГКС відповідно до різних доз і тривалості лікування у поєднанні з ХМАРП (Metselaar et al., 2022; Krause et al., 2022).

Три дослідження продемонстрували негативні результати: два – у контексті активності захворювання та одне – щодо якості життя. У РКД GLORIA (тривалість два роки) було показано деяку користь від низькодозової ГКС-терапії (преднізоном по 5 мг/добу) в пацієнтів із РА: зниження активності захворювання (DAS28), уповільнення структурного прогресування, зменшення необхідності застосування бХМАРП, порівнянню безпеку із групою плацебо, за винятком частішого розвитку серйозних інфекцій (Voers et al., 2022; Almayali et al., 2022). Однак дані більшості випробувань підтвердили дозозалежний зв'язок між застосуванням навіть низьких доз ГКС (5-7,5 мг/добу в перерахунку на преднізолон) та ризиком появи інфекцій, СС-ускладнень, дерматологічних побічних ефектів і порушень із боку кісткової тканини (Daïen et al., 2019; Smolen et al., 2023).

Варто зазначити, що ACR не рекомендує призначення ГКС за раннього РА (Fraenkel et al., 2021). Однак робоча група FSR (2024) вважає цю позицію занадто суворою, адже короткотривале низькодозове застосування ГКС швидко зменшує біль і покращує якість життя пацієнтів на початку захворювання та може слугувати тимчасовим рішенням до початку дії ХМАРП. Експерти дійшли висновку, що результати РКД GLORIA мають обмежене клінічне значення і залишили рекомендацію щодо короткотривалого використання ГКС у низьких дозах. Це також відповідає положенням EULAR 2023 р. (Smolen et al., 2023).

Принципи призначення ГКС:

1. У разі призначення ГКС, навіть у низьких дозах і на короткий період, слід враховувати потенційні протипоказання та ґрунтуватися на індивідуальній оцінці користі/ризиків.

2. Запровадження профілактичних заходів для зменшення ймовірності розвитку побічних ефектів є обов'язковим.

3. Стратегія поступового зниження та припинення ГКС-терапії має бути визначена з моменту її призначення.

4. Оптимальний термін для відміни ГКС – 3-6 місяців.

**В осіб із недостатньою відповіддю на MTX (чи інший зсХМАРП) або непереносимістю та за відсутності несприятливих прогностичних факторів можна розглянути ротацію або комбінацію зсХМАРП (рівень доказовості V, ступінь рекомендації D).**

У настанові FSR (2024) стратегію терапії другої лінії для пацієнтів із недостатньою відповіддю на MTX або інший зсХМАРП було розділено на дві взаємодоповнювальні рекомендації, залежно від наявності або відсутності несприятливих прогностичних факторів. Ці чинники залишаються незмінними (Daïen et al., 2019; Granger et al., 2016):

- наявність хоча б однієї ерозії, характерної для РА із початку захворювання;

- наявність сироваткового ревматоїдного фактора або АЦЦП-антитіл у високих титрах (>3 норм);

- помірна або висока активність РА попри терапію зсХМАРП, зі значною набряклістю суглобів та/або підвищеною ШОЕ або значенням СРБ;

- неефективність терапії  $\geq 2$  зсХМАРП.

Наразі відсутні нові дослідження, що стосуються лікування пацієнтів без несприятливих прогностичних факторів. Тож робоча група зберегла терапевтичну стратегію, зазначену у рекомендаціях FSR 2018 р. Так, лікування другої лінії можна проводити у два підходи, як-то: ротація зсХМАРП – заміна MTX на сульфасалазин або лефлуномід чи комбінована терапія зсХМАРП – MTX + сульфасалазин + гідроксихлорохін. Якщо пацієнт не відповідає на це лікування другої лінії зсХМАРП, слід вважати, що він має хоча б один несприятливий прогностичний фактор. У такому разі хворого необхідно перевести на біологічну терапію. Це положення узгоджується з викладеними в останній настанові EULAR (Smolen et al., 2023).

**Для пацієнтів із недостатньою відповіддю на MTX (або інший зсХМАРП першої лінії) та за наявності несприятливих прогностичних факторів слід розглянути додавання біологічної чи таргетної синтетичної терапії. Призначати iJAK варто згідно зі спеціальними рекомендаціями Комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC) EMA та FSR (рівень доказовості Ib, ступінь рекомендації A).**

Ця рекомендація узгоджується з положенням у документі 2018 р. для пацієнтів із несприятливими прогностичними факторами (Daïen et al., 2019). Із 26 нових досліджень, опублікованих після останнього систематичного огляду літератури для настанови EULAR (2023), 10 були прямими порівняльними. В них оцінювали бХМАРП порівняно із референтним активним лікуванням, як-то зсХМАРП або комбінація зсХМАРП, бХМАРП, інший бХМАРП. Усі пацієнти були зі встановленим РА та недостатньою відповіддю на зсХМАРП.

Отримані дані не змінили висновків попередніх рекомендацій (Hartman et al., 2023). Єдиний статистично значущий результат спостерігався в РКД SELECT Compare при вивченні упадацитинібу порівняно з адалімамабом, обох у комбінації з MTX. Було показано, що у групі упадацитинібу частіше досягалася CDAI-ремісія, а зміни за шкалою оцінки рентгенологічного прогресування (Sharp) були меншими (Nash et al., 2022; Mysler et al., 2023).

Обговорення експертів щодо безпеки iJAK значною мірою зосереджувалося на даних РКД ORAL Surveillance, а також на попередженнях EMA (2019) та FDA (2021) (Ytterberg et al., 2022).

В ORAL Surveillance оцінювали ефективність і безпеку тофацитинібу порівняно з інгібітором ФНП у пацієнтів з активним РА групи високого СС-ризиків: віком  $\geq 50$  років та із щонайменше одним фактором СС-ризиків (як-то активне куріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, сімейний або власний анамнез ранньої ішемічної хвороби серця, позасуглобові прояви РА). Ключовим ризиком, виявленим у цьому дослідженні (вже включений до рекомендації EULAR, 2023), було збільшення ймовірності серйозних СС-подій та злоякісних новоутворень (Smolen et al., 2023; Sepriano et al., 2023). Нові результати РКД ORAL Surveillance підтвердили додаткові ризики, асоційовані з використанням iJAK: серйозні інфекції (для дози 10 мг двічі на добу), герпесвірусні інфекції (для всіх доз), загальні злоякісні новоутворення (всі типи), немеланомний рак шкіри (всі дози) (Balancescu et al., 2022; Curtis et al., 2023).

Результати низької фармакоепідеміологічних досліджень (реєстри, страхові бази даних) не підтвердили цього надлишкового ризику. Важливо відзначити, що подібні дослідження є чутливішими до залишкових змішувальних факторів, аніж РКД. Так, систематична похибка відбору може зменшувати здатність виявляти статистично значущий надмірний ризик (Frisell et al., 2023; Khosrow-Khavar et al., 2022). На конгресі ACR (2023) було представлено оновлені дані реєстру RABBIT, згідно з якими ймовірність розвитку злоякісних новоутворень (всі типи) є більшою при застосуванні iJAK порівняно з інгібіторами ФНП (Schaefer et al., 2023).

Таким чином, на сьогодні підтверджено підвищений ризик СС-ускладнень та онкологічних захворювань у пацієнтів із факторами ризику при застосуванні iJAK. Дані реєстрових досліджень неоднозначні та потребують подальшого вивчення. Реєстр RABBIT підтверджує підвищений ризик раку при застосуванні iJAK у групі хворих високого ризику. Ці результати обґрунтовують необхідність ретельного дотримання обмежень і рекомендацій PRAC EMA та FSR щодо призначення iJAK.

Отже, усі ці фактори вказують на специфічний профіль ризику для iJAK. FSR вже опублікувало перший консенсус щодо оцінки та профілактики тромбоемболічного і СС-ризиків у пацієнтів, які застосовують iJAK (Avouac et al., 2023). Другий консенсус стосовно онкологічного ризику наразі розробляється, а результати очікуються найближчим часом.

Основні висновки експертної групи (Fleischmann et al., 2019; Rubbert-Roth et al., 2020):

5. Відсутні надійні дані, які б підтверджували, що один бХМАРП є ефективнішим за інший, тому всі бХМАРП залишаються на одній терапевтичній лінії у разі неефективності  $\geq 1$  зсХМАРП.

6. Попри те, що два iJAK показали кращу ефективність, аніж адалімамаб, а один – аніж абатацепт, співвідношення користь/ризик не дозволяє розглядати iJAK як препарати першого вибору для біологічної терапії.

Вибір і призначення таргетної терапії мають базуватися на оцінюванні активності РА та індивідуальному профілі хворого (що включає вік, супутні патології, репродуктивні плани). У пацієнтів із факторами СС-ризиків застосування iJAK слід розглядати лише за відсутності інших терапевтичних альтернатив. Необхідно дотримуватися рекомендацій PRAC EMA та FSR (рис. 2). Перевагу доцільно надавати таргетній терапії з доведеним кардіопротекторним ефектом (як-то інгібітори ФНП, ІЛ-6). При веденні осіб з онкологічним анамнезом варто орієнтуватися на рекомендації EULAR (2023) (Sebbag et al., 2023).

Ритуксимаб є препаратом вибору в пацієнтів із гематологічними неоплазіями й антицитокіновими антитілами, абатацепт та iJAK слід розглядати лише у разі відсутності альтернатив. Хворим, які планують вагітність або є вагітними, рекомендовано застосовувати сертолізумаб, оскільки він не проникає через плаценту та у грудне молоко (Mariette et al., 2018; Clowse et al., 2017).

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 25

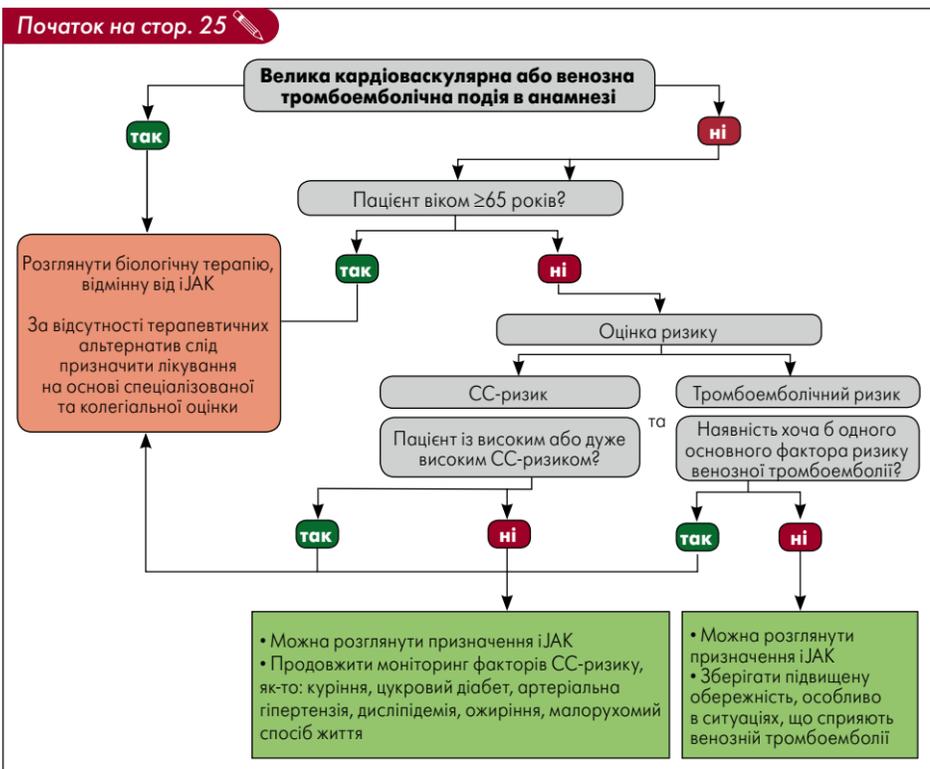


Рис. 2. Оцінка СС-ризiku відповідно до консенсусної групи PRAC EMA та FSR

**Усі види таргетної терапії (біологічна або синтетична) слід, за можливості, застосовувати в комбінації з МТХ або лефлуномідом у разі протипоказань до МТХ (рівень доказовості Ia/Ib, ступінь рекомендації A).**

Ця рекомендація співпадає із попередньою версією і відповідає зазначеній у настанові EULAR (2023) (Daïen et al., 2019; Smolen et al., 2023). Нові дані, які б суперечили цьому підходу, відсутні. Дана рекомендація також узгоджується із принципом послідовного внесення терапевтичних коригувань, щоб мати можливість точно оцінити вплив лікарського засобу. Не слід одночасно скасовувати частково ефективний зсХМАРП та додавати бХМАРП. МТХ і лефлуномід є зсХМАРП із найвищим рівнем доказовості. При використанні у комбінації з бХМАРП вони мають еквівалентну ефективність (Finckh et al., 2009; De Stefano et al., 2010).

У разі наявності проблем із безпекою чи переносимістю МТХ можна розглянути зниження дози препарату. Мінімальна ефективна доза МТХ – 10 мг/тиждень. Зменшення дози слід обговорювати із пацієнтом (Daïen et al., 2019; Kaeley et al., 2016). У хворих, які мають протипоказання до МТХ або лефлуноміду, перевагу слід надавати інгібіторам ІЛ-6 або іJAK, оскільки вони офіційно зареєстровані для застосування в монотерапії.

**Пацієнтам, у яких терапія таргетними ХМАРП (біологічними або синтетичними) виявилася неефективною, слід призначити інший таргетний ХМАРП. Застосування іJAK має відповідати спеціальним рекомендаціям PRAC EMA та FSR (рівень доказовості Ia/V, ступінь рекомендації D).**

Основний принцип цієї рекомендації не змінено, та він залишається узгодженим із зазначеним у настанові EULAR (2023) (Daïen et al., 2019; Smolen et al., 2023). Формулювання було спрощено, щоб залишити максимально широкий вибір терапевтичних опцій для лікаря. Крім того, було вилучено вимогу про обов'язкову зміну механізму дії після первинної неефективності, оскільки деякі дослідження показують нижчу ефективність другого бХМАРП із тим самим механізмом дії (Du Pan et al., 2012; Smolen et al., 2016). Однак значна кількість пацієнтів все ж може демонструвати адекватну відповідь на таку терапію. Це частково відповідає рекомендаціям EULAR (2023), які дозволяють використання другого інгібітора ФНП або другого анти-ІЛ-6 після невдалого лікування першим (Smolen et al., 2023).

Експертна група FSR вважає, що цей підхід також можна застосовувати до іJAK. Однак якщо

два лікарські засоби з однаковим механізмом дії виявилися неефективними, слід змінити механізм дії. Вибір наступної стратегії терапії залишається на розсуд лікаря-ревматолога відповідно до профілю пацієнта та особливостей перебігу хвороби. Призначення іJAK має відповідати положенням PRAC EMA та FSR (Avoac et al., 2023).

Концепція тяжковиліковного РА була запропонована EULAR і базується на трьох критеріях (Nagy et al., 2021):

1. Невдала терапія  $\geq 2$  бХМАРП із різними механізмами дії.

2. Наявність хоча б одного із критеріїв активності захворювання, як-то: помірна або висока активність РА, симптоми, що вказують на активний перебіг хвороби, неможливість знизити дозу ГКС, швидке рентгенологічне прогресування, симптоми, що значно погіршують якість життя пацієнтів.

3. Лікування вважається проблематичним для ревматолога або пацієнта.

Запропонована стратегія ведення хворого, що страждає на тяжковиліковний РА, включає повторну оцінку діагнозу, аналіз супутніх патологій, що можуть впливати на активність РА, та прихильності до лікування. Також вона передбачає призначення немедикаментозних методів терапії (якщо є незапальні симптоми), а також ескалацію лікування, якщо це необхідно. Такий підхід забезпечує індивідуалізований менеджмент пацієнтів із резистентним перебігом РА (Nagy et al., 2022).

**У разі стійкої ремісії РА без застосування ГКС слід розглянути поступове зниження дози ХМАРП – як зсХМАРП, так і бХМАРП (рівень доказовості ІІb/IV, ступінь рекомендації C).**

Цю рекомендацію було змінено порівняно із версією 2018 р.; вона узгоджується із викладеною у настанові EULAR (2023) (Daïen et al., 2019; Smolen et al., 2023). Дослідження показали, що пацієнти із РА, які досягли стійкої ремісії, часто отримують надмірну терапію. Доза ХМАРП, необхідна для підтримання ремісії, ймовірно, є нижчою, ніж та, що потрібна для її досягнення. Тому важливо ідентифікувати мінімально ефективну дозу для підтримання ремісії (Schett et al., 2016; Fautrel, 2018). Формулювання рекомендації змінено із «можна розглянути» (2018) на «слід розглянути» (2024).

У 2016 р. EULAR рекомендували двоступеневе зниження дози: зниження дози або скасування бХМАРП, а потім – зменшення дози чи відміна зсХМАРП. Дані нових досліджень (EULAR, 2023) показали, що зниження дози або відміна бХМАРП пов'язана із вищим ризиком рецидиву, ніж за поступового зменшення дози зсХМАРП. Різниця у вартості між цими двома підходами не є значною.

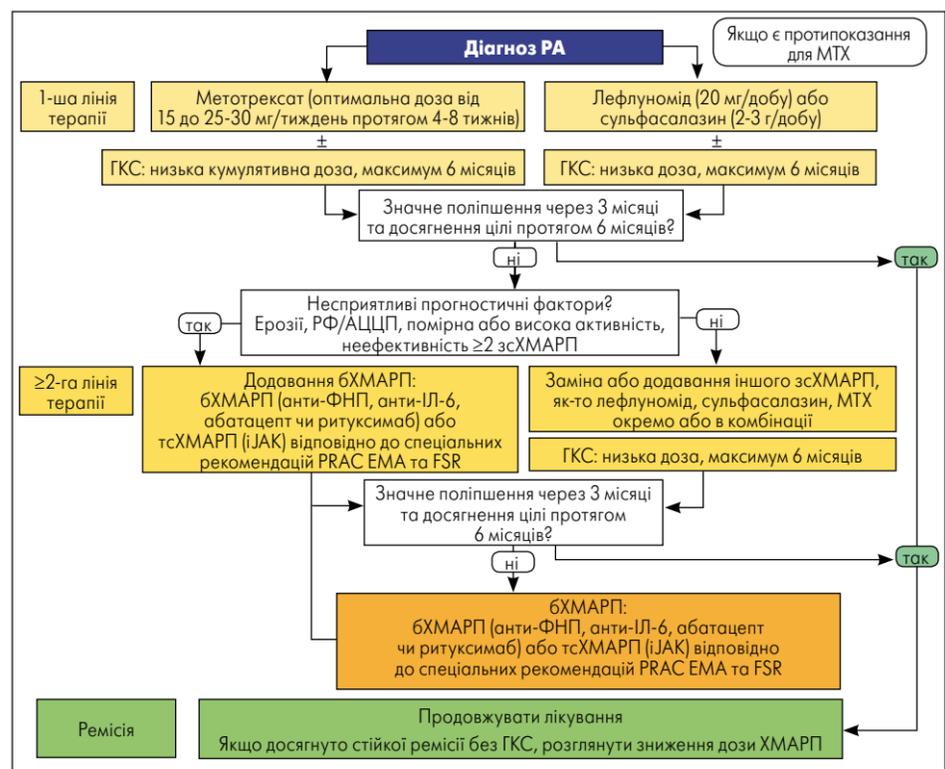


Рис. 3. Алгоритм прийняття рішень для лікування РА

Примітка: тсХМАРП – таргетний синтетичний ХМАРП.

Робоча група FSR (2024) прийняла рішення щодо таких положень:

1. Залишити вибір стратегії корекції лікування на розсуд клініциста.

2. Проводити зниження дози або відміну як для бХМАРП, так і для зсХМАРП, залежно від клінічної ситуації пацієнта.

3. Процес зменшення дози має бути частиною спільного прийняття рішення лікарем та хворим.

4. Зниження дози можна здійснювати двома шляхами, як-то поступове її зменшення, якщо доступні різні дозування, або збільшення інтервалів між прийманнями.

Важливо відзначити, що запобігання запровадженню надмірного лікування не рівнозначне повному припиненню терапії – так званім терапевтичним канікулам; це пов'язано із ризиком рецидиву. Всі дослідження стратегії зниження дози показали, що лише 10-15% пацієнтів можуть перебувати в ремісії без лікування у середньостроковій перспективі (Fautrel et al., 2016; Curtis et al., 2021). При рецидиві РА у 80-90% випадків вдається знову досягти ремісії, відновивши попередню мінімально ефективну дозу бХМАРП або зсХМАРП (Smolen et al., 2022).

Загальна стратегія терапевтичного зниження доз препаратів при РА представлена на рисунку 3.

**Супутні захворювання та фактори ризику розвитку слід регулярно оцінювати й контролювати, а їх контроль має бути координуваним. Лікування слід поєднувати із рекомендаціями щодо способу життя, як-то регулярна фізична активність, відмова від куріння, збалансоване харчування, проведення планових вакцинацій (рівень доказовості ІІb/IV, ступінь рекомендації C).**

Ця рекомендація залишилася незмінною. Основний акцент зроблений на необхідності виявлення та контролю супутніх захворювань, що включає медикаментозні та немедикаментозні методи лікування. Відповідальність за оцінку лежить як на лікарях-ревматологах, так і на лікарях ЗПСМ. Дані щодо оптимальних інтервалів для проведення скринінгу стосовно коморбідних патологій обмежені, а частота обстежень залежить від глибини оцінки та факторів ризику певного захворювання. Наприклад, відповідно до рекомендацій EULAR, аналіз СС-ризiku варто проводити не рідше ніж раз на п'ять років. Також доступні специфічні рекомендації FSR (2018) щодо харчування пацієнтів із РА (Daïen et al., 2022). Робоча група FSR (2024) обговорювала доцільність додавання пункту щодо освіти пацієнтів, але дійшла згоди не включати його до цієї рекомендації. Це пов'язано із тим, що терапевтична освіта, яку проводять медичні

працівники чи члени асоціацій пацієнтів, уже відіграє важливу роль у лікуванні РА.

Загальна стратегія ведення пацієнтів із коморбідними станами представлена на рисунку 4.

**Ревматолог має систематично оцінювати симптоми та фізикальні ознаки, що вказують на ураження легень (як-то хронічний кашель, задишка, патологічні зміни при аускультатії легень, пальці у формі «барабанних паличок» тощо) під час діагностики та у процесі спостереження за пацієнтами із РА (рівень доказовості V, ступінь рекомендації D).**

Ця рекомендація є першою, що стосується РА-ІЗЛ і зосереджена на його діагностиці. РА-ІЗЛ – гетерогенне захворювання, яке зазвичай діагностується протягом перших 10 років перебігу РА, хоча й може передувати його манифестації (Kadara et al., 2021). Існують гострі та підгострі форми, але вони рідкісні. Більшість пацієнтів мають повільно прогресувальну форму (Koduri et al., 2023). Це пояснює, чому діагностика РА-ІЗЛ часто запізня. Першим симптомом зазвичай є задишка при фізичному навантаженні, яка може залишатися непомітною у пацієнтів із низькою фізичною активністю через ревматичне захворювання.

Діагностику РА-ІЗЛ слід проводити на основі:

- опитування – звертати увагу на задишку під час повсякденної активності;
- виявлення хронічного кашлю (із мокротинням або без нього);
- фізикального обстеження – аускультатія легень, пошук ураження пальців у формі «барабанних паличок».

Ці клінічні ознаки не є ані чутливими, ані специфічними, оскільки можуть бути зумовлені іншими легневими захворюваннями, асоційованими з РА, серед яких емфізема, бронхіоліт, бронхоектазія, ураження плеври. Дані стани не охоплюються рекомендаціями FSR (2024).

До факторів ризику розвитку РА-ІЗЛ у пацієнтів із РА належать: чоловіча стать, пізній початок РА, активне у поточний час або в минулому інтенсивне куріння, ожиріння, високий рівень АЦЦП, значна активність РА (Juge et al., 2022; Kronzer et al., 2021). Чинники довкілля, як-то промислове забруднення, двоокис кремнію тощо, також можуть збільшувати ймовірність РА-ІЗЛ.

**За наявності респіраторних симптомів та/або фізикальних ознак слід провести ВР-КТ ОГП із тонкими зрізами. У разі відсутності респіраторних симптомів та/або фізикальних ознак рутинний скринінг ІЗЛ за допомогою ВР-КТ ОГП наразі не рекомендований (рівень доказовості ІІІ, ступінь рекомендації D).**

Ця рекомендація визначає два підходи до ведення пацієнта для лікаря-ревматолога: діагностичний підхід у симптомного хворого та рутинний скринінг у безсимптомних пацієнтів. Для виявлення РА-ІЗЛ у симптомних пацієнтів не рекомендовано застосовувати рентгенографію або спірометрію. Рентгенографія ОГК та функціональні тести легень мають низьку чутливість та не підходять для ранньої діагностики ІЗЛ. Додатково використовувати ВР-КТ ОГП, що є золотим стандартом діагностики ІЗЛ. ВР-КТ допомагає виявити тип ураження та визначити його поширеність, диференціювати два основних патерни РА-ІЗЛ, як-то звичайна інтерстиційна (ЗІП) та неспецифічна інтерстиційна пневмонія (НСІП). НСІП асоційована із гіршим прогнозом, ніж ЗІП, що впливає на вибір терапії. Крім того, проведення ВР-КТ дозволяє виключити інші диференційні діагнози РА-ІЗЛ.

Також для симптомних хворих на РА-ІЗЛ рекомендовані такі дослідження:

1. Функціональні тести легень для оцінки функціональних порушень, як-то зниження дифузійної здатності легень для оксиду вуглецю (DLCO <70%) та рестриктивні порушення (зменшення загальної життєвої ємності легень <80%). DLCO та форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) корелюють із прогнозом РА-ІЗЛ.

2. Шестихвилинний тест ходьби (дозволяє оцінити гіпоксемію та задишку при фізичному навантаженні). Результати слід інтерпретувати з урахуванням фізичних можливостей пацієнта.

3. Трансторакальна ехокардіографія допомагає виключити серцеву недостатність, оцінити можливість первинну/вторинну легенеvu гіпертензію.

У безсимптомних пацієнтів не слід проводити рутинний скринінг ВР-КТ для діагностики РА-ІЗЛ. На сьогодні немає доказів користі масового проведення ВР-КТ в осіб без респіраторних симптомів. ВР-КТ залишається резервним методом для обстеження за клінічних проявів або факторів ризику. ВР-КТ може бути корисною у безсимптомних пацієнтів за наявності високого ризику РА-ІЗЛ (чоловіки, курці, значний вміст АЦЦП, висока активність РА), або якщо хворий проходить обстеження перед призначенням біологічної терапії чи оперативного втручання. Таким чином, ВР-КТ обов'язково слід виконувати в осіб із симптомами, але не рекомендовано для рутинного скринінгу безсимптомних пацієнтів.

У безсимптомних пацієнтів із ризиком РА-ІЗЛ робоча група FSR (2024) не рекомендує проводити систематичний скринінг РА-ІЗЛ, оскільки він не відповідає критеріям скринінгу ВООЗ (2020). Скринінгові програми мають демонструвати високий рівень доказів щодо користі лікування, наприклад зниження захворюваності або поліпшення прогнозу. Наразі немає доказів того, що раннє лікування РА-ІЗЛ покращує прогноз. Приблизно 50% осіб із РА-ІЗЛ мають стабільний перебіг і не потребують специфічної терапії (Koduri et al., 2023). Єдиний доведений фактор, асоційований із прогресуванням РА-ІЗЛ, – початкова поширеність ураження на ВР-КТ (Mena-Vazquez et al., 2021; Vadillo et al., 2020). Рівень доказовості препаратів для лікування прогресувального РА-ІЗЛ дуже низький, за винятком нінтеданібу.

Зокрема, були вивчені альтернативні методи ранньої діагностики РА-ІЗЛ. Результати

показали, що функціональні тести легень мають недостатню чутливість для виявлення ранніх змін (Manfredi et al., 2019; Chen et al., 2013). Легенева ультрасонографія є перспективним методом для оцінки ІЗЛ, пов'язаного з аутоімунними захворюваннями (Xie et al., 2019). Засосування електронного стетоскопу оцінювалося лише в одному дослідженні, результати поки що не підтверджені (Manfredi et al., 2019).

**Ведення пацієнта із РА-ІЗЛ має здійснюватися ревматологом у співпраці з досвідченим пульмонологом. Регулярне спостереження за хворими включає оцінку появи або погіршення респіраторних симптомів та фізикальних ознак на кожному візиті, а також функціональні тестування легень, зокрема вимірювання DLCO, що 6-12 місяців. Осіб із РА-ІЗЛ слід інформувати про симптоми, що можуть вказувати на прогресування легеневого ураження (рівень доказовості V, ступінь рекомендації D).**

У цій рекомендації щодо лікування РА-ІЗЛ робочою групою FSR (2024) було підкреслено важливість мультидисциплінарного лікування, зокрема співпраці між ревматологом і пульмонологом або експертним пульмонологічним центром. Роль лікаря-ревматолога є ключовою в оцінюванні легневих клінічних ознак протягом усього періоду спостереження, оскільки прогресування респіраторного захворювання може відобразитися на появі та/або посиленні легневих клінічних ознак. Частоту контрольних обстежень, особливо у пацієнтів із тяжким перебігом або факторами незадовільного прогнозу, визначає лікар-пульмонолог.

Усім особам із РА-ІЗЛ необхідно обов'язково радити припинення куріння, оскільки воно є чинником ризику погіршення ІЗЛ. Для зменшення ймовірності тяжких інфекцій пацієнтам із РА-ІЗЛ рекомендовано вакцинацію проти грипу, пневмококу, SARS-CoV-2. Для підтримання функції легень важливими є фізична активність та дихальна реабілітація. Варто навчити хворих розпізнавати ознаки погіршення стану легень. До факторів ризику незадовільного прогнозу при РА-ІЗЛ належать: вік, чоловіча стать, активне куріння, низькі початкові значення ФЖЄЛ та DLCO, ознаки ЗІП на ВР-КТ ОГП, значна поширеність ІЗЛ та виразний фіброз на ВР-КТ ОГП (Jacob et al., 2019; Juge et al., 2021). Для всіх хворих на РА-ІЗЛ рекомендоване неінвазивне спостереження із проведенням функціональних легневих тестів що 6-12 місяців для моніторингу змін ФЖЄЛ та DLCO. ВР-КТ ОГП призначається за потреби, у разі погіршення клінічного стану або функціональних показників у пацієнта.

Робоча група FSR (2024) не змогла надати конкретних рекомендацій щодо лікування РА-ІЗЛ, оскільки рівень доказовості в літературі є низьким. Єдині два доступних РКД стосуються оцінки антифіброзних засобів нінтеданібу та пірфенідону. У дослідженні INBUILD серед 663 учасників лише 89 пацієнтів мали РА-ІЗЛ. У цій підгрупі нінтеданіб сповільнював зниження ФЖЄЛ із різницею 117,9 мл/рік (Flaherty et al., 2019). У дослідженні TRAIL 1 виконувалося спостереження за 123 хворими на фіброзне

РА-ІЗЛ без критеріїв прогресування. Первинної кінцевої точки, смерті або зниження ФЖЄЛ >10% за 52 тижні не було досягнуто. Проте у підгрупі ЗІП падіння ФЖЄЛ було значно меншим (різниця 126±39 мл; p=0,01) (Solomon et al., 2023). Варто зауважити, що застосування антифіброзних препаратів у пацієнтів із РА-ІЗЛ має також негативні наслідки, одним з яких є погана переносимість терапії. Так, лікування нінтеданібом припинили 19,6% пацієнтів протягом року, а пірфенідоном – 24%. Серед побічних ефектів зареєстровані шлунково-кишкові розлади, гепатотоксичність та часті шкірні реакції.

Роль імуносупресивної терапії при РА-ІЗЛ вивчено лише у ретроспективних дослідженнях. За даними нещодавнього випробування, в якому взяли участь 212 пацієнтів із РА-ІЗЛ, мікофенолату мофетил, азатіоприн або ритуксимаб зменшували швидкість падіння ФЖЄЛ та DLCO, незалежно від патерну (ЗІП чи НСІП) через 12 місяців (Matson et al., 2023). Однак окремі форми запального РА-ІЗЛ можуть відповідати на імуносупресивну терапію, а саме органічна пневмонія або лімфоцитарне ІЗЛ. У цих випадках імуносупресію застосовують самостійно або в комбінації з ГКС.

Таким чином, робоча група FSR (2024) підкреслює, що терапію РА-ІЗЛ слід підбирати для кожного окремого пацієнта. Лікування має залежати від клінічної ситуації, тяжкості ІЗЛ та індивідуальної реакції хворого. Рішення про вибір антифіброзної або імуносупресивної терапії необхідно приймати на мультидисциплінарному консилиумі за участю лікаря-пульмолога.

**У пацієнтів із РА та РА-ІЗЛ можливою є ініціація або продовження терапії МТХ (рівень доказовості ІІс, ступінь рекомендації С).**

Висока активність РА, визначена за шкалою DAS28, асоційована із підвищеним ризиком розвитку РА-ІЗЛ і вищою смертністю. Дослідження когорт американських ветеранів показало, що висока активність РА корелювала із підвищеною смертністю при РА-ІЗЛ (Brooks et al., 2022). Хоча прямі докази на підтвердження того, що контроль РА сповільнює прогресування ІЗЛ, відсутні, є зв'язок між активним РА та ризиком розвитку ІЗЛ (Juge et al., 2021; Kiely et al., 2019).

Раніше використання МТХ вважалося фактором ризику виникнення РА-ІЗЛ, що часто призводило до відміни препарату при встановленні діагнозу. Багато пульмонологів та ревматологів припиняли терапію МТХ при діагностуванні ІЗЛ через побоювання токсичності. Однак останні когортні, фармакоепідеміологічні дослідження та ретроспективні аналізи не підтверджують зв'язку між МТХ та підвищеним ризиком РА-ІЗЛ. Окремі науковці навіть припускають, що МТХ може мати протективний ефект, уповільнюючи або запобігаючи розвитку ІЗЛ. У більшості досліджень не було виявлено негативного впливу МТХ на смертність при РА-ІЗЛ, а деякі дані навіть свідчать про потенційну захисну дію (Ibfelt et al., 2021; Kelly et al., 2021).

Гостра або підгостра клінічна картина, що нагадує імуноалергічну пневмонію, пов'язану із МТХ, виникає переважно у перший рік терапії. Діагноз встановлюється методом виключення (немає іншої причини, особливо інфекційної). Симптоми зникають після відміни МТХ. У такому випадку питання щодо подальшого використання МТХ слід обговорювати із лікарем-пульмонологом. У разі тяжкого або швидко прогресувального перебігу РА-ІЗЛ питання стосовно продовження МТХ має вирішуватися індивідуально для кожного пацієнта на мультидисциплінарному консилиумі разом із ревматологом та пульмонологом. Аналогічний підхід рекомендований для інших потенційно пневмотоксичних препаратів.

**Якщо пацієнтові з РА-ІЗЛ потрібен бХМАРП, слід обирати абатацепт або ритуксимаб (рівень доказовості ІІс, ступінь рекомендації С).**

Згідно із сучасними даними, препарати групи інгібіторів ФНП наразі не є ліками вибору

при РА-ІЗЛ. Результати деяких досліджень вказують на підвищену смертність серед пацієнтів із РА-ІЗЛ, які отримують інгібітори ФНП (Perez-Alvarez et al., 2011; Mena-Vazquez et al., 2021). Однак вони мають значні методологічні обмеження, тому необхідне додаткове вивчення цього питання. Наразі використання інгібіторів ФНП при РА-ІЗЛ є дискусійним і потребує повторної оцінки.

Позитивні результати були отримані при застосуванні абатацепту та ритуксимабу для лікування РА-ІЗЛ. У дослідженні іспанського реєстру (медіана спостереження – 12 місяців), яке включало 263 осіб із нетяжкою формою РА-ІЗЛ, лікування абатацептом сприяло стабілізації показників ФЖЄЛ та DLCO. Погіршення КТ-картини було зафіксоване лише у 23,4% випадків (Fernandez-Diaz et al., 2020). Оцінка застосування ритуксимабу в осіб із ІЗЛ, пов'язаними з іншими аутоімунними хворобами, також показала позитивний ефект (Maher et al., 2023; Mankikian et al., 2023). Дані інших чотирьох випробувань, які загалом включали 133 хворих на РА-ІЗЛ, свідчили про покращення ФЖЄЛ та DLCO після початку терапії ритуксимабом (Duarte et al., 2019; Narvaez et al., 2020).

Наразі недостатньо даних для аналізу безпеки застосування тоцілізумабу та іІАК при РА-ІЗЛ, тому воно має бути обережним. Варто відзначити, що чоловіча стать, вік та куріння – загальні фактори ризику розвитку РА-ІЗЛ, які також асоційовані з підвищеним онкологічним та СС-ризиком на тлі терапії іІАК. Для інших ХМАРП немає переконливих доказів їх ефективності при РА-ІЗЛ.

## Висновки

Нові рекомендації FSR (2024) є важливим етапом у поліпшенні ведення пацієнтів із РА. Порівняно із попередньою версією, у настанові повторюються загальні принципи та стратегії лікування з точки зору діагностики, організації подальшого спостереження та терапевтичного вибору без суттєвих змін. Роль іІАК переглянуто з урахуванням останніх досліджень та рекомендацій PRAC EMA. Вони рекомендовані лише для пацієнтів без альтернативної терапії та за повної поінформованості про потенційні ризики. Хворі груп високого ризику (особи похилого віку, курці, пацієнти із факторами онкологічного та СС-ризiku) мають уникати застосування іІАК. Це відповідає попереднім рекомендаціям FSR щодо контролю СС-ризiku в осіб із запальними ревматичними захворюваннями (Avouac et al., 2023).

На додаток, вперше було введено рекомендації щодо ведення осіб із пре-РА та РА-ІЗЛ:

1. **Ведення пацієнтів із пре-РА.** Рішення додати цей розділ базується на тому, що ревматологи часто стикаються із хворими, які мають артралгії або позитивні АЦЦП у сімейному анамнезі РА. Попри численні дослідження в цій сфері, точно визначити ризик розвитку РА поки що неможливо. Жоден ХМАРП не показав ефективності у профілактиці РА, тому специфічних терапевтичних рекомендацій не сформульовано.

2. **Ведення осіб із РА-ІЗЛ.** Це складна та потенційно тяжка позасуглобова маніфестація РА, що створює труднощі для ревматологів та хворих. Робоча група сформулювала чотири рекомендації, які допоможуть ревматологам у співпраці з пульмологами розпізнавати, діагностувати та лікувати РА-ІЗЛ. Очікуються спільні ревматологічно-пульмонологічні рекомендації щодо РА-ІЗЛ, які легко інтегруватимуться із положеннями поточної настанови.

Таким чином, в оновленій настанові FSR (2024) надане чітке бачення оптимального діагностичного й терапевтичного ведення пацієнтів із РА. Очікується оновлення документа через 2-3 роки з урахуванням нових наукових даних. Ведення осіб із пре-РА та РА-ІЗЛ вперше інтегроване у клінічну практику та стане основою для майбутніх мультидисциплінарних рекомендацій. Завдяки цим оновленням ревматологи отримують ефективний інструмент для менеджменту хворих на РА, адаптований до сучасних наукових даних та викликів клінічної практики.

Підготувала Ірина Климась

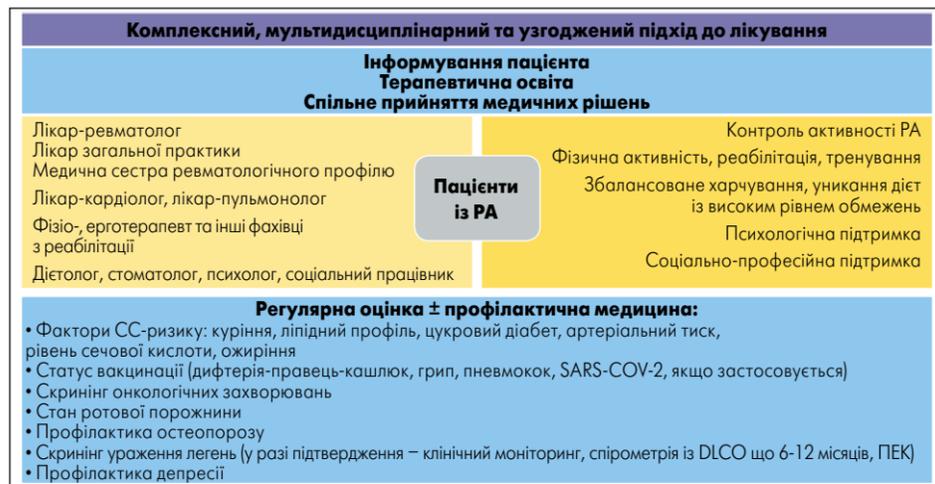


Рис. 4. Пацієнт-орієнтований, мультидисциплінарний підхід до лікування РА  
Примітки: DLCO – дифузійна здатність легень до оксиду вуглецю, ПЕК – пульмонологічний експертний консилиум.

# Ураження серцево-судинної системи при хворобі Андерсона – Фабрі

**Хвороба Андерсона – Фабрі (ХАФ; OMIM #301500) – це мультисистемна, прогресуюча, небезпечна для життя, спадкова X-зчеплена патологія, що належить до лізосомних хвороб накопичення, за якої мутації гена  $\alpha$ -galactosidase A (GLA) призводять до дефіциту/відсутності ферменту  $\alpha$ -галактозидази A ( $\alpha$ -Gal A). Цей ферментативний дефіцит порушує метаболізм глікофінголіпідів і зумовлює їх надмірне накопичення в лізосомах, особливо глобтріаозилцераміду (Gb3) та глобтріаозилсфінгозину (lyso-Gb3, deacylated form). Мультисистемне накопичення патологічного субстрату при ХАФ зумовлює ураження багатьох органів і систем, насамперед нирок, серцево-судинної (ССС) та нервової систем. Таке накопичення, зокрема, спричиняє прогресуюче зниження функції нирок, розвиток кардіоміопатії (КМП), небезпечних для життя порушень серцевого ритму, підвищує ризик інсульту, скорочує тривалість життя та нерідко стає причиною передчасної смерті.**

## Тягар ХАФ

ХАФ асоційована зі збільшенням серцево-судинної (СС) захворюваності та смертності із суттєвим економічним тягарем, потребує значних ресурсів системи охорони здоров'я й істотно погіршує якість життя пацієнтів [68]. На останню впливають різні чинники, зокрема стать, вік, тяжкість перебігу ХАФ і наявність специфічного лікування [36]. Рання діагностика та своєчасне призначення специфічної терапії пацієнтам із ХАФ мають вирішальне значення. Проте через клінічну варіабельність, наявність інших причин розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та недостатню поінформованість лікарів щодо цього захворювання встановлення діагнозу ХАФ нерідко є складним завданням [65, 66, 70].

Випадки недіагностованої ХАФ залишаються доволі поширеними: середній час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу становив 13,7 року в чоловіків та 16,3 року в жінок [54]. Оскільки ХАФ є мультисистемним захворюванням, ефективне ведення таких пацієнтів потребує міждисциплінарного підходу із комплексною оцінкою та лікуванням уражених різних органів [83].

Необхідно зазначити, що ХАФ, відома також як хвороба Фабрі, вперше була описана у 1898 р. двома вченими J. Fabry та W. Anderson. Вони, незалежно один від одного, повідомили про двох пацієнтів з «ангіокератомою тіла» [1, 18].

Діагностика ураження серця при ХАФ є вирішальною, оскільки несвоєчасне його виявлення може мати несприятливі наслідки [20]. Затримка діагностики здатна призвести до розвитку потенційно небезпечних для життя ускладнень [34, 65, 75, 91]. Патологія серця є провідною причиною СС-захворюваності та смертності серед пацієнтів із ХАФ, включно із підвищеним ризиком раптової серцевої смерті (РСС) [8, 68, 70, 75, 87]. На ранніх стадіях КМП при ХАФ нерідко має неспецифічні клінічні прояви. Це ускладнює встановлення діагнозу та потребує проведення ретельної диференціальної діагностики, зокрема, з іншими причинами розвитку гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП). Із впровадженням ферментозамісної терапії (ФЗТ) своєчасне виявлення та ранній початок лікування важливі для сповільнення прогресування захворювання та запобігання тяжким СС-ускладненням [65, 70]. Специфічна терапія ХАФ продемонструвала перспективні результати, особливо у разі призначення на ранніх стадіях [11].

## Епідеміологія

На сьогодні ідентифіковано понад 70 лізосомальних хвороб накопичення, серед яких ХАФ посідає друге місце за поширеністю після хвороби Гоше [83]. ХАФ уражає представників усіх етнічних груп, однак у деяких регіонах відмічаються географічні кластери, зумовлені наявністю специфічних мутацій гена GLA [45, 46]. Незважаючи на це, ХАФ залишається недостатньо вивченим захворюванням і тому, ймовірно, недооціненим із точки зору виявлення [57]. Варто зауважити, що поширеність ХАФ значною мірою залежить від обраного методу скринінгу й коливається у діапазоні від 1 : 40 000 до 1 : 117 000 осіб [46]. Водночас зазначені дані, ймовірно, є заниженими через складність розпізнавання клінічних проявів, а також випадки затримання або невстановлення діагнозу ХАФ [26, 31]. На відміну від цих оцінок, результати неонатальних скринінгових програм продемонстрували несподівано високу поширеність випадків специфічних патогенних мутацій, що призводять до дефіциту  $\alpha$ -Gal A – від 1 : 1600 до 1 : 8882 новонароджених [10, 45].

У дослідженні за участю 200 643 осіб із біобанку Великої Британії поширеність імовірно

патогенних мутацій фенотипу із пізнім початком ХАФ становила 1 : 5732 випадків та для мутацій, що викликають класичний фенотип ХАФ, – 1 : 200 643 [29]. Загалом фенотип ХАФ із пізнім початком був частішим у дослідженнях, що включали скринінг новонароджених; співвідношення фенотипу із пізнім початком та класичного коливалося від 7 : 1 в Італії до 16 : 1 на Тайвані [79].

Слід зауважити, що більшість даних про поширеність ХАФ ґрунтуються на систематичному скринінгу популяцій високого ризику із проявами, типовими для прогресуючої ХАФ, як-то ГКМП, криптогенний інсульт чи термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) [15]. Поширеність ХАФ серед осіб із нез'ясованою ГЛШ коливається від 0 до 12% у ретельно відібраних когортах [46]. За оцінками, частота ХАФ у хворих на незрозумілу ГЛШ та ГКМП становить від 0,34 до 1,6% з-поміж дорослих (табл. 1) [15, 19, 41, 44, 52, 60, 89]; своєю чергою O. Azevedo et al. (2020) виявили ХАФ у 16,6% випадків серед 150 осіб із ГКМП [6].

## Етіологія та фенотипи ХАФ

Мутації гена GLA поділяють на патогенні, доброякісні (без клінічного значення) та варіанти із невизначеним впливом [24]. Як вказувалося вище, хвороба ХАФ є X-зчепленою лізосомною

хворобою накопичення, спричиненою патогенними мутаціями гена GLA [15, 65, 83].

ХАФ спочатку була описана у чоловіків із тяжким клінічним фенотипом [65]. Хоча раніше вважалося, що тяжкі клінічні прояви цього захворювання спостерігаються лише у гемізіготних чоловіків, дані реєстру Fabry Outcome Survey показали, що гетерозиготні жінки теж уражаються [54]. Тяжкість перебігу ХАФ у гетерозиготних жінок варіює від безсимптомного до тяжкого фенотипу, що має місце у гемізіготних чоловіків із класичним фенотипом ХАФ і частково залежить від типу мутації та феномена ліонізації X-хромосоми [65].

Залежно від статі, феномена ліонізації та патогенного варіанта гена, розрізняють два фенотипи ХАФ [26, 65, 74]:

1. Тяжкий клінічний фенотип ХАФ, відомий як класичний, характеризується відсутністю чи значно зниженою (<1% від норми) активністю  $\alpha$ -Gal A, виразним накопиченням Gb3 та початком симптомів у дитячому або підлітковому віці, ураженням багатьох органів і систем та прогресуючим порушенням їх функцій. Цей фенотип частіше спостерігається у чоловіків (але не виключно) без залишкової активності ферменту.



Г.В. Мостбауер

2. Некласичний фенотип ХАФ, або фенотип із пізнім початком, відзначається як у чоловіків, так і у жінок із частково збереженою активністю  $\alpha$ -Gal A і здебільшого проявляється ізольованим ураженням серця. У літературі некласичний варіант також називають «кардіальним» фенотипом ХАФ [24, 46].

## Клінічні прояви ХАФ

Типові клінічні прояви класичного фенотипу ХАФ включають ураження шкіри (ангіокератоми), гіпогідроз, периферичну нейропатію з акропарестезіями та больовими кризами, ранній інсульт, протейнурію, ХХН та ГКМП, порушення ритму серця, шлуноково-кишкові прояви, характерне помутніння рогівки і кришталіка тощо (табл. 2) [23, 26, 46, 57, 65]. Симптоми із боку органів і систем зазвичай виникають у молодих пацієнтів та включають, зокрема, ХХН із прогресуванням до термінальної ниркової недостатності, ГЛШ, фіброз міокарда, аритмії, транзиторні ішемічні атаки, інсульти та передчасну смерть [61, 65]. Варто зазначити, що клінічні прояви можуть виникати вже у ранньому дитинстві [54].

На відміну від класичного фенотипу, ХАФ із пізнім початком характеризується повільнішим прогресуванням захворювання, що пов'язано з наявністю залишкової активності ферменту  $\alpha$ -Gal A, а клінічні прояви переважно обмежуються серцем. Водночас у частини пацієнтів можливі екстракардіальні ураження, зокрема інсульт або патологія нирок [23, 26, 65]. Важливо підкреслити, що клінічні прояви захворювання гетерогенні, а ефективність специфічної терапії може змінюватися залежно від низки чинників: віку, статі, тяжкості патології, генетичного варіанта та часу початку лікування [23].

## Патофізіологія ураження ССС

Системне накопичення глікофінголіпідів у клітинах, насамперед Gb3 та lyso-Gb3, включно зі всіма типами клітин і тканин серця, як-то ендотеліальні та гладеньком'язові клітини судин, кардіоміоцити, ендокард, фіброласти клапанів і клітини провідної системи серця, призводить до порушення структури й функції клітин [26, 31, 61]. Також воно активує сигнальні шляхи, відповідальні за гіпертрофію клітин, і викликає запалення та активацію імунної системи [26]. Це накопичення патологічного субстрату в лізосомах може спричинити як гостре, так і хронічне запалення, що, своєю чергою, зумовлює прогресування ураження [42, 73]. Окрім того, накопичення глікофінголіпідів сприяє вивільненню прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), хемокінів, факторів росту, протромботичних чинників, а також викликає оксидантний стрес, апоптоз і порушення метаболізму, які відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні пошкодження органів і проліферації кардіоміоцитів із розвитком ГЛШ [8, 42, 73, 82].

Хронічне запалення при ХАФ також призводить до активації фіброblastів, їх проліферації та надмірного синтезу компонентів позаклітинного матриксу, що спричиняє розвиток фіброзу уражених органів, зокрема міокарда [42, 73].

Таблиця 1. Поширеність ХАФ серед пацієнтів із ГЛШ чи ГКМП

Автор(-и), рік публікації, посилання	Тип дослідження	Загальна к-ть пацієнтів, n	Поширеність, %
L. Monserrat et al., 2007 [60]	–	508	1 (0,9 у чол.; 1,1 у жін.)
T. Kubo et al., 2017 [41]	–	177	1,1
D. Doheny et al., 2018 [15]	Аналіз 63 досліджень	51 363	0,94 (чол.); 0,90 (жін.)
M.S. Maron et al., 2018 [52]	Когортне дослідження	585	0,34 (0,24 у чол.; 0,58 у жін.)
O. Azevedo et al., 2020 [6]	–	150	16,6
Y. Fan et al., 2021 [19]	The Asian Fabry Cardiomyopathy High-Risk Screening Study (ASIAN-FAME)	499	1,6 (2,4 у чол.)
Y. Xiao et al., 2021 [89]	–	217	0,93
S.P. Leung et al., 2024 [44]	The Asian Fabry Cardiomyopathy High-Risk Screening Study 2 (ASIAN-FAME-2)	426	0,7 (кардіальний фенотип ХАФ)

Таблиця 2. Природний перебіг класичного фенотипу ХАФ

Вік	Симптоми
До 16 років	<ul style="list-style-type: none"> <li>Акропарестезії, больові кризи: хронічне або періодичне відчуття печіння в долонях рук і підшів ніг, що провокуються фізичними навантаженнями, зміною температури, лихоманкою, стресом, вживанням алкоголю</li> <li>Ангіокератоми</li> <li>Ураження очей: воронкоподібна кератопатія (cornea verticillata), задньокапсулярна катаракта, звивисті судини сітківки або кон'юнктиви</li> <li>Втрата слуху</li> <li>Гіпо- чи ангідроз</li> <li>Гломерулярна гіперфільтрація (швидкість клубочкової фільтрації &gt;125 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>Альбумінурія</li> <li>Розлади травлення (біль, здуття живота, діарея)</li> <li>Втомлюваність</li> <li>Незрозуміла лихоманка</li> </ul>
Молодий вік (17-30 років)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клубочкова протейнурія</li> <li>Патологія серця: брадикардія, короткий інтервал PR, ГЛШ, порушення провідності серця</li> <li>Лімфедема</li> </ul>
Після 30 років	<ul style="list-style-type: none"> <li>Патологія серця: фіброз міокарда, ураження клапанів серця, аритмії, раптова смерть, серцева недостатність</li> <li>ХХН, діаліз</li> <li>Інсульт та транзиторна ішемічна атака</li> <li>Прогресуюча або раптова втрата слуху</li> </ul>

Примітка: Адаптовано за M. Michaud et al. (2021)

Додатково, ендотеліальна дисфункція й проліферація гладеньком'язових клітин судин можуть призводити до розвитку ішемії міокарда [8]. На рисунку 1 представлено патофізіологічні механізми ураження серця при ХАФ та відповідні клінічні наслідки [31].

### СС-прояви ХАФ

Як за класичного, так і за пізнього фенотипу ХАФ ураження ССС, зокрема розвиток серцевої недостатності (СН) та порушень ритму серця, є основною причиною погіршення якості життя та підвищеної смертності пацієнтів [32, 39, 65]. Тому регулярний клінічний моніторинг має важливе значення для оцінки прогресування захворювання та потребує міждисциплінарного підходу [70]. Частота СС-симптомів вища у чоловіків, ніж у жінок, проте експоненційно зростає із віком та прогресуванням захворювання у представників обох статей [47]. А. Linhart et al. (2020) зазначили, що ХАФ є недооціненою причиною СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та шлуночкових аритмій у чоловіків віком від 30 років і жінок після 40 років [46].

Як зазначалося вище, ХАФ характеризується широким спектром клінічних проявів і ознак із високою варіабельністю симптомів залежно від залишкової ферментативної активності  $\alpha$ -Gal A [59]. Ураження серця при класичному фенотипі ХАФ переважно починається у ранньому віці, поступово прогресує до виразних симптомів і ознак та зазвичай проявляється як ГЛШ та ГКМП, а також ураженням багатьох органів і систем [15, 23, 26, 35, 46, 57, 65]. ГЛШ розвивається приблизно у половини чоловіків та третини жінок віком від 30 років [27, 70]. Водночас у дітей та молодих осіб із ГЛШ встановлення діагнозу ХАФ є малоімовірним [59]. Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), такі як укорочення інтервалу PR та порушення реполяризації, є ранніми ознаками і передують появі симптомів цього захворювання [61, 70].

Для ураження серця характерні прогресуюча ГЛШ та фіброз, діастолічна дисфункція, ГКМП чи рестриктивна КМП (частіше ГКМП із концентричною гіпертрофією та мінімальною/відсутньою обструкцією виносного тракту), СН (переважно СНзбФВ), порушення провідності й ритму серця, синкопе, артеріальна гіпертензія (АГ) унаслідок ураження нирок, мікровазкулярна стенокардія, гострий інфаркт міокарда (ІМ), клапанні вади серця і РСС [6, 11, 31, 46, 48, 55, 59, 65, 91]. За даними А. Mehta et al. (2009), СС-ознаки чи симптоми спостерігали у 60% чоловіків та 50% жінок із ХАФ: у віці 29,2±14,4 року серед чоловіків і 34,5±17,6 року серед жінок.

Приблизно 60% пацієнтів із КМП мають різноманітні кардіальні прояви, такі як [11]:

- задишка при фізичному навантаженні, переважно пов'язана із СНзбФВ майже у чверті пацієнтів (тяжка СН III/IV ФК за NYHA зареєстровано у 10% випадках);
- біль у грудній клітці, спричинений дисфункцією мікросудин (у 23% випадків) та рідко – патологією епікардіальних артерій (частота ІМ – 2%);
- серцебиття (у 15-43% пацієнтів), найчастіше спричинене суправентрикулярними аритміями (у 17% випадків діагностовано фібриляцію передсердь, ФП), рідше – шлуночковими порушеннями серцевого ритму (в 8% пацієнтів – нестійка шлуночкова тахікардія [ШТ]);
- синкопе, частіше у чоловіків (1,7-5,6%) внаслідок дисфункції синусового вузла або тяжких порушень провідності (до 30%) та порушень ритму серця [59].

ГКМП є основним СС-проявом ХАФ [5]. Згідно із даними багатоцентрового дослідження, найпотужнішими предикторами ГКМП при ХАФ були біфасцикулярна блокада та наявність пізнього гадолінієвого підсилення (LGE) у базально-нижньобокових відділах ЛШ [7]. Результати іншого багатоцентрового випробування показали, що поширеність стенокардії становила 23 та 22%, серцебиття та аритмій – 27 і 26%, задишки при фізичному навантаженні – 23 й 23%, синкопе – 2 і 4% у жінок та чоловіків відповідно [47].

### Гіпертрофія лівого шлуночка

ГЛШ є найчастішою ознакою, про яку повідомляють 50% чоловіків та 33% жінок із ХАФ. Окрім того, наявність ГЛШ асоціювалася із вищою частотою СС-ознак та симптомів, незалежно від віку, статі або функціонального стану нирок [47]. Поширеність ГЛШ серед пацієнтів із ХАФ

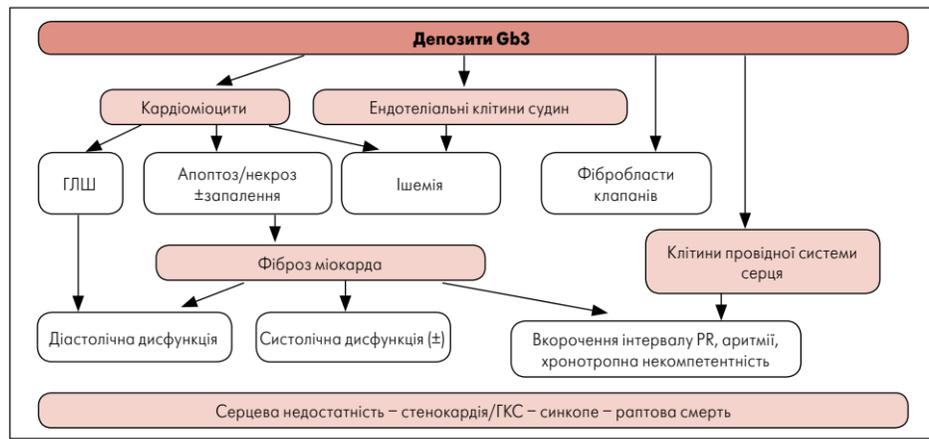


Рис. 1. Патофізіологія ураження серця при ХАФ та клінічні наслідки

Примітки: ГКС – гострий коронарний синдром. Адаптовано за А. Hagege et al. (2019)

представлена у таблиці 3 [3, 34, 47, 48, 50, 55, 71]. ГЛШ частіше є симетричною і концентричною, хоча можуть зустрічатися інші патерни ГЛШ, як-то асиметрична гіпертрофія міжшлуночкової перегородки чи гіпертрофія верхівки [5].

Згідно із результатами дослідження, поширеність ГЛШ становила 6,5% серед пацієнтів віком <40 років (20% у чоловіків та 0% у жінок) та 61,6% серед учасників віком ≥40 років (93,8% у чоловіків та 36,6% у жінок), причому в 75,5% випадків гіпертрофія виявилася симетричною [6]. За даними А. Linhart et al. (2000), ГЛШ була частою в осіб віком від 30 років: у 61% чоловіків і 18% жінок (p<0,001) [48]. Ступінь ГЛШ незалежно корелював із віком та логарифмом активності  $\alpha$ -Gal A ( $r^2 = 0,70$ ; p<0,001). До того ж вчені переважно виявляли концентричну ГЛШ та ремоделювання – у 36% пацієнтів, тоді як асиметричну гіпертрофію міжшлуночкової перегородки було зареєстровано у 10%.

На додачу, науковці активно вивчали зв'язок між ГЛШ та СС-подіями при ХАФ [67, 68, 87]. У проспективному дослідженні за участю 207 пацієнтів із середнім періодом спостереження 7,1 року було встановлено, що СС-смертність асоціювалася із ГЛШ: індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) виявився єдиним незалежним предиктором за результатами багатофакторного аналізу [68]. Іншими дослідниками виявлено, що збільшення ІММЛШ на 10 г/м<sup>2</sup> призводило до підвищення ймовірності несприятливих подій на 25% (відносний ризик [ВР] 1,25; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,08-1,45; p=0,003). Зв'язок між ІММЛШ та ризиком СС-подій (ВР 1,13; 95% ДІ 0,98-1,30; p=0,09) був подібним до такого між СС- та церебральними подіями разом узятими (ВР 1,18; 95% ДІ 0,98-1,44; p=0,09) серед пацієнтів, які отримували ФЗТ [3]. У порівняльному випробуванні встановлено, що АГ та ГЛШ були найбільш значущими предикторами серйозних несприятливих СС-подій (як-то ІМ, СН та серцева смерть). За даними

логістичного регресійного аналізу, відношення шансів (ВШ) для ГЛШ становило 4,8 у чоловіків (95% ДІ 1,03-22,2; p=0,0463) і 8,2 у жінок (95% ДІ 2,6-26,0; p=0,0003) [67].

Результати обсерваційного дослідження продемонстрували, що пацієнти із ГЛШ мали значно вищий ризик СС-подій, таких як ІМ, порушення ритму та провідності серця й хірургічне втручання на серці (ВР 1,57; 95% ДІ 1,21-2,05; p<0,001) порівняно із тими, в кого ІММЛШ був у межах норми на вихідному рівні. Водночас ризик подій з боку нирок суттєво не відрізнявся між підгрупами (ВР 1,90; 95% ДІ, 0,94-3,85; p=0,074) [22]. У моделі однофакторного аналізу також було показано, що підвищений ІММЛШ (ВР 2,21; 95% ДІ 1,43-3,42; p<0,001) та знижена швидкість клубочкової фільтрації (ВР 0,41; 95% ДІ 0,27-0,62; p<0,001) пов'язані з вищим ризиком розвитку несприятливих клінічних подій [78]. Згідно із даними багатоцентрового дослідження, за результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, ГЛШ у чоловіків була сильнішим предиктором наявності LGE (скориговане за віком ВШ 8,63; 95% ДІ 2,43-36,01; p<0,01). Натомість у жінок такої асоціації не виявлено (скориговане за віком ВШ 1,26; 95% ДІ 0,44-3,53; p = 0,66) [4].

Також у дослідженнях був показаний зв'язок між ГЛШ та шлуночковими аритміями [13, 77]. У проспективному одноцентровому випробуванні у всіх п'яти пацієнтів із нестійкою ШТ спостерігали максимальну товщину стінки ЛШ >20 мм і середній ІММЛШ 243,6±102 г/м<sup>2</sup> за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) [77]. У ретроспективному дослідженні в осіб із підвищеним ІММЛШ виявили більше порушень ритму серця загалом (p=0,007), шлуночкових аритмій (p=0,007) та стійкої ШТ (p=0,008) [13]. О. Azevedo et al. (2020) продемонстрували, що у пацієнтів із ГЛШ тяжкість СС-проявів була подібною у чоловіків і жінок, за винятком вищої поширеності СН серед жінок (75 vs 36,4%) [6]. На окрему увагу

також заслуговує гіпертрофія папілярних м'язів, що часто виявляється у пацієнтів із ХАФ [2, 11].

### Порушення ритму серця

Порушення ритму серця, ймовірно, відіграють провідну роль у підвищенні смертності серед хворих на ХАФ, при цьому РСС є основною її причиною. Накопичення глікофінголіпідів у серці при ХАФ спричиняє розвиток різних порушень ритму серця – переважно ФП, шлуночкових аритмій і брадикармій. Як зазначають А. Roy et al. (2024), дедалі більше даних свідчить про те, що КМП при ХАФ є первинно аритмогенним захворюванням, у якому кожна стадія – від накопичення, гіпертрофії, запалення й фіброзу – формує аритмогенний субстрат шляхом залучення різноманітних внутрішньоклітинних, позаклітинних та інших механізмів [72].

При ХАФ спостерігають варіабельність серцевого ритму, дисфункцію синусового вузла, надшлуночкову чи шлуночкову екстрасистолію; ФП та тріпотіння передсердь; атріовентрикулярні блокади (АВ) різного ступеня, блокаду лівої або правої ніжки пучка Гіса, нестійку/стійку ШТ та фібриляцію шлуночків (ФШ) [14, 59, 61, 72, 91]. Надшлуночкові аритмії зустрічаються частіше за шлуночкові, з яких переважно діагностують ФП [61, 72, 90].

ФП частіше зустрічається у пацієнтів віком >50 років із частотою 3,9% для персистуючої ФП та 13,3% – пароксизмальної ФП [77]. За даними досліджень, ФП діагностують у 4-31,3% осіб із ХАФ (табл. 4) [6, 32, 34, 64, 86]. Виникнення ФП при ХАФ можуть спричинити множинні чинники. Один із механізмів розвитку ФП при ХАФ полягає в інфільтрації глікофінголіпідами тканин передсердь, а також у їх накопиченні в ЛШ, що призводить до зниження його податливості, підвищення тиску наповнення і, як наслідок, до ремоделювання лівого передсердя (ЛП) та його дилатації [34, 69]. За даними спекл-трекінг ЕхоКГ, спостерігалось порушення насосної, резервуарної та провідної функцій ЛП, що покращувалися через рік ФЗТ. До того ж показники стрейнів ЛП були асоційовані з ФП та інсультом [69].

У дослідженні J.S. Shah et al. (2005) предикторами ФП при однофакторному аналізі були [77]:

- вік (p<0,001);
- діаметр ЛП (p=0,001);
- максимальна товщина стінки ЛШ (p=0,003);
- ІММЛШ (p=0,009);
- стенокардія (p=0,02).

При використанні цих предикторів у моделі покрокового логістичного регресійного аналізу вік залишився єдиним незалежним предиктором ФП (ВШ 1,2; 95% ДІ 1,1-1,3; p=0,001).

Незважаючи на високу поширеність симптоматичних аритмій, часту імплантацію кардіальних пристроїв та значну частоту РСС, точне визначення їх поширеності залишається складним завданням [35]. ШТ та ФШ є найчастішими шлуночковими аритміями; ШТ спостерігали у 1,8-31,3% пацієнтів (див. табл. 4) [6, 13, 34, 40, 56, 72, 77, 86, 87]. Одноцентрові дослідження продемонстрували вищу поширеність шлуночкових порушень ритму серця у чоловіків, ніж у жінок, проте тип мутації не впливав на їх частоту [24, 77, 87].

Основні фактори ризику шлуночкових порушень ритму серця включають: похилий вік, подовження комплексу QRS, чоловічу стать, прогресування фіброзу, вищий бал за індексом оцінки ступеня тяжкості Майнца (MSSI) [72]. Нестійка ШТ є частою знахідкою при амбулаторному моніторингу ЕКГ [77]. Її поширеність зростає з віком та корелює із прогресуванням LGE за даними МРТ серця [40]. В іншому дослідженні було продемонстровано, що серед пацієнтів із нестійкою ШТ усі були чоловіками з максимальною товщиною стінки ЛШ >20 мм [77].

Слід зупинитися також на даних багатоцентрового ретроспективного дослідження, за якими в осіб із імплантованими пристроями, як-то електрокардіостимулятор (ЕКС) та імплантований кардіовертер-дефібрилятор (ІКД), тягар аритмії, що потребував лікування, був високим. Так, у 26% осіб спостерігали нестійку ШТ, що потребувала медикаментозної терапії, у 28% – стійку ШТ, яка потребувала стимуляції/дефібриляції. ШТ із імплантованими пристроями були старшими, мали більшу масу ЛШ,

Продовження на наст. стор.

Таблиця 3. Поширеність ГЛШ у пацієнтів із ХАФ					
Автор(-и), рік публікації, посилання	Тип дослідження	К-ть пацієнтів, n	Чоловіки, %	Сер. вік, роки	Поширеність, %
A. Linhart et al., 2000 [48]	Порівняльне	30	43	39±10 (чол.); 35±19 (жін.)	61 (чол.), 18 (жін.)
A. Mehta et al., 2006 [55]	Огляд (дані пацієнтів, зареєстрованих у the Fabry Outcome Survey, FOS)	655	48,5	39±10 (чол.); 50±11 (жін.)	43 (чол.) 26 (жін.)
A. Linhart et al., 2007 [47]	Багатоцентрове	714	48,3	45±9 (чол.); 54±13 (жін.)	53 у чол.; 33 у жін. (неліковані)
T. Lobo et al., 2008 [50]	Порівняльне	38	78,9	42,8±11	64 (80 у чол.)
D.P. Deva et al., 2016 [13]	Ретроспективне	39	51	45,2 (22,3-64,4)	43,6 (концентрична ГЛШ), 12,8 (гіпертрофія міжшлуночкової перегородки чи верхівки)
M. Arends et al., 2017 [3]	Ретроспективне	236	55,6	46 (18-79)	58
S. Feriozzi et al., 2020 [22]	Обсерваційне	560	48	23,2±17,9	55
O. Azevedo et al., 2020 [6]	–	120	39	46±18	40,8 (6,5 <40 р., 61,6 ≥40 р.)
D. Rob et al., 2022 [71]	Проспективне	116	3 (без СН); 62 (із СН)	43±14 (без СН); 58±11 (із СН)	Концентрична: 16 (без СН); 66% (із СН) Ексцентрична: 1 (без СН); 9 (із СН)
R. Hiestand et al., 2023 [34]	Ретроспективне когортне	55	60	40,3±15,9	49,1 (ІММЛШ)

Початок на стор. 30

більше рубцевої тканини та більші розміри передсердь. Необхідно також зазначити, що у 29% хворих діагностували безсимптомну ФП [84].

Згідно з даними досліджень, РСС у пацієнтів із ХАФ спостерігали у 1,5-15% випадків (див. табл. 4) [8, 40, 64, 68, 77, 87]. Згідно із систематичним оглядом, факторами ризику РСС були: старший вік, чоловіча стать, ГЛШ, LGE та нестійка ШТ [8].

**Брадикардія та порушення провідності серця**

Брадіаритмії у пацієнтів із ХАФ зустрічаються частіше, ніж тахіаритмії [72, 85]. Порушення провідності серця включають дисфункцію синусового вузла, АВ-блокади та порушення внутрішньошлуночкової провідності [14, 59, 70, 72, 91]. Накопичення GB3 у клітинах провідної системи серця на ранній стадії ХАФ здатне призвести до прискореної АВ-провідності, що проявляється як короткий інтервал PR на ЕКГ. У міру прогресування захворювання накопичення GB3 та фіброз зумовлюють розвиток АВ-блокад, блокад ніжок пучка Гіса та дисфункції синусового вузла, які можуть потребувати імплантації ЕКС [5]. Брадикардія у стані спокою є поширеним явищем, яку спостерігали у 72% хворих на ХАФ із хронотропною некомпетентністю [50].

За даними досліджень, брадіаритмії/брадикардії чи порушення провідності серця у пацієнтів із ХАФ, що потребували імплантації постійного ЕКС, були у діапазоні від 1,8 до 19% випадків [14, 34, 64, 68, 86]. У систематичному огляді зважені оцінки частоти брадіаритмії становили 10% (сукупний медіанний час спостереження – 4,5 роки) [85]. Своєю чергою, за даними іншого дослідження, в осіб із розвинутою КМП брадикардія мала місце у 43,8% випадків [86].

Згідно із результатами перехресного дослідження, брадіаритмії були зареєстровані у 23% хворих на ХАФ і корелювали з віком, масою ЛШ, ФВ ЛШ та порушенням резервуарної функції ЛП. Окрім того, брадіаритмії, асоційовані з клінічно значущою дисфункцією синусового вузла (як-то виразна синусова брадикардія та синусові паузи), діагностували у 12% випадків. Пацієнти із брадіаритміями були старшими та мали нижчу частоту серцевих скорочень у стані спокою [14]. R. Vijarigaru et al. (2019) діагностували АВ-блокади у 17% хворих. У досліджуваній когорті ЕКС імплантували 42% пацієнтам із брадикардією, а ІКД – 48% особам відповідно до показань [84].

За наявними даними, у пацієнтів із пізнім фенотипом ХАФ АВ-блокади спостерігали у 18,3%, АВ-блокаду 1-го ст. – у 12,6%, 2-го ст. – у 5%, 3-го ст. – у 5%, блокаду правої ніжки пучка Гіса – у 18,6%, блокаду передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса – у 22,3%, блокаду лівої ніжки пучка Гіса – у 0,9%, біфасцикулярну блокаду – у 13,4%; ЕКС був імплантований 5,8% хворих [6]. В осіб із ГЛШ АВ-блокади діагностували у 30,4%, АВ-блокаду 1-го ст. – у 21,4%, 2-го ст. – у 4,1%, 3-го ст. – у 12,2%, блокаду правої ніжки пучка Гіса – у 43,2%, блокаду передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса – у 51,2%, блокаду лівої ніжки пучка Гіса – у 2,4%, біфасцикулярну блокаду – у 29,2%; ЕКС імплантували 14,3% пацієнтів.

До факторів ризику, асоційованих із брадіаритмією, належать [14, 72]:

- збільшення віку;
- дисфункція ЛП;
- низька частота серцевих скорочень у стані спокою;
- подовження інтервалу PR та комплексу QRS;
- приймання β-адреноблокаторів;
- порушення глобального позовжнього стрейну ЛШ.

Слід зазначити, що за даними дослідження не було виявлено жодних суттєвих відмінностей у частоті брадикардії залежно від статі або типу мутації гена GLA при ХАФ [24].

**Ішемічна хвороба серця**

У пацієнтів із ХАФ встановлений підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця [91]. За даними реєстру Fabry Outcome Survey, стенокардію при фізичному навантаженні, зумовлену мікросудинною дисфункцією, спостерігали у 23 і 33% осіб за різними джерелами [47, 87]. У патогенезі ішемії міокарда важливу роль відіграють дисфункція коронарних мікросудин, описана при ХАФ із ГЛШ або без неї, підвищення потреби міокарда в кисні, що виникає через ГЛШ, зменшення просвіту дрібних артерій унаслідок гіпертрофії та гіперплазії гладеньком'язових клітин, а також набряку та проліферації ендотеліальних клітин з інфільтрацією глікофіліпідів [12, 33].

У пацієнтів із ХАФ і стенокардією та ГЛШ, в яких проба із дозованим фізичним навантаженням була позитивною, а за даними однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) виявили стрес-індуковані дефекти перфузії, в епікардіальних коронарних артеріях спостерігалось сповільнення кровотоку без структурних змін [12]. Автори зазначили, що патологія дрібних судин (значне звуження просвіту більшості інтрамуральних артерій) корелювала з уповільненим коронарним кровотоком та виразністю

фіброзу, але не з віком, статтю та ступенем ГЛШ. Це підтверджено результатами іншого невеликого дослідження (10 чоловіків та 24 осіб контрольної групи), згідно з якими біль у грудній клітці під час фізичного навантаження мала місце у 60% чоловіків, але у жодного з них не було значущих обструктивних змін коронарних артерій за даними коронарографії. Проте у пацієнтів відзначали виразну дисфункцію коронарних мікросудин, на яку не вплинула ФЗТ протягом у середньому 10,1 місяця [17]. На відміну від цих доказів, результати багаточислового випробування показали, що загальна поширеність ХАФ серед осіб із болем у грудній клітці з нормальними або необструктивними коронарними артеріями становила лише 0,15% випадків [33].

Інші науковці виявили несподівано високу поширеність коронароспазму в 89% пацієнтів із ХАФ при проведенні провокаційного тесту з ацетилхоліном із симптомами та ішемічними змінами на ЕКГ, але це дослідження охоплювало лише дев'ять пацієнтів [38]. У літературі описаний клінічний випадок коронароспазму і ФШ у 43-річного чоловіка із синусовою брадикардією та ГЛШ, в якого ХАФ не було діагностовано раніше. За даними сімейного анамнезу встановлено, що у матері були ГЛШ нез'ясованого генезу та синдром слабкості синусового вузла. Після дообстеження у пацієнта було виявлено низьку активність α-Gal А у плазмі крові. Хворому призначили ФЗТ. Однак під час п'ятого введення агалсидази-β у чоловіка розвинулася ФШ, а на ЕКГ, що була зареєстрована безпосередньо перед ФШ, спостерігали елевачію сегмента ST у нижніх відведеннях із реципрокною депресією сегмента ST. При проведенні МРТ серця LGE у міокарді не відзначалося, як і стенозу коронарних артерій за даними коронарографії. Крім того, коронароспазм був викликаний внутрішньо-коронарним введенням ацетилхоліну [39].

**Дилатація аорти**

Це поширена знахідка у хворих на ХАФ, переважно із легкою або помірною її дилатацією, частота якої зростає з віком та є значно вищою у чоловіків, ніж у жінок. Розширення аорти на рівні синуса Вальсальви було виявлено у 32,7% чоловіків та 5,6% жінок, дилатацію висхідної аорти – у 29,6% чоловіків та у 21,1% жінок, аневризми – у 9,6% чоловіків та 1,9% жінок [9]. Розвиток дилатації аорти при ХАФ можна пояснити, зокрема, дегенеративними змінами середньої оболонки аорти, спричиненими накопиченням глікофіліпідів [5]. Однак про необхідність хірургічного втручання або ускладнень, включно із розривом або розшаруванням аневризми аорти, повідомлення відсутні [11].

**Клапанні вади серця**

Недостатність аортального, мітрального та трикуспідального клапанів є поширеною у пацієнтів із ХАФ через потовщення стулок клапанів [90, 91]. Однак стенозичні ураження клапанів спостерігаються рідко, як і значне ураження клапанів серця [11, 90]. За даними дослідження, незначне потовщення стулок аортального і мітрального клапанів фіксували у 25,5% пацієнтів, а незначний пролапс мітрального клапана – у 10,9% [37]. Згідно із результатами іншої роботи, незначні структурні зміни мітрального клапана були виявлені у 57% хворих, аортального клапана – у 47% із частим розвитком їх недостатності незначного або легкого ступеня [48]. Вчені зазначили, що кількість осіб із ХАФ, які потребували втручання, була низькою [47]. Причини розвитку аортальної недостатності є дилатація кореня аорти та рідше – відкладення глікофіліпідів [11].

**Артеріальна гіпертензія**

Артеріальну гіпертензію (АГ) спостерігали у 7,3-36% пацієнтів із ХАФ [3, 13, 32, 34, 55, 78]. Проте інші дослідники зазначили, що АГ в осіб із ХАФ є нечастим явищем за відсутності дисфункції нирок [31, 59]. Аналіз даних 2869 хворих із the Fabry Registry показав, що АГ являє собою потужний предиктор серйозних несприятливих СС-подій (як-то ІМ, СН та кардіальна смерть). За даними логістичного регресійного аналізу, ВШ для АГ у чоловіків становило 7,8 (95% ДІ 2,1-28,6; p=0,0019), а у жінок – 4,5 (95% ДІ 1,6-12,3; p=0,0037) [67].

**Серцева недостатність**

ХАФ асоційована із розвитком СН [47, 71]. Гіпертрофія та фіброз міокарда шлуночків є причиною розвитку діастолічної та систолічної дисфункції, які у поєднанні з порушеннями ритму та провідності серця, клапанними вадами серця й ішемією міокарда сприяють розвитку СН [5]. D. Rob et al. (2022) виявили високу поширеність симптоматичної СН у 116 осіб із ХАФ, попри значну кількість хворих, що отримували ФЗТ [71]. Так, 41% пацієнтів мали симптоматичну СН (середній вік – 58±11 років, 62% чоловіків), із них СНзбФВ діагностували у 91% випадків, яка була домінуючим фенотипом СН. O. Azevedo et al. (2020) діагностували СН у 20% пацієнтів із ХАФ та у 49% – із ГЛШ [6]; інші дослідники – у 9,1% хворих на ХАФ [34].

Слід підкреслити, що зниження ФВ ЛШ може розвиватися на пізніх стадіях КМП, асоційованої з ХАФ, яке спостерігали у 6-8% пацієнтів, переважно за відсутності ФЗТ [80, 81]. Встановлено, що зниження ФВ ЛШ корелювало зі зростанням смертності [80]. За даними реєстру Fabry Outcome Survey, задишку при фізичному навантаженні та СН спостерігали у 23% осіб [47]; за даними іншого дослідження – у 48% хворих [87].

За доступними доказами, ІММЛШ має найвищу діагностичну цінність (чутливість – 71%, специфічність – 83%) для виявлення СН при ХАФ, за ним ідуть E/e' >9 (чутливість – 76%, специфічність – 78%) і глобальна позовжня деформація ЛШ <16% (чутливість – 54%, специфічність – 88%), які достовірно корелюють із рівнем N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) (усі p<0,001). За час спостереження (в середньому 1208±444 дні) у пацієнтів із СН відзначалися вищий рівень смертності від усіх причин і прогресування СН (33 vs 1,5%; p<0,001). Збільшення ІММЛШ, E/e' >9 і глобальна позовжня деформація ЛШ <16% були пов'язані з вищою смертністю від усіх причин і прогресуванням СН [71].

Дані іншого випробування продемонстрували, що річна частота розвитку тяжкої СН становила 1,62 на 100 людино-років. Загалом у 10,6% пацієнтів розвинулися симптоми тяжкої СН (≥III ФК за класифікацією NYHA) до або під час спостереження. Вік при першому обстеженні, бал за MSSІ, діаметр ЛП та ІММЛШ виявилися однофакторними предикторами розвитку тяжкої СН. У багаточисловому аналізі вік та бал за MSSІ були значущими предикторами СН [68]. За результатами порівняльного дослідження, у 5,8% чоловіків та 3,7% жінок спостерігалися серйозні СС-події (ІМ, СН або серцева смерть) у середньому віці 45 та 54 років відповідно. Водночас СН була найпоширенішою першою СС-подією, про яку повідомили 3,5% чоловіків і 2,3% жінок [67].

Таблиця 4. Поширеність ФП, ШТ та фатальних подій при ХАФ

Автор(-и), рік публікації, посилання	Тип дослідження	n пацієнтів; чоловіки, %	Сер. вік, роки	Сер. період спостереження (діапазон), роки	ФП, %	ШТ, %	РСС, %	СС-смерть, %	Смерть від будь-яких причин, %
J.S. Shah et al., 2005 [77]	Обсерваційне позовжнє проспективне когортне	78, надалі 66; 55	43,5±15	1,9 (0,3-10)	3,9 (персистуюча); 13,3 (пароксизмальна)	8,3	1,5	1,5	1,5
F. Weidemann et al., 2013 [87]	Обсерваційне позовжнє проспективне когортне	40; 77,5	40±9	6	–	30	15	15	17,5
J. Kramer et al., 2014 [40]	Обсерваційне позовжнє проспективне когортне	73; 48	39±11	4,8±2,4	–	17,8	6,8	–	–
V. Patel et al., 2015 [68]	Обсерваційне позовжнє проспективне когортне з ретроспективним аналізом	207; 47,3	44±14,9	7,1 (4,0-9,1)	6	–	2,4	3	5,8
F. Weidemann et al., 2016 [86]	Проспективне	16; 75	52±11	1,2 (0,3-2,0)	31,3	31,3 (імплантація ІКД – 25)	–	–	–
D.P. Deva, 2016 [13]	Ретроспективне перехресне	39; 51	45,2 (34,7-55,5)	–	13	13	–	–	–
L.Z. Di et al., 2018 [14]	Ретроспективне перехресне	53; 42	45	–	21	8	–	–	–
S. Baiget et al., 2018 [8]	Огляд 13 досліджень	4185; 50	37,6	1,2-10	–	15,3	5,9	4,9	8,3
K. Hanneman et al., 2020 [32]	Ретроспективне когортне	90; 34,4	44±15	3,6	–	1 (стійка), 21 (нестійка)	–	1	–
O. Azevedo et al., 2020 [6]	–	120; 39	46±18	–	5 (у пацієнтів із ГЛШ – 12,2)	12, (нестійка); 28,6 (у пацієнтів із ГЛШ)	–	–	–
C. Orsborne et al., 2022 [64]	Поздовжнє проспективне	200; 39,5	46±13	4,5 (2,7-6,3)	6	–	–	–	–
R. Hiestand et al., 2023 [34]	Ретроспективне когортне	55; 40	40	4,9 (3,7-5,9)	12,7	1,8 (стійка)	–	1,8	–
M.C. Meucci et al., 2023 [56]	Багаточислове ретроспективне обсерваційне	314; 44	45 (31-55)	8	9	3,3	–	3,3	–

Продовження читайте в № 5, 2025



# Health-ua.com

Спеціалізований  
медичний  
портал



# Етацизин

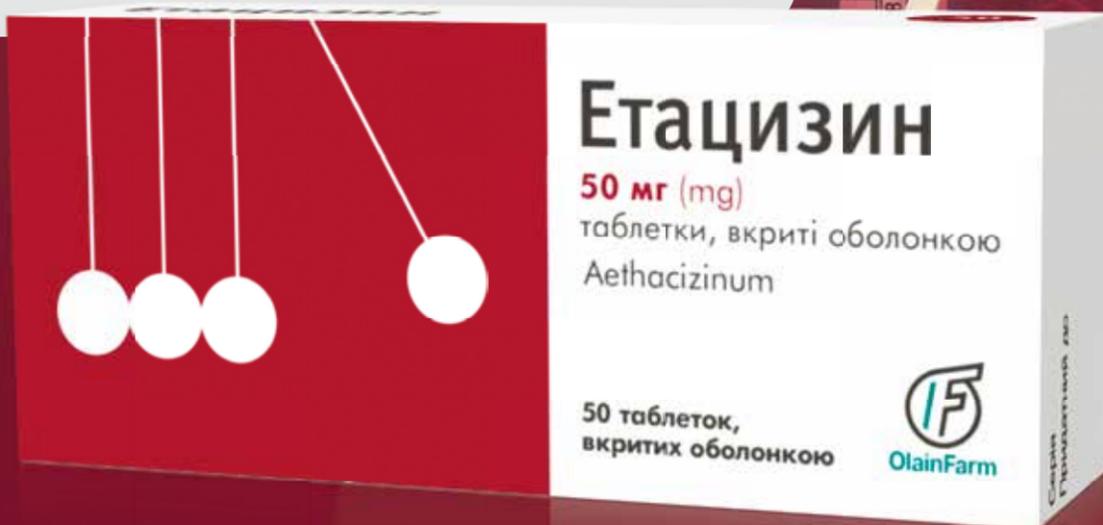
етацизин таблетки 50 мг, № 50



OlainFarm

**ОРИГІНАЛЬНИЙ  
АНТИАРИТМІЧНИЙ  
ПРЕПАРАТ  
№ 1 У КЛАСІ 1С\*  
З ДОВЕДЕНИМ  
ПРОФІЛЕМ БЕЗПЕКИ<sup>1</sup>**

- **Ефективний контроль ритму в пацієнтів з аритміями<sup>2</sup>**
- **Має мінімальний ризик міжлікарської взаємодії<sup>3</sup>**
- **Рекомендований при вагусумовленій ФП<sup>4</sup>**



ФП – фібриляція передсердь. \*Джерело: PharmExplorer Proxima Research, YTD July 2025

1. Інструкція для медичного застосування лікарського препарату Етацизин, таблетки 50 мг. Наказ МОЗ України від 23.10.2020 р. № 2417, РП № UA/3771/01/01.

2. Сичов О.С., Романова Є.Н., Срібна О.В. Оцінка ефективності та безпеки препарату етацизин у хворих з порушеннями ритму без вираженої органічної патології серця. Аритмологія, 2016, № 3 (19).

3. Сидорова Н.М. Антиаритмічні препарати ІС класу: усвідомлений вибір. Праці Латвійської академії наук. Розділ В, Том 77 (2023), № 2 (743), с. 83-91. DOI: 10.2478/prolas-2023-0012.

4. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М., Сичов О.С. (ред.) Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. 6-те вид., переробл. і доповн. Четверта хвиля, Київ, 2023. 384 с. (С. 266-267.)

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

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

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Maryna.Babenko@olainfarm.com.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського, 119х, офіс 34.

Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Етацизин можна завантажити за цим кодом

