

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ®

Том 14, № 5, 2021

АНТАРЕС®

До двох разів інтенсивніший
обмін кисню в міокарді^{1,2}

Антарес® –
ще більш дієва підтримка
при ішемічній хворобі серця!*

- Оригінальний міокардіальний протектор та антиоксидант
- До двох разів потужніший протиішемічний ефект
- Покращений комплаєнс



Р.П. UA/17096/01/01 від 05.12.2018 до 05.12.2023 / Р.П. UA/16819/01/01 від 13.07.2018 до 13.07.2023

АНТАРЕС®

ДІЮЧА РЕЧОВИНА: 1 мл розчину містить морфоліневої солі тіазолної кислоти в перерахуванні на 100% речовину 50 мг, що еквівалентно 33,3 мг тіазолної кислоти. 1 таблетка містить морфоліневої солі тіазолної кислоти у перерахуванні на 100% речовину 200 мг, що еквівалентно 133 мг тіазолної кислоти. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА:** КАРДІОЛОПІЧНІ ПРЕПАРАТИ. Код АТХ: C01E B23. **КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ: ПОКАЗАННЯ.** У комплексному лікуванні ішемічної хвороби серця: стенокардії, інфаркту міокарда. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до тіазолної кислоти, гостра ниркова недостатність. Період вагітності та годування груддю. Дітячий вік (до 18 років). **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** Препарат зазвичай добре переноситься. У хворих із підвищеною індивідуальною чутливістю можуть виникати свербіж, почервоніння шкіри, висипання, кропив'янка та ін.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Антарес. Інформацію про склад, характеристику, протипоказання та побічну дію наведено в інструкції для лікарських засобів Антарес таблетки по 200 мг та Антарес розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. **ВИРОБНИКИ:** ЛЗ Антарес таблетки по 200 мг — АТ «Галичфарм», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139; ЛЗ Антарес розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл — АТ «Галичфарм», Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 07.10.2021 р.

1. У комплексному лікуванні ішемічної хвороби серця, порівняно з ЛЗ Тіотриазолін®, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл.

2. Дослідження TITAN

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Леркамен®

Лерканідипін

Лерканідипін
забезпечує стійке зниження артеріального тиску*,
покращує кліренс креатиніну і зменшує
мікроальбумінурію у пацієнтів з патологією нирок*



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Леркамен® 10 та Леркамен® 20

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг або 20 мг. **Показання.** Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату. Жінки репродуктивного віку, якщо вони не застосовують ефективну контрацепцію. Обструкція судин, що виходять із лівого шлуночка. Нелікована застійна серцева недостатність. Нестабільна стенокардія. Тяжкі порушення функції печінки або нирок. Протягом 1 місяця після інфаркту міокарда.

Спосіб застосування та дози. Таблетки Леркамену® приймати перорально, 1 раз на добу, принаймні за 15 хвилин до їди.

Побічні реакції. Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$): головний біль, запаморочення, серцебиття, приливи, периферичні набряки. Рідкі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та дуже рідкі ($< 1/10000$) побічні реакції наведено в інструкції для медичного застосування препаратів.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повними інструкціями для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів; затверджені наказами МОЗ України — Леркамен® 10 від 05.12.2018 № 2260 зі змінами від 06.04.2020, наказ № 777, Леркамен® 20 від 30.11.2020 № 2759.

*Guido Grassi et al. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. J Pharmacol Pharmacother. 2017 Oct-Dec; 8(4): 155-165. Зверніть увагу: лерканідипін протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв), у тому числі пацієнтам, які знаходяться на діалізі.



за ліцензією RECORDATI

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ

Адреса: Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89

UA_Ler_01_2021_V1_Advert.
Затверджено 28.04.21.

Шановні читачі!



Осінь є періодом активної роботи щодо збільшення не тільки обсягів надання допомоги, а й навчання та наукової діяльності.

Як ми й обіцяли, у цьому номері ми розмістили новинки Європейського конгресу кардіологів 2021 року. Зрозуміло, що подати повний текст європейських рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань ми не зможемо, але я думаю, що в наступних номерах ми спробуємо зробити їх виклад для практичної діяльності. У вересні 2021 року в Києві в змішаному форматі відбувся Національний конгрес кардіологів України. У цьому номері ми розмістили резолюцію конгресу та фотозвіт про його учасників та формат проведення. У жовтні з успіхом пройшов Національний конгрес ревматологів, на якому обговорювалися актуальні питання ураження серцево-судинної системи при дифузних захворюваннях сполучної тканини та COVID-19. І на жаль, до нас прийшла нова хвиля захво-

рюваності на COVID, яка знову призвела до локдауну та перевантаження системи надання допомоги. Можна довго говорити про провали вакцинації на рівні державних структур, але ми з вами провалили вакцинацію серед медичних працівників. Думаю, що це те, на чому зараз слід зосередити всю увагу, тому що якщо ми не будемо захищеними, то не будуть захищені й наші пацієнти, а також наші близькі.

Не буду переказувати зміст номера, ви його вже тримаєте в руках. Бажаю вам здоров'я та приємного прочитання матеріалів. Як завжди, сподіваємося на плідну співпрацю з вами, чекаємо на ваші клінічні випадки, статті, огляди та лекції. Також будемо вдячні за будь-які конструктивні зауваження, які зможуть поліпшити роботу нашого журналу.

**З найкращими побажаннями,
Юрій СІРЕНКО** ■



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

HYPERTENSION

Arterial'naâ gipertenziâ

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у червні 2008 року
Періодичність виходу: 6 разів на рік**

Том 14, № 5, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, OUCI



АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ®

Arterial'naâ gipertenziâ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 14, № 5, 2021

ISSN 2224-1485 (print)
ISSN 2307-1095 (online)

Передплатний індекс 99320



**Засновник та видавець
Заславський О.Ю.**

**Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.**

Адреси для звертань

Із питань передплати:

info@mif-ua.com
тел. +38 (067) 325-10-26

**Із питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:**

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 13036-1920Р. Видано Держав-
ною реєстраційною службою України 03.08.2007 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,77
Тираж 20 000 прим. Зам. 2021-аг-79.

Адреса редакції: 04107, м. Київ, а/с 74

Тел. +38 (067) 325-10-26.

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Артеріальна гіпертензія»)
www.mif-ua.com

<http://hypertension.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

**Головний редактор
Сіренко
Юрій Миколайович**

Редакційна рада

Березняков І.Г. (Харків)
Більченко О.В. (Харків)
Богмат Л.Ф. (Харків)
Візир В.А. (Запоріжжя)
Долженко М.М. (Київ)
Єна Л.М. (Київ)
Жарінов О.Й. (Київ)
Іванов Д.Д. (Київ)
Коваль С.М. (Харків)
Ковальова О.М. (Харків)
Котовська Ю.В. (Москва, Росія)
Маньковський Б.М. (Київ)
Середюк Н.М. (Івано-Франківськ)
Смирнова І.П. (Київ)
Топчій І.І. (Харків)
Целуйко В.Й. (Харків)
Чазова І.Є. (Москва, Росія)
Nilsson P. (Нільсон П.)
(Мальме, Швеція)
Toub Sh. (Туб Ш.)
(Онтаріо, Канада)
Viigimaa M. (Віігіма М.)
(Таллінн, Естонія)

Відповідальний секретар

Радченко Ганна Дмитрівна
e-mail: ahjournal@bigmir.net

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Заславський О.Ю., 2021

ЗМІСТ

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

Звернення головного редактора 1

ОГЛЯД

Тетяна Чистик

Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів
з коморбідними станами:
особливості корекції 9

*Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д.,
Живило І.О., Боцюк Ю.А.*

Алгоритми діагностики та лікування
ідіопатичної легеневої артеріальної
гіпертензії 12

НА ДОПОМОГУ КЛІНІЦИСТУ

Claudio Ferri

Роль небівололу в пацієнтів
з артеріальною гіпертензією: від профілю
до рекомендацій щодо лікування 36

Ковальова О.М.

Клінічні детермінанти маніфестації
коронавірусної хвороби (COVID-19) 49

Тетяна Чистик

Фіксовані комбінації препаратів —
основа сучасної антигіпертензивної
терапії 80

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

Сіренко Ю.М.

Новини Європейського конгресу
кардіологів — 2021 56

Резолюція

XXII Національного конгресу
кардіологів України
(Київ, 21–24 вересня 2021 р.) 63

У Києві з успіхом пройшла ювілейна

30-та Міжнародна виставка
Public Health 2021 71

CONTENTS

EDITOR'S PAGE

Appeal of editor-in-chief 1

REVIEW

Tetiana Chistyuk

Cardiovascular risk in patients
with comorbid conditions:
features of correction 9

*Yu.M. Sirenko, G.D. Radchenko,
I.O. Zhivilo, Yu.A. Botsyuk*

Algorithms for the diagnosis
and treatment of idiopathic pulmonary
arterial hypertension 12

TO HELP CLINICIANS

Claudio Ferri

The role of nebivolol in the management
of hypertensive patients: from pharmacological
profile to treatment guidelines 36

O.M. Kovalyova

Clinical determinants of coronavirus disease
COVID-19 manifestation 49

Tetiana Chistyuk

Fixed-dose drug combinations
are the basis of modern antihypertensive
therapy 80

PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE

Yu.M. Sirenko

News of the European Society
of Cardiology Congress 2021 56

Resolution

of the XXII National Congress
of Cardiologists of Ukraine
(Kyiv, September 21–24, 2021) 63

The anniversary 30th International

Public Health 2021 Exhibition
was successfully held in Kyiv 71

ОЗАЛЕКС®

Розувастатин

ВЕЛИКИЙ ТА МОГУТНІЙ



ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми
тел.: (044) 495 82 88
www.kusum.ua

Склад. Діюча речовина: розувастатин (rosuvastatin). **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Механізм дії. Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ. **Терапевтичний ефект** досягається протягом 1 тижня після початку терапії, а через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % від максимального можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно зберігається. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних порушень. Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення. **Спосіб застосування та дози.** Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і протягом лікування. Розувастатин можна приймати у будь-який час дня незалежно від прийому їжі. Лікування гіперхолестеринемії. Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально 1 раз на добу. У разі необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні. **Побічні реакції.** З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості. **Психічні розлади:** депресія. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, поліневропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, задишка. З боку травного тракту: запор, нудота, абдомінальний біль, панкреатит, діарея. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових трансаміназ. З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висип, кропив'янка. З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: міалгія, міопатія, рабдоміоліз, артралгія, ураження сухожиль.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ

Оцінка контролю артеріального тиску в дорослих осіб, які взяли участь у програмі самостійного контролю артеріального тиску за допомогою мобільних технологій.....	73
USPSTF виключає з рекомендацій прийом аспірину для осіб старше 60 років як первинну профілактику серцево-судинних захворювань.....	74
Разова добова доза ривароксабану може асоціюватися з вищим ризиком кровотечі, ніж інші пероральні антикоагулянти	76
Тривалість сну та ризик гіперліпідемії: систематичний огляд та метааналіз проспективних досліджень	77
FDA ставить нову мету щодо зниження споживання солі в повсякденному раціоні американців	77
Офісний, центральний та амбулаторний рівні артеріального тиску для прогнозування першого інсульту в літніх осіб: когортне дослідження в громаді	78

ADVANCES IN CARDIOLOGY

Assessment of hypertension control among adults participating in a mobile technology blood pressure self-management program	73
USPSTF excludes aspirin from guidelines for people over 60 as primary prevention of cardiovascular diseases	74
Rivaroxaban's single daily dose may lead to higher bleeding risk than other oral anticoagulants	76
Sleep duration and risk of hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies	77
The FDA has set a new goal of reducing salt intake in the daily diet of Americans	77
Office, central, and ambulatory blood pressure for predicting first stroke in older adults: a community-based cohort study	78

Lercanidipine

Ванлерк



Безперервність курсу лікування
завдяки доступності*

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВАНЛЕРК®. **Склад:** 1 таблетка містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг або 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини. Похідні дигідропіридину. Код АТХ C08C A13. **Показання.** Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості. **Протипоказання.** Обструкція вивідного відділу лівого шлуночка; нелікована застійна серцева недостатність; нестабільна стенокардія чи нещодавній (протягом 1 місяця) інфаркт міокарда; тяжка печінкова недостатність; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв), виключаючи пацієнтів на гемодіалізі; одночасне застосування з потужними інгібіторами СYP3A4, циклоспорином, грейпфрутом або грейпфрутовим соком. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати препарат банано вранці, не менше ніж за 15 хвилин до сніданку; цей лікарський засіб не можна приймати з грейпфрутовим соком. Рекомендована доза становить 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбір дози має бути поступовим, оскільки максимальна антигіпертензивна дія розвивається протягом 2 тижнів лікування. **Побічні реакції:** головний біль, сонливість, посилене серцебиття, гіпотензія та інші. **Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препарату Ванлерк. РП МОЗ України № UA/18884/01/01, № UA/18884/01/02, наназ №1680 від 06.08.2021.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

* Під безперервністю курсу мається на увазі можливість придбання упаковки препарату ВАНЛЕРК за ціною, рівною порівнянню з іншими препаратами лерканідипіну в Україні (згідно зі звітом аналітичної системи дослідження ринку "PharmExplorer" від 09.2021, роздрібні ціни).

BIOEQIV
ВАНЛЕРК біоєквівалентний
референтному лерканідипіну

Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з коморбідними станами: особливості корекції

Сучасна медицина приділяє багато уваги хворим з коморбідною патологією, зокрема з поєднанням захворювання серцево-судинної системи і хронічної хвороби нирок (ХХН). Загальновідомо, що смертність нефрологічних пацієнтів формується в основному за рахунок кардіоваскулярних подій. Тому сучасна тактика ведення осіб із ХХН базується на лікуванні самої патології нирок і зниженні кардіоваскулярних ризиків.

21–24 вересня у гібридному форматі online/offline відбувся XXII Національний конгрес кардіологів України, у рамках якого були розглянуті актуальні питання діагностики й лікування артеріальної гіпертензії (АГ), порушення ритму серця, гострого коронарного синдрому, хронічної серцевої недостатності. Також обговорювалися питання корекції кардіоваскулярного ризику в коморбідних пацієнтів, можливості статинотерапії в епоху пандемії COVID-19 та інші.

З доповіддю «Особливості корекції кардіоваскулярного ризику в пацієнта з коморбідними станами» виступив заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика Дмитро Дмитрович Іванов.

За даними Global Burden of Disease Study (2017), близько 10–12 % дорослого населення планети страждають від хронічної хвороби нирок. Смерть пацієнтів із ХХН у більшості випадків викликана серцево-судинними подіями, а її частота в 10–20 разів перевищує загальнопопуляційні показники. З огляду на це при веденні пацієнтів із ХХН і серцево-судинними захворюваннями важливо проводити терапію, спрямовану на гальмування прогресування хронічної ниркової недостатності (ХНН) і профілактику серцево-судинних подій (Neuen B.L., 2019).

Пацієнти з ХХН мають кардіоваскулярний ризик за наявності артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності й ішемічної хвороби серця. Зростання ризику відзначається при швидкості фільтрації сечі менше за 60 мл/хв/1,73 м² і підвищенні рівня співвідношення альбуміну/креатиніну (САК) понад 30 мг/моль.

Це знайшло відображення в останніх міжнародних рекомендаціях KDIGO-2020, згідно з якими виділяється 5 стадій ШКФ:

— G1: ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м² — нормальна або висока;

— G2: ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² — незначно знижена;

— G3a: ШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м² — незначно або помірно знижена;

— G3b: ШКФ 30–44 мл/хв/1,73 м² — помірно або виражено знижена;

— G4: ШКФ 15–29 мл/хв/1,73 м² — виражено знижена;

— G5: ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² — ниркова недостатність.

У нових рекомендаціях передбачено поділ 3-ї стадії ХХН за рівнем ШКФ на стадії 3a і 3b, оскільки нирковий і серцево-судинний прогнози не однакові в групах осіб з ХХН 3-ї стадії з ШКФ від 59 до 45 мл/хв/1,73 м² і від 44 до 30 мл/хв/1,73 м². Якщо в підгрупі осіб із ШКФ від 59 до 45 мл/хв/1,73 м² дуже високі серцево-судинні ризики при помірних темпах прогресування ХХН, то в пацієнтів із рівнем ШКФ від 44 до 30 мл/хв/1,73 м² ризик розвитку термінальної ХНН (ТХНН) виявляється вищим, ніж ризик летальних серцево-судинних ускладнень.

Ризики серцево-судинної смертності, розвитку ТХНН і прогресування ХХН у будь-якому діапазоні ШКФ істотно розрізняються залежно від рівня співвідношення альбуміну/креатиніну. У рекомендаціях KDIGO-2020 було запропоновано виділити такі категорії альбумінурії:

— A1 (САК < 3 мг/моль) — нормальна або незначно підвищена;

— A2 (САК 3–30 мг/моль) — помірно підвищена;

— A3 (САК > 30 мг/моль) — виражено підвищена.

Отже, використання категорій ШКФ і співвідношення альбуміну/креатиніну дозволяє стратифікувати хворих на ХХН за ризиком ниркових результатів (зниження ШКФ, прогресування альбумінурії, ТХНН) і кардіоваскулярних ускладнень.

Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації здійснюється за допомогою спеціальних формул, з яких найбільш досконалою є формула СКД-ЕРІ, що враховує расу, стать, вік і креатинін сироватки. Для розрахунку ШКФ за формулою СКД-ЕРІ мож-

на скористатися калькуляторами, поданими в Інтернеті, або спеціальними додатками для мобільних пристроїв.

Для зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ХХН необхідний ретельний контроль артеріального тиску (АТ). У рекомендаціях Всесвітньої асоціації нефрологів підкреслюється, що дорослих пацієнтів з високим артеріальним тиском і ХХН слід лікувати до досягнення цільового систолічного артеріального тиску (САТ) < 120 мм рт.ст. за його переносимості, з використанням стандартизованого офісного вимірювання АТ (рівень доказовості 2В). Тому лікування пацієнтів із ХХН необхідно здійснювати в контексті зниження АТ.

З цією метою застосовуються інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), вазодилатуючі блокатори β -адренорецепторів або препарати α -, β -адреноблокуючої дії, селективні блокатори повільних кальцієвих каналів і діуретики. Однак вибір препаратів треба здійснювати на користь тих, які «доброзичливі» до нирок. Як свідчить клінічна практика, БРА мають певні переваги над іАПФ (крім інфаркту міокарда), лерканідипін забезпечує кращий прогноз, ніж інші блокатори кальцієвих каналів, торасемід призначають частіше, ніж тіазидний діуретик, моксонідин є препаратом вибору при недостатній відповіді, а небіволлол має кращий профіль, ніж інші блокатори β -адренорецепторів.

Отже, у прикладній нефрології визначена формула БРІМОНЕЛ — БР(А)І(АПФ)МО(ксонідин) НЕ(біволол)Л(ерканідипін), що відображає привабливі особливості окремих молекул у подоланні АГ при захворюванні нирок.

При ХХН і серцево-судинному ризику також необхідно здійснювати ренопротекцію — систему заходів переважно фармакологічного контролю, що сприяє тривалому збереженню функції нирок. Для медикаментозної корекції призначаються препарати двох груп — блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2). Інгібітори РААС розширюють еферентну артеріолу, за рахунок цього покращується гемодинаміка в клубочках нирок. Інгібітори НЗКТ-2, серед яких доведено ефективність має дапагліфлозін, викликають звуження аферентної артеріоли, унаслідок чого обмежується приплив надлишкової крові в клубочки нирок, що оптимізує їх функцію (Van Bommel E.J., 2017). Завдяки цьому інгібітори РААС і інгібітори НЗКТ-2 знижують тиск у клубочку й рівень альбумінурії (Heerspink H.I., 2011).

Клінічний випадок 1. Пацієнт, 26 років, скерований сімейним лікарем до нефролога у зв'язку з підвищенням АТ до 148/90 мм рт.ст. і альбумінурією 40 мг, отримує олмесартан 20 мг на ніч. При об-

стеженні в нефролога виявлено САК 38 мг/ммоль, рШКФ 70 мл/хв. З урахуванням того, що 2–5-річний прогноз термінальної ХНН становить 0 %, було запропоновано продовжити лікування олмесартаном з подальшим спостереженням пацієнта.

Клінічний випадок 2. Пацієнт, 41 рік, скерований кардіологом до нефролога з приводу підвищення артеріального тиску до 145/84 мм рт.ст. і альбумінурії 150 мг. Кардіологом був призначений периндоприл 4 мг/амлодипін 5 мг.

Слід відзначити, що, згідно з міжнародними рекомендаціями, пацієнтам з артеріальною гіпертензією і ХХН периндоприл 10 мг/амлодипін 10 мг/індапамід 2,5 мг, периндоприл 10 мг/індапамід 10 мг, периндоприл 10 мг/індапамід 2,5 мг протипоказані при зниженні ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², валсартан/амлодипін — при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м².

У пацієнта при додатковому обстеженні виявлено САК 34 мг/ммоль, рШКФ 54 мл/хв, що відповідає 2–5-річному прогнозу ТХНН 3 %. Тому терапія була змінена на олмесартан 10 мг/лерканідипін 10 мг.

У дослідженні RED LEVEL (Robles N.R., 2016) порівнювали вплив на альбумінурію лерканідипіну в поєднанні з еналаприлом, комбінацією амлодипіну й еналаприлу. Через рік лікування дослідники виявили вірогідне зменшення альбумінурії тільки в групі пацієнтів, які отримували лерканідипін. Також комбінація лерканідипіну й еналаприлу забезпечувала збереження кліренсу креатиніну в пацієнтів, тоді як у групі амлодипін + еналаприл відзначалося його зниження. Автори дослідження дійшли висновку, що застосування комбінації амлодипіну й еналаприлу має переваги щодо тривалої нефропротекції в гіпертензивних пацієнтів.

На українському фармацевтичному ринку лерканідипін представлений препаратом **Ванлерк** 20 мг (АТ «Київський вітамінний завод»). Ванлерк біоеквівалентний оригінальному лерканідипіну, що підтверджено результатами порівняльного рандомізованого перехресного дослідження (рис. 1).

У пацієнта з клінічного випадку 2 також була скарга на еректильну дисфункцію. За наявності такої скарги слід виявити, чи пов'язана вона з АГ, чи виникла на тлі прийому антигіпертензивних препаратів. Найбезпечнішим препаратом для контролю АТ у пацієнтів з еректильною дисфункцією є небіволлол. Для покращення життя в таких пацієнтів можна призначати аванафіл (**Аваналав**) 100 мг. Це підтверджено у власному дослідженні КАЯК, у якому вивчались два параметри — рівень АТ і якість життя в 30 пацієнтів з АГ та еректильною дисфункцією. Призначались інгібітори РААС і **Аваналав** 50 мг тричі на тиждень або 100 мг 2 рази на тиждень. Результати дослідження показали, що **Аваналав** забезпечує зниження АТ на 4/2 мм рт.ст. і ефективну ліквідацію еректильної дисфункції.

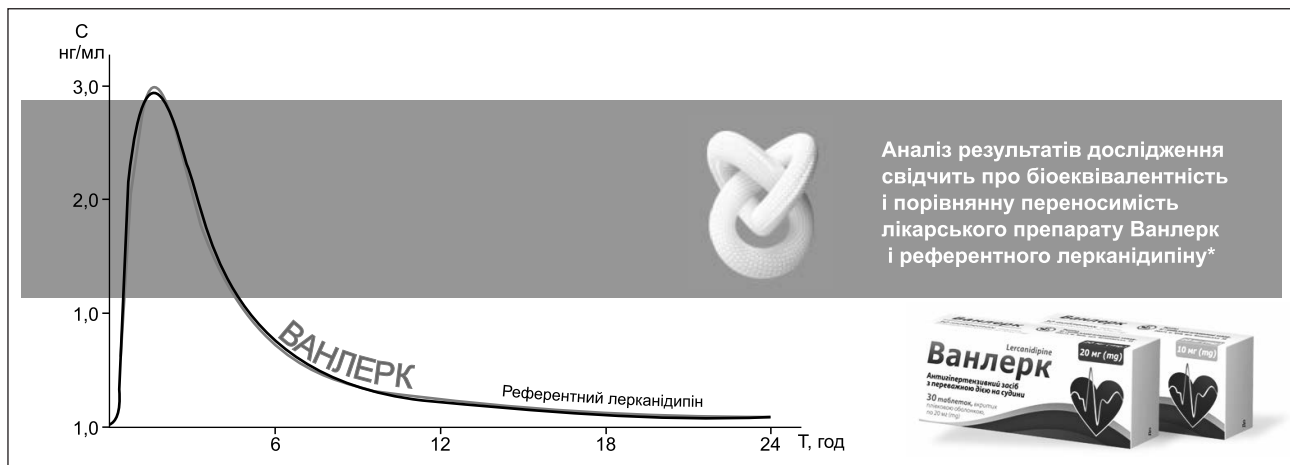


Рисунок 1. Результати дослідження біоеквівалентності Ванлерку і лерканідипіну

Примітка: * — порівняльне рандомізоване перехресне з повторним (реплікативним) дизайном із чотирма періодами й двома послідовностями (за схемою TRTR/RTTR) дослідження з вивчення біоеквівалентності препаратів Ванлерк 20 мг виробництва АТ «Київський вітамінний завод» (Україна) і занадип 20 мг виробництва «Рекордати Індустрія Хіміка е Фармасевтіка С.п.А.» (Італія) при прийомі добровольцями натще однократної дози тестового й референтного препарату із засліпленням аналітичного етапу дослідження.

Клінічний випадок 3. Пацієнт скерований кардіологом, має клінічний діагноз: ішемічна хвороба серця, серцева недостатність 2 із збереженою фракцією викиду, АГ 2–3-го ступеня, ХХН 4-ї стадії. Артеріальний тиск — 150/98 мм рт.ст. Отримує еналаприл 10 мг двічі на день, амлодипін 10 мг двічі на день і торасемід 10 мг.

У пацієнта при ХХН 4-ї стадії швидкість клубочкової фільтрації менше ніж 30 мл/хв/1,73 м² (ХХН 4–5-ї стадії), тому слід відмовитися від призначення блокаторів РААС, зважаючи на їхній негативний вплив на ШКФ. У цьому випадку в нефрологічній практиці формула БРІМОНЕЛ замінюється на МОНЕЛ — МО(ксонідин)НЕ(біволон)Л(ерканідипін).

Пацієнту була проведена корекція терапії з призначенням еналаприлу 10 мг двічі, лерканідипіну 10 мг двічі, торасеміду 10 мг і моксонідину 0,2 двічі тричі на день. Прийом препаратів проводиться кожні дві години, що не дуже зручно, однак дозволяє збільшити додіалізний період.

Існує досвід застосування політаблетки Remission Clinic Bergamo, до складу якої входили раміприл 5–10 мг/добу, лосартан 50–100 мг/добу, верапаміл 80–120 мг/добу та аторвастатин 10–20 мг/добу, яка приймалася протягом 4 років. Подвійна блокада ренін-ангіотензинової системи (РАС) для захисту нирок від швидкого прогресування до кінцевої стадії хронічної ниркової недостатності в поєднанні з гіполіпідемічною терапією і модифікацією способу життя дозволила домогтися достовірного уповільнення прогресування ХХН. Унікальність цього досвіду полягає в 4-компонентній схемі лікування (мульти-modalна стратегія), у той час як подвійна блокада РАС комбінацією іАПФ/блокатор рецепторів ангіотензину II або БРА/прямий інгібітор рені-

ну добре відома й давно успішно застосовується на практиці.

У власному дослідженні «Унікум» проводилася оцінка ефективності 4-компонентної терапії комбінацією препаратів Ірбетан, Небівал, Магнікор, Лівостор (АТ «Київський вітамінний завод») у 42 пацієнтів з АГ і ХХН протягом 3 місяців. Результати дослідження продемонстрували зниження протеїнурії з 3 до 0,3 г/л, АТ — до 120/80 мм рт.ст., зменшення ХНН на 27 % проти монотерапії іАПФ. Крім того, покращилися інші показники — АТ, рівень ліпопротеїдів низької щільності, індекс атерогенності та ШКФ.

Також не слід забувати, що лікування АГ повинно залежати від рівня ШКФ. При рШКФ понад 60 мл/хв терапія проводиться без обмежень, з урахуванням індивідуальних реакцій, 45–60 мл/хв — необхідне зниження дози індапаміду й периндоприлу або їх відміна, 30–44 мл/хв — фізична активність, корекція доз препаратів і відміна інгібіторів НЗКТГ-2, менше за 30 мл/хв — відміна інгібіторів РААС, призначення симпатоміметиків і фуросеміду. Тобто чим нижче ШКФ, тим менше можливостей для призначення препаратів. Тільки лерканідипін може призначатися при будь-яких значеннях ШКФ, навіть при термінальній нирковій недостатності. Дози препаратів при зниженні функції зменшуються для інгібіторів РААС, збільшуються для діуретиків, моксонідин і урапідил призначаються як препарати, що знижують АТ.

Отже, призначаючи пацієнтам з АГ і ХХН антигіпертензивну терапію, ми націлені на просте лікування, досягнення нормотензії без побічних ефектів, емоційне й сексуальне задоволення, що в сукупності значно покращує якість життя.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Живило І.О., Боцюк Ю.А.
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМНУ», м. Київ, Україна

Алгоритми діагностики та лікування ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії

Резюме. Визначення. Легенева гіпертензія (ЛГ) — це гемодинамічний та патофізіологічний стан, що характеризується підвищенням середнього тиску в легеневій артерії > 20 мм рт.ст. та оцінюється за даними катетеризації правих відділів серця (КПС). У більшості випадків ЛГ не самостійне захворювання, а є проявом інших хвороб. Ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія (ІЛАГ) — діагноз, який встановлюється методом виключення усіх інших причин ЛГ (ураження лівих відділів серця, захворювання сполучної тканини, ВІЛ-інфекція, захворювання легень, портальна гіпертензія, вроджені вади серця, легенева тромбоемболія в анамнезі та ін.). При ІЛАГ етіологія захворювання невідома. **Патогенез та симптоми ЛГ.** Вазоконстрикція, мікротромбоз та ремоделювання судин — три основні патофізіологічні елементи при ЛГ. Симптоми ЛГ неспецифічні: задишка, швидка втомлюваність, біль у грудях при фізичному навантаженні, іноді спостерігаються синкопальні стани. У декомпенсованих пацієнтів наявні ознаки правосторонньої серцевої недостатності (нябряки, асцит, здуття живота, пульсація яремних вен). **Діагностика.** Діагностичний алгоритм при ЛГ складається з двох етапів. Перший — поза межами експертного центру, другий — безпосередньо в експертному центрі ЛГ. При підозрі на це захворювання та за наявності типових симптомів та ознак усім хворим проводиться ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ). Далі, за певних умов (наприклад, відсутність основної причини ЛГ), хворий направляється до експертного центру ЛГ, де можливе проведення КПС. **Оцінка прогнозу.** Оцінка хворих з ІЛАГ необхідна для покращення контролю захворювання та переходу з більш високого ризику до більш низького. Оцінка прогнозу є комплексною та визначається на основі: клінічного статусу, прогресування симптомів, наявності синкопе, результатів тесту 6-хвилинної ходьби та NT-proBNP, результатів методів обстеження (кардіопульмональний тест із фізичним навантаженням, ЕхоКГ або МРТ серця, оцінка гемодинаміки). **Лікування.** Основними завданнями лікування ІЛАГ є зменшення вираженості симптомів, уповільнення прогресування захворювання, поліпшення якості та збільшення тривалості життя хворих. У першу чергу це загальні заходи (фізична активність, запобігання та ведення вагітності), запобігання інфекційним захворюванням, соціально-психологічна допомога, контроль дотримання режиму, рекомендації щодо подорожей/поїздок, підтримуюча терапія (пероральні антикоагулянти, діуретики, дигоксин, оксигенотерапія). Хворим із позитивним вазореактивним тестом призначаються блокатори кальцієвих каналів. У всіх інших хворих специфічна терапія ЛГ може включати простагландини (інгаляційна, внутрішньовенна та підшкірна форма), антагоністи простаглінових рецепторів, антагоністи рецепторів ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази-5, стимулятори розчинної гуанілатциклази. **Хірургічне лікування.** Одним із варіантів хірургічного лікування ІЛАГ є передсердна септостомія — створення перфорації в міжпередсердній перегородці. Це призводить до декомпресії правих камер серця і збільшує переднавантаження на лівий шлуночок, що веде до збільшення серцевого викиду. У разі неефективності всіх вищеописаних методів лікування та значного прогресування захворювання пацієнтам показана трансплантація легень або комплексу серце — легені.

Ключові слова: легенева гіпертензія; ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія; лікування; блокатори кальцієвих каналів; передсердна септостомія; огляд

Вступ

Легенева гіпертензія (ЛГ) — це гемодинамічний та патофізіологічний стан, що характеризується підвищенням середнього тиску в легеневій артерії (СрТЛА) > 20 мм рт.ст. та оцінюється за даними катетеризації правих відділів серця (КПС) [1]. Існує багато причин для підвищення СрТЛА, і всі вони характеризуються різними підходами до лікування, прогнозом, змінами гемодинамічних показників (хвилинний об'єм крові (ХОК), тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА), опір легених артерій (ОЛА), в'язкість крові) та морфологічним субстратом (наявність ураження легених артерій, вен). У більшості випадків ЛГ розглядається не як самостійне захворювання, а як стан, який виникає в результаті інших хвороб.

Раніше ЛГ поділяли на первинну (ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), спадкова ЛАГ) та вторинну форми (коли є причина). На сьогодні в клініці застосовуються етіопатогенетична (табл. 1) та гемодинамічна (табл. 2) класифікації. Згідно з першою, усі форми ЛГ поділяються на 5 груп залежно від етіології та патофізіологічних механізмів виникнення.

Залежно від величини ТЗЛА (гемодинамічна класифікація), який відображає тиск у лівому передсерді, усі пацієнти з ЛГ поділяються на тих, що мають прекапілярну та посткапілярну ЛГ. Посткапілярна форма ЛГ означає, що має місце підвищення тиску в легених венах унаслідок ураження лівих відділів серця. Залежно від величини ОЛА, вона може бути ізольована посткапілярна (переважно підвищення тиску у легених венах) та комбінована (тиск підвищений у легених венах, але страждають також і легеневі артерії).

Діагноз ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії (ІЛАГ) встановлюється методом виключення усіх інших причин ЛГ. При ІЛАГ етіологія захворювання невідома. ІЛАГ відноситься до спорадичних захворювань без сімейного анамнезу та відомих тригерів виникнення. При цьому, якщо в США середній вік пацієнтів з ІЛАГ у першому реєстрі Національного інституту здоров'я (1981) становив 36 років, то зараз значно збільшилася частота її діагностування серед пацієнтів похилого віку, що призвело до того, що середній вік, при якому діагностується дане захворювання, становить від 50 до 65 років. При цьому домінування жінок у структурі хворих із віком зменшується, а виживання покращується.

Патогенез ЛАГ досі недостатньо вивчений. У процес формування ЛГ різною мірою на різних його стадіях залучаються системи регуляції кровообігу, вазоактивні субстанції, фактори росту, медіатори запалення, тромбоцитарні фактори, компоненти системи згортання крові. Ключовий момент патогенезу ЛГ — дисфункція ендотелію легених судин. Остання може виникнути внаслідок спадкових механізмів та під впливом факторів зовнішнього середо-

вища, що змінюють природний баланс метаболізму оксиду азоту, з одного боку, та ендотеліну і тромбосану — з іншого. Це призводить до порушення вазореактивності легених судин та їх вазоконстрикції. Унаслідок цього дисбалансу активуються внутрішньоклітинні механізми, що запускають гіперплазію та гіпертрофію гладком'язових елементів, апоптоз, проліферацію фібробластів, запалення й ангіогенез. Таким чином, трьома «китами» розвитку ЛАГ є вазоконстрикція, мікротромбоз та ремоделювання судин.

Симптоми ЛАГ неспецифічні: задишка при навантаженні, швидка втомлюваність, слабкість, біль у грудях, епізоди непритомності (синкопе) або їх аналоги (запаморочення і т.п.), зумовлені двома основними причинами: порушенням постачання кисню до органів і зниженням серцевого викиду. Рідше зустрічається сухий кашель. Ще рідше виникає кровохаркання, синдром Ортнера (охриплість голосу внаслідок одностороннього паралічу голосових зв'язок) та аритмія. Симптоми прогресуючої правосторонньої серцевої недостатності (набряки, асцит, здуття живота), як правило, виникають при більш пізньому або більш прискореному перебігу захворювання [2].

Діагностичний алгоритм. Сучасний алгоритм діагностики складається з 2 етапів: 1. Проводиться поза експертним центром ЛГ, включаючи виявлення пацієнтів високого ризику та із прискореним (ускладненим) перебігом захворювання, що потребують швидкого направлення до експертного центру (рис. 1). 2. Зосереджений на діагностиці ЛГ після того, як хворий був уже направлений до експертного центру.

Діагностика ІЛАГ ґрунтується на послідовному виключенні інших, більш поширених причин зі схожою клінічною симптоматикою. Діагностичний алгоритм заходів, які проводяться до направлення в експертний центр ЛГ, поданий на рис. 1: діагностичний процес починається при появі підозри на ЛГ і оціночних результатів ЕхоКГ про ймовірність ЛГ (відповідно до різних рівнів ймовірності ЛГ за даними ЕхоКГ, описаними вище). Наявність ЛАГ слід виключати при диференціальній діагностиці задишки, що виникає при фізичному навантаженні, синкопе, болі в грудях і/або прогресуючого зниження толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів із відсутністю явних факторів ризику, симптомів або ознак поширених серцево-судинних і респіраторних захворювань. У повсякденній лікувальній практиці подібна настороженість, як правило, є дуже низькою. ЛГ частіше виявляють несподівано під час трансторакальної ехокардіографії (ТТЕ), яку проводять за іншими показаннями.

Комплексна оцінка прогнозу, визначення ризику та принципи спостереження хворих. ЛАГ — прогресуюче смертельне захворювання. Опубліковані настанови щодо лікування рекомендують ескалацію терапії на основі регулярних оцінок пацієнта з метою досягнення або збереження статусу низького ризику.

Таблиця 1. Сучасна класифікація легеневої гіпертензії (NICE, 2018) [1]

1. Легенева артеріальна гіпертензія
1.1 Ідіопатична ЛАГ
1.2 Спадкова ЛАГ (мутація гена, що кодує рецептори морфогенетичного протеїну кісткового мозку — BMP2, мутація гена активін-рецептороподібної кінлази ALK1 та ендогліну (з уродженою геморагічною телеангіектазією або без неї) ENG, кавеоліну-1 CAV1, KCN)
1.3 ЛАГ, індукована препаратами або токсинами
1.4 ЛАГ, асоційована:
1.4.1 Із захворюваннями сполучної тканини
1.4.2 ВІЛ-інфекцією
1.4.3 Портальною гіпертензією
1.4.4 Вродженими вадами серця
1.4.5 Шистосомозом
1.5 ЛАГ у пацієнтів з довготривалою позитивною відповіддю на антагоністи кальцію
1.6 ЛАГ з ознаками ураження вен/капілярів (венооклюзійна хвороба, легеневий капілярний гемангіоматоз)
1.7 Персистуюча ЛГ у немовлят
2. ЛГ, пов'язана із захворюванням лівих відділів серця
2.1 ЛГ, пов'язана із СН із збереженою фракцією викиду
2.2 ЛГ, пов'язана із СН із зниженою фракцією викиду
2.3 ЛГ, пов'язана із ураженням клапанів серця
2.4 Вроджені/набуті кардіоваскулярні стани, які призвели до посткапілярної ЛГ
3. ЛГ, асоційована із захворюванням легень та/або гіпоксією
3.1 Обструктивні захворювання легень
3.2 Рестриктивні захворювання легень
3.3 Інші легеневі захворювання із змішаним рестриктивним/обструктивним ураженням
3.4 Гіпоксія без ураження легень
3.5 Порушення розвитку легень
4. ЛГ, пов'язана із обструкцією легеневої артерії
4.1 Хронічна тромбоемболічна ЛГ
4.2 Інші обструкції легневих артерій
4.2.1 Саркома (високий або проміжний ступінь) або ангіосаркома
4.2.2 Злоякісні пухлини (ниркова карцинома, карцинома матки, ембріональна пухлина яєчок, інші)
4.2.3 Незлоякісні пухлини (лейоміома матки)
4.2.4 Артеріїт без захворювання сполучної тканини
4.2.5 Вроджені стенози легневих артерій
4.2.6 Паразитарні хвороби (гідатидоз)
5. ЛГ з неясним та/або багатофакторним механізмом виникнення
5.1 Гематологічні порушення (хронічна гемолітична анемія, мієлопроліферативні порушення)
5.2 Системні та метаболічні порушення (легеневий гістіоцитоз з клітин Лангерганса, хвороба Гоше, хвороба накопичення глікогену, нейрофіброматоз, саркоїдоз)
5.3 Інші (хронічна ниркова недостатність з гемодіалізом та без нього, фіброзуючий медіастиніт)
5.4 Складні вроджені вади серця

Примітки: ЛГ — легенева гіпертензія, ЛАГ — легенева артеріальна гіпертензія, СН — серцева недостатність.

Таблиця 2. Гемодинамічне визначення легеневої гіпертензії [1]

Визначення ЛГ	Характеристики	Клінічна група
Прекапілярна ЛГ	СрТЛА > 20 мм рт.ст. ТЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. ОЛА ≥ 3 од. Вуда	Групи 1, 3, 4 та 5
Ізольована посткапілярна ЛГ	СрТЛА > 20 мм рт.ст. ТЗЛА > 15 мм рт.ст. ОЛА < 3 од. Вуда	Групи 2 та 5
Комбінована пре-та посткапілярна ЛГ	СрТЛА > 20 мм рт.ст. ТЗЛА > 15 мм рт.ст. ОЛА ≥ 3 од. Вуда	Групи 2 та 5

Примітки: ЛГ — легенева гіпертензія, СрТЛА — середній тиск в легеневій артерії, ОЛА — опір легених артерій, ТЗЛА — тиск заклинювання легеневої артерії.

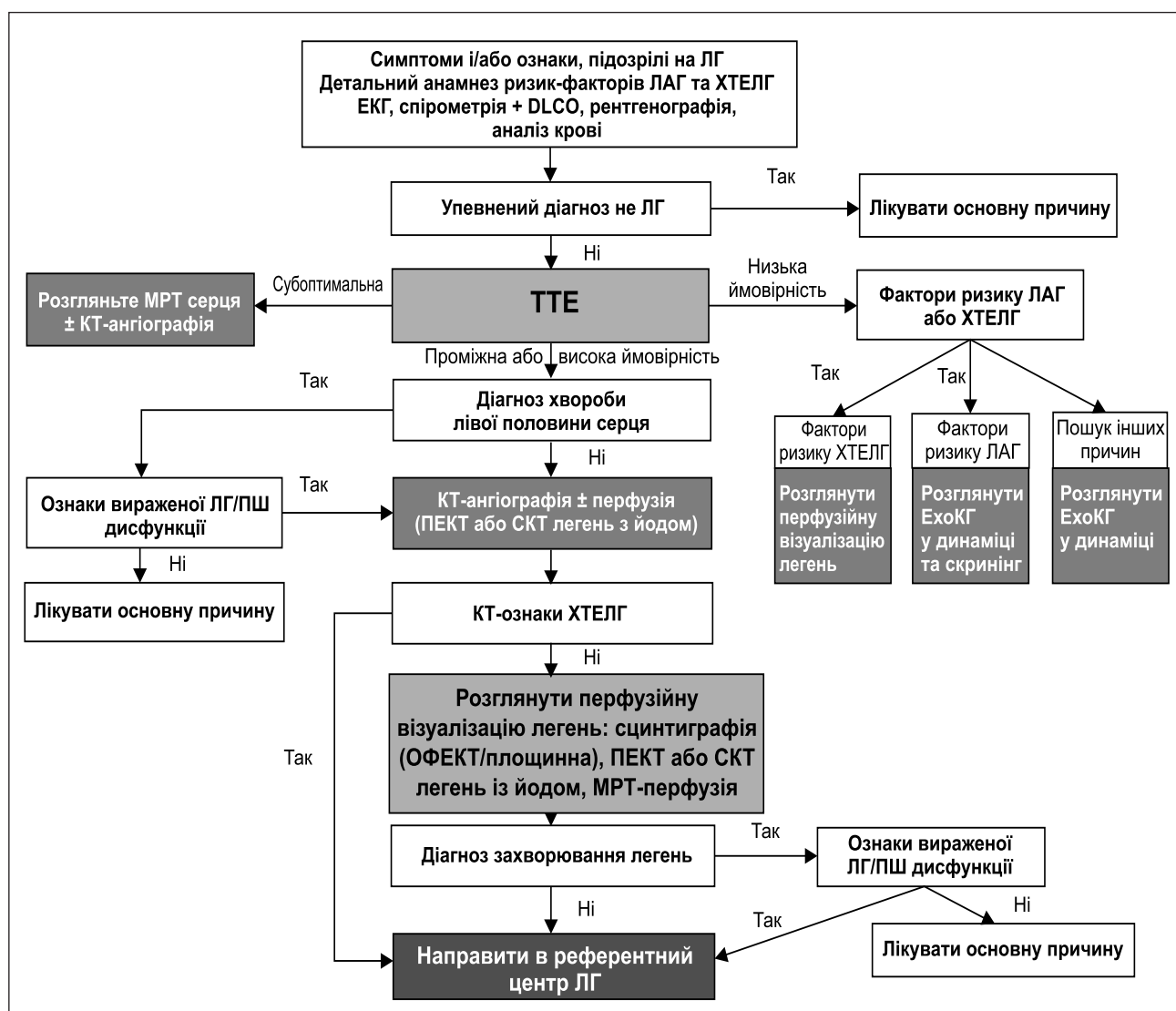


Рисунок 1. Діагностичний алгоритм при підозрі на ЛГ (адаптовано із [2])

Примітки: ЕКГ — електрокардіографія, ТТЕ — трансторакальна ехокардіографія, КТ — комп'ютерна томографія, ЛАГ — легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ — легенева гіпертензія, МРТ — магнітно-резонансна томографія, ОФЕКТ — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, ПЕКТ — подвійно-енергетична комп'ютерно-томографічна ангіографія, ПШ — правий шлуночок, СКТ — спіральна комп'ютерно-томографічна ангіографія, ХТЕЛГ — хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, DLCO — дифузійна здатність легень для оксиду вуглецю.

Тому хворим із ЛАГ наполегливо рекомендоване спостереження та регулярне обстеження в референтних центрах ЛГ. Проведення комплексної оцінки обумовлено тим, що відсутній один «золотий» параметр, на рівень якого можливо було б орієнтуватися для оцінки початкової тяжкості перебігу захворювання, а також зміни якого дали б можливість оцінювати ефективність лікування. Оцінка прогнозу хворих на ЛАГ вважається важливою частиною ведення хворих на ЛГ. У настанові ESC/ERS-2015 рекомендується гнучкий підхід до оцінки ризику пацієнтів з ЛАГ із використанням багатовимірної стратифікації змінних із відомим прогностичним значенням, які можуть бути модифікованими в процесі спостереження: клінічних проявів, функціональних параметрів, толерантності до фізичного навантаження, біохімічних, ТТЕ та гемодинамічних показників [3]. Запропоновано розподіляти пацієнтів на три категорії на основі очікуваної смертності протягом 1 року: низького, проміжного або високого ризику [3].

Оцінка ризику при ЛАГ за цими критеріями наведена у табл. 3. Індивідуальний ризик розраховується при першому візиті та під час наступного візиту при спостереженні. Кожному критерію призначаються умовні бали 1, 2 або 3 відповідно до ступеня ризику (1 — низький ризик, 2 — проміжний ризик та 3 —

високий ризик), і середня величина округлюється до більшого значення.

Зазначені рівні смертності є приблизними; наведені величини були отримані переважно у пацієнтів з ІЛАГ. Не всі параметри можуть вказувати на одну й ту саму групу ризику, і у виборі методу лікування слід керуватися результатами саме всебічної оцінки для кожного пацієнта окремо. Індивідуальний ризик, у свою чергу, залежить від впливу інших факторів, таких як швидкість прогресування захворювання, наявність або відсутність ознак недостатності правих відділів серця, синкопе, а також супутніх захворювань, віку, статі, фонові терапії і підтипу ЛГ серед інших.

Зв'язок між методичною оцінкою ризику та ефективністю лікування пацієнтів з ЛАГ було підтверджено ретроспективним аналізом трьох незалежних реєстрів, що показує чіткий прогноз виживання або виживання без подій на основі цього комплексного багатопараметричного підходу на початковому рівні та під час подальшого спостереження. Важливо, що покращення прогностичних показників під час наступного візиту після призначення лікування асоціювалося із покращенням подальшого виживання таких хворих [4–7]. Результати цих спостережень дали можливість розробити новий методичний підхід до цілей лікуван-

Таблиця 3. Оцінка ризику при легеневій артеріальній гіпертензії (адаптовано із європейських рекомендацій ESC/ERS-2015 [2])

Детермінанти прогнозу (оцінюється 1-річна смертність)	Низький ризик, < 5 %	Помірний ризик, 5–10 %	Високий ризик, > 10 %
Клінічні ознаки правошлуночкової СН	Відсутні	Відсутні	Наявні
Прогресування симптомів	Немає	Повільне	Швидке
Синкопе	Немає	Епізодично	Повторні
ФК	I, II	III	IV
6-хвилинна ходьба	> 440 м	165–440 м	< 165 м
Кардіопульмональний тест із фізичним навантаженням	Пікове VO_2 > 15 мл/хв/кг (> 65 %) VE/VCO_2 slope < 36	Пікове VO_2 11–15 мл/хв/кг (35–65 %) VE/VCO_2 slope 36–44,9	Пікове VO_2 < 11 мл/хв/кг (< 35 %) VE/VCO_2 slope ≥ 45
Рівень NT-proBNP	BNP < 50 нг/л NT-proBNP < 300 нг/л	BNP 50–300 нг/л NT-proBNP 300–1400 нг/л	BNP > 300 нг/л NT-proBNP > 1400 нг/л
Дослідження (ТТЕ, МРТ серця)	Площа ПП < 18 см ² Відсутність перикардального випоту	Площа ПП 18–26 см ² Відсутність або мінімальний перикардальний випіт	Площа ПП > 26 см ² Перикардальний випіт
Гемодинаміка	Тиск у ПП < 8 мм рт.ст. CI ≥ 2,5 л/хв/м ² SvO_2 > 65 %	Тиск у ПП 8–14 мм рт.ст. CI 2,0–2,4 л/хв/м ² SvO_2 60–65 %	Тиск у ПП > 14 мм рт.ст. CI < 2,0 л/хв/м ² SvO_2 < 60 %

Примітки: ТТЕ — трансторакальна ехокардіографія, МРТ — магнітно-резонансна томографія, ПП — праве передсердя, CI — серцевий індекс, СН — серцева недостатність, ФК — функціональний клас, BNP — мозковий натрійуретичний пептид, NT-proBNP — N-термінальний мозковий натрійуретичний пептид, SvO_2 — сатурація змішаної венозної крові, VE/VCO_2 — відношення хвилинної вентиляції до продукції вуглекислого газу, VO_2 — пікове споживання кисню.

ня — намагатися за допомогою терапії перевести хворих у категорію низького ризику і таким чином покращити клінічний результат, у тому числі виживання. Подальша ескалація лікування потрібна у випадку, якщо при плановому спостереженні не буде досягнуто статусу низького ризику. Пацієнти з низьким рівнем ризику повинні продовжувати обрану терапію та проходити повторну оцінку при подальшому спостереженні, щоб вчасно виявити можливе погіршення стану. Максимальна (потрійна комбінована) терапія та трансплантація легень, відповідно, можуть знадобитися у найбільш тяжких випадках, але виявлення таких хворих буде потребувати більш короткого терміну.

Лікування легеневої артеріальної гіпертензії

Лікування хворих на ЛГ становить значні труднощі. Ситуація змінилася останніми десятиліттями завдяки значному збільшенню числа нових препаратів для специфічної терапії ЛАГ, які вивчалися в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). Метою лікування ЛГ є зменшення вираженості симптомів, уповільнення прогресування захворювання, поліпшення якості життя хворих та збільшення його тривалості. Лікування необхідно починати відразу після встановлення діагнозу. Процес лікування пацієнтів з ЛАГ не може зводитися лише до призначення медикаментозної терапії, він вимагає комплексної стратегії, що включає оцінку початкового ступеня тяжкості захворювання і подальшого ефекту лікування. За рекомендаціями ESC/ERS-2015, сучасна тактика лікування пацієнтів з ЛАГ може бути розділена на три основні етапи.

Перший включає загальні заходи (рекомендації щодо фізичної активності, реабілітація під наглядом фахівців, запобігання вагітності, ведення вагітності (якщо переривання вагітності неможливе), запобігання інфекційним захворюванням, планові оперативні втручання, постклімактерична гормональна терапія, соціально-психологічна допомога, контроль дотримання режиму лікування, генетичне консультування і рекомендації щодо подорожей/поїздок), підтримуючу терапію (пероральні антикоагулянти, діуретики, оксигенотерапія, дігосин), направлення в референтні центри, де проводять гострий вазореактивний тест для визначення показань до тривалої терапії БКК.

Другий етап включає початкову терапію високими дозами БКК у пацієнтів з позитивними результатами вазореактивного тесту або у пацієнтів з негативними результатами вазореактивного тесту терапію специфічними препаратами, затвердженими для лікування ЛАГ, відповідно до визначеного рівня ризику в монотерапії або комбінації відповідно до рівня доказовості.

Третій етап пов'язаний із відповіддю на початкову стратегію лікування: у разі неадекватної відпові-

ді пропонується ескалація терапії із застосуванням комбінацій затверджених препаратів і обговорення трансплантації легень.

Загальні рекомендації

Пацієнти з ЛАГ потребують розважливого медичного консультування щодо повсякденної активності та необхідності пристосовуватися до наявної невизначеності, пов'язаної з серйозним хронічним захворюванням, яке несе загрозу життю. Встановлення діагнозу зазвичай призводить до певної соціальної ізоляції. Заохочення пацієнтів і членів їхніх сімей щодо приєднання до груп підтримки може мати сприятливий ефект на психологічну адаптацію, впевненість у власних силах і сприйняття захворювання.

Фізична активність. У повсякденному житті пацієнти з ЛГ повинні уникати виникнення таких потенційно небезпечних симптомів, як виражена задишка, синкопе, біль у грудях. Забороняються фізичні навантаження після їжі, при несприятливому температурному режимі. Хворим на ЛГ слід уникати різких змін положення тіла (ризик ортостатичних реакцій і синкопе). У той же час рекомендуються щоденні дозовані фізичні навантаження, які не викликають вищевказаних симптомів, що сприяє поліпшенню якості життя та зменшенню тяжкості клінічної симптоматики. При тривалій подорожі в сидячому положенні рекомендується робити перерви для нетривалих прогулянок кожні 2 години. У літаках рекомендується вставати із крісла та ходити по салону. Пацієнтам з ЛАГ не рекомендується надмірне фізичне навантаження, що призводить до симптомів стомлення (рівень доказів ІІС). При погіршенні фізичного стану (детренованості) можливо обговорення необхідності фізичної реабілітації під наглядом спеціаліста (рівень доказів ІІаВ).

Поточні рекомендації щодо фізичної реабілітації обмежені браком доказів, які б дозволили обрати оптимальний метод, а також необхідну інтенсивність і тривалість тренування. Крім того, залишаються неясними особливості контролю за тренувальною програмою і механізми поліпшення симптоматики, толерантності до фізичного навантаження і функціональних можливостей, як і не встановлено можливий вплив таких заходів на прогноз захворювання. Програми з фізичної реабілітації повинні впроваджуватися референтними центрами ЛГ або центрами, які займаються реабілітацією пацієнтів з функціональним дефіцитом. Перш за все до призначення програми фізичної реабілітації хворі повинні отримувати лікування відповідно до найкращих стандартів фармакологічної терапії і бути в стабільному клінічному стані.

Вагітність та ЛАГ. Вагітність, пологи, замісна гормонотерапія в постменопаузному періоді пов'язані з підвищеним ризиком погіршення перебігу захворювання та смертності у цій категорії хворих. Усім пацієнткам з ЛГ репродуктивного

віку повинні бути рекомендовані відповідні методи контрацепції (рівень доказів ІС). Для хворих на ЛГ рекомендується використання контрацептивів, що не містять естрогенів, бар'єрні методи контрацепції, проведення хірургічної стерилізації. Замісна гормональна терапія показана пацієнткам з ЛГ у постменопаузі лише при виражених клімактеричних симптомах за умов адекватного запобігання тромботичним ускладненням.

Незважаючи на значні досягнення в галузі діагностики і лікування хворих на ЛАГ, вагітність такими пацієнтками переноситься дуже погано і прискорює прогресування захворювання [8, 9]. Це положення має особливе значення, враховуючи, що від ЛАГ найчастіше страждають жінки дітородного віку. Історично склалося так, що у вагітних жінок з ЛАГ були зареєстровані високі показники материнської і внутрішньоутробної смерті (30–56 і 11–28 % відповідно) [9, 10]. Незважаючи на ризики як для матері, так і для майбутньої дитини, деякі жінки вирішують продовжити вагітність, і все більше пацієнток із ЛАГ бажають думати про наявність повноцінної сім'ї. Незважаючи на наполегливу рекомендацію хворим на ЛАГ уникати вагітності, існують ситуації, у яких пацієнти можуть звернутися до лікаря під час вагітності або завагітніти протягом їх спостереження. Якщо жінка з ЛАГ завагітніла, їй необхідно наполегливо запропонувати медичний аборт, у тому числі як терапевтичний захід щодо основного захворювання. Якщо аборт за медичними показаннями приймається, то рекомендується його провести до 22 тижнів вагітності: дослідження показали, що проведення хірургічного переривання в пізні терміни було пов'язане з підвищеним ризиком смерті [8, 11]. Дані літератури відзначають, що пацієнтки з успішним перебігом вагітності мали нижчу величину ОЛА або рівень СрТЛА < 40 мм рт.ст., ніж ті, які померли або потребували трансплантації серця/легень [8]. Слід пам'ятати, що ЛАГ може погіршитися протягом післяпологового періоду.

Планові оперативні втручання. У пацієнтів з ЛАГ планове оперативне втручання супроводжується підвищеним ризиком. При планових хірургічних втручаннях перевагу слід віддавати регіональній (епідуральній) анестезії (рівень доказів ПаС), яка, ймовірно, переноситься краще, ніж загальна. Пацієнти, які приймають пероральні препарати, зазвичай потребують тимчасового переходу на внутрішньовенне або інгаляційне введення до тих пір, поки вони не зможуть знову ковтати і засвоювати пероральні препарати.

Запобігання інфекційним захворюванням. Профілактика інфекційних захворювань є дуже важливим завданням для хворих на ЛГ. Слід рекомендувати пацієнтам щорічне вакцинування від грипу та пневмококової інфекції (рівень доказів ІС). Виникнення пневмонії ускладнює перебіг ЛГ і є причиною смертельних випадків у 7 % хворих на ЛГ.

Пацієнти з ЛАГ сприйнятливі до розвитку пневмонії, яка закінчується смертельним результатом в 7 % випадків. До тих пір, поки з'являться інші дані контрольованих досліджень, рекомендується проводити вакцинацію проти грипу та пневмококової пневмонії.

Соціально-психологічна допомога. ЛГ істотно впливає на психологічний, соціальний (у тому числі фінансовий), емоційний і духовний стан пацієнтів і їхніх сімей [12]. Командам фахівців, які ведуть дану категорію пацієнтів, слід володіти навичками і досвідом в оцінці та вирішенні проблем у всіх зазначених сферах, а також підтримувати тісну співпрацю з колегами із відповідною спеціалізацією (наприклад, у психіатрії, клінічній психології, сферах суспільної роботи і соціальної допомоги) у випадку надання допомоги пацієнтам із тяжкими порушеннями. Групи підтримки пацієнтів також мають важливе значення, і участь в них слід рекомендувати всім пацієнтам. ЛГ може значно обмежити тривалість життя. На додаток до психологічної і соціальної допомоги слід також попередньо планувати алгоритм надання допомоги пацієнту із направленням, у разі необхідності, в спеціалізовані служби паліативної допомоги.

Дотримання режиму лікування. Прихильність до лікування є ключовим чинником, який забезпечує тривалий ефект терапії. Потрібен періодичний контроль дотримання режиму лікування ЛАГ у зв'язку з його складністю і можливим обмеженням або зміною схеми терапії з ініціативи пацієнта або медичних працівників (лікарів), які не спеціалізуються в даному питанні.

Подорожі/поїздки. Гіпоксія збільшує вазоконстрикцію при ЛГ, тому під час авіаперельотів для хворих на ЛГ необхідно обговорювати можливість проведення додаткової киснетерапії (рівень доказів ПаС). Хворим на ЛГ слід виключити підйом у гори (більше ніж 1500 м над рівнем моря). Дослідження, що використовують симуляцію польоту для визначення необхідності підтримуючої оксигенотерапії протягом тривалих перельотів у пацієнтів з ЛАГ, відсутні. Знані фізіологічні ефекти гіпоксії припускають необхідність розгляду питання про застосування оксигенотерапії під час польоту у пацієнтів з ВООЗ-ФК III і IV, а також у пацієнтів з постійним парціальним тиском кисню в артеріальній крові < 8 кПа (60 мм рт.ст.). Швидкість кисневого струменя 2 л/хв піднімає парціальний тиск кисню у вдихуваній газовій суміші до значень, що спостерігаються на рівні моря. Аналогічним чином пацієнтам даної категорії слід уникати підняття на висоту > 1500–2000 м без забезпечення оксигенотерапії. Пацієнтам слід рекомендувати брати з собою в подорож письмову інформацію про своє захворювання, а також повідомити, яким чином можна зв'язатися з місцевими спеціалізованими центрами ЛГ у безпосередній близькості від місця призначення.

Медикаментозне лікування

Алгоритм лікування хворих на ЛАГ у референтному центрі ЛГ наведено на рис. 2. Першим кроком після підтвердження діагнозу у «наївного» до лікування хворого на ЛАГ в експертному центрі є обговорення та призначення загальних заходів та початок підтримуючої терапії у разі необхідності. Гострий вазореактивний тест слід проводити лише у пацієнтів із ІЛАГ, спадковою ЛАГ та ЛАГ, пов'язаною із прийомом препаратів або дією токсинів.

Вазореактивних пацієнтів слід лікувати високими дозами (прогресуючим титруванням) блокаторів кальцієвих каналів (БКК); адекватна відповідь повинна бути підтверджена через 3–4 місяці лікування. Пацієнти із позитивним вазореактивним тестом, які не мають адекватної клінічної реакції на лікування БКК, повинні лікуватися специфічними препаратами для лікування ЛАГ відповідно до стратегії лікування невазореактивного пацієнта.

Наведений алгоритм лікування ЛАГ не застосовується до пацієнтів інших клінічних груп, і зокре-

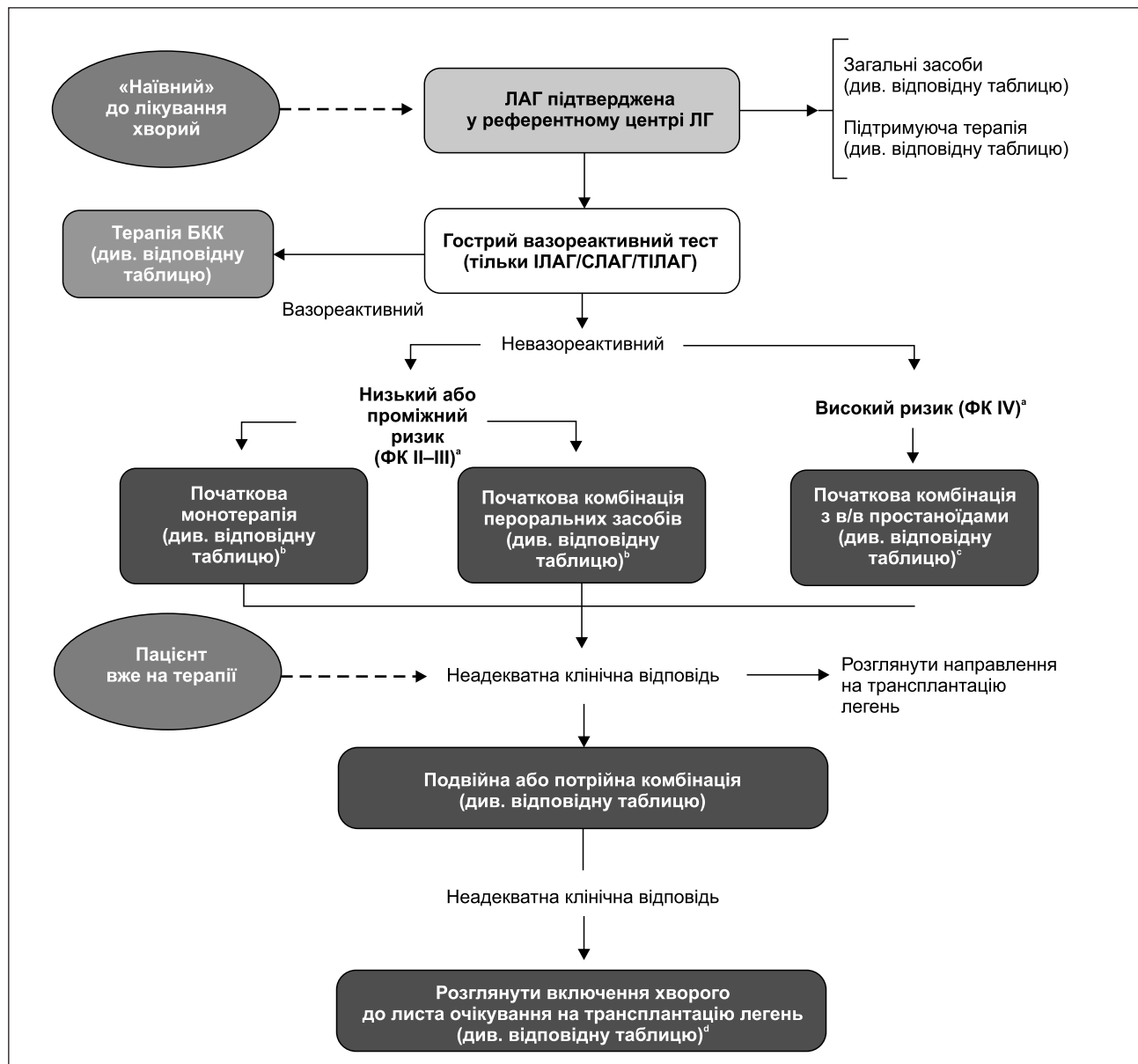


Рисунок 2. Алгоритм лікування ЛАГ у референтному центрі (адаптовано із [2])

Примітки: ІЛАГ — ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, ЛАГ — легенева артеріальна гіпертензія, ЛГ — легенева гіпертензія, СЛАГ — спадкова легенева артеріальна гіпертензія, ТІЛАГ — токсиніндукована легенева артеріальна гіпертензія, ФК — функціональний клас; ^a — у деяких пацієнтів із ФК III може бути високий ступінь ризику; ^b — початкова комбінація амбризентану із тадалафілом довела свою перевагу перед монотерапією як амбризентаном, так і силденафілом; ^c — пріоритет слід надавати в/в введенню епопростенолу, оскільки він зменшив рівень смертності протягом 3 місяців у хворих на ЛАГ із високим ризиком, навіть як монотерапія, ^d — також слід розглянути балонну передсердну септостомію.

ма, він не застосовується до пацієнтів із ЛГ 2-ї групи, асоційованими із захворюваннями лівих відділів серця, або 3-ї групи (захворювання легень). Крім того, методи лікування ЛАГ специфічними засобами були оцінені в клінічних дослідженнях переважно для хворих на ІЛАГ, спадкову ЛАГ, токсиніндуковану ЛАГ та ЛАГ, асоційовану із захворюваннями сполучної тканини або вродженими вадами серця (ВВС) (кореговані або некореговані хірургічно). Також недостатньо доказів для надання рекомендацій пацієнтам 5-ї групи.

Підтримуюча терапія

Загальна терапія хворих на ЛАГ включає прийом антикоагулянтів, діуретиків і дигоксину, а також інгаляції кисню. Хворим на ЛАГ протипоказаний хронічний прийом бета-блокаторів та нітратів. Слід уникати тривалого прийому нестероїдних протизапальних засобів, які можуть викликати затримку рідини та стати причиною декомпенсації.

Антикоагулянти. При патанатомічному дослідженні у хворих на ІЛАГ часто виявляється тромботичне ураження судин. Також у клініці відзначається патологія системи коагуляції і фібринолізу, зміни у мікроциркуляторному руслі. Усе це в сукупності із неспецифічними факторами ризику венозної тромбоемболії, включаючи серцеву недостатність і малорухливий спосіб життя, є методичним обґрунтуванням для планового застосування пероральних антикоагулянтів у пацієнтів з ЛАГ. Сприятливі ефекти пероральних антикоагулянтів (ПОК) показані в одноцентрових ретроспективних дослідженнях у хворих на ІЛАГ і ЛАГ, що виникла внаслідок прийому аноректиків. Дані реєстрів та більш нових невеликих досліджень є неоднорідними (відсутність впливу або позитивний вплив у пацієнтів з ІЛАГ та негативний вплив у пацієнтів із ревматичними захворюваннями). Роль нових пероральних антикоагулянтів у лікуванні ЛАГ ще не вивчена. Пацієнтам із ХТЕЛГ ПОК призначаються обов'язково. Окрім того, вони мають застосовуватися при ФП та наявності тромботичних ускладнень. Цільовий рівень міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) при ЛАГ становить 1,5–2,5 (за рекомендаціями США) та 2–3 (за європейськими рекомендаціями). Рішення про призначення антикоагулянтів повинно прийматися індивідуально на основі оцінки співвідношення ризик/ефективність (зокрема, при ЛАГ, асоційованій з портальною гіпертензією, через варикозно розширені вени стравоходу існує високий ризик кровотечі). Пацієнти з ЛАГ, які отримують тривало в/в простаноїди, мають високий ризик тромбозу катетера. Тому вони можуть отримувати ПОК за відсутності протипоказань.

Діуретики. У стадії декомпенсації недостатність правих відділів серця призводить до підвищення центрального венозного тиску, застійної печінки, затримки рідини в організмі, асцити і периферичних набряків. Діуретики рекомендовані для ліку-

вання та профілактики застійних явищ, хоча РКД до цього часу не проводилися, але клінічний досвід показує явне поліпшення симптоматики у пацієнтів із декомпенсацією, які отримують діуретики. Дози діуретиків підбираються лікуючим лікарем та повинні ретельно титруватися, щоб уникнути різкого падіння об'єму циркулюючої крові та зниження системного тиску, що веде до преренальної форми ниркової недостатності. Вибір діуретика і визначення його дози залишаються на розсуд лікаря, що спеціалізується на лікуванні ЛАГ. Застосовуються петльові діуретики: фуросемід 20–200 мг/добу, торасемід 5–100 мг/добу. У деяких випадках при стаціонарному лікуванні застосовують і більші дози. Слід ретельно контролювати функцію нирок і показники електролітного обміну для запобігання розвитку ускладнень хронічної діуретичної терапії. Слід також розглядати додаткову терапію антагоністами альдостерону (спіронолактон у дозі 25–100 мг/добу) в поєднанні із систематичною оцінкою рівнів електролітів у плазмі крові.

Киснева терапія. Мета лікування — підтримка насичення крові киснем не менше 90 %. Більшість пацієнтів із ЛГ, за винятком осіб з ВВС і легенево-системними шунтами, мають незначні ступені артеріальної гіпоксемії у спокої, якщо у них немає відкритого овального отвору. Незважаючи на те, що у пацієнтів з ЛАГ при інгаляції кисню показано зниження ОЛА, рандомізовані дані, що підтверджують користь довгострокової терапії киснем, відсутні. Попри позитивний вплив на ОЛА, у деяких випадках тривале застосування кисню, особливо у високих дозах, може, навпаки, викликати легенеvu вазоконстрикцію та призвести до погіршення стану хворого. Рекомендації щодо терапії киснем хворим на ЛАГ засновані на доказових даних, отриманих у пацієнтів з ХОЗЛ: у разі, якщо парціальний тиск кисню в артеріальній крові постійно становить < 60 мм рт.ст. або сатурація артеріальної крові становить < 91 %, пацієнтам рекомендується отримувати O₂ для досягнення парціального тиску кисню в артеріальній крові > 60 мм рт.ст. У той же час при ВВС із шунтуванням крові справа наліво може розвиватися рефрактерна до кисневої терапії гіпоксемія, унаслідок чого застосування кисню у цієї категорії хворих буде практично неефективним. У літературі є дані, що нічна оксигенотерапія не впливає на природний перебіг синдрому Ейзенменгера на пізніх стадіях [13]. Амбулаторну оксигенотерапію можна розглядати в разі наявності доказів на користь поліпшення симптоматики і корекції десатурації при фізичному навантаженні.

Серцеві глікозиди. В історичному дослідженні було продемонстровано, що дигоксин покращує серцевий викид у пацієнтів з ІЛАГ при короткостроковому застосуванні [14], а його ефективність при довгостроковому застосуванні не вивчена. В/в введення дигоксину хворим на ІЛАГ супроводжувалося достовірним зменшенням вмісту норадреналі-

ну в плазмі крові. Хворим на ЛАГ серцеві глікозиди можуть призначатися у випадках тахісistolічної форми фібриляції передсердь для зменшення частоти шлуночкового ритму.

Анемія, гемоконцентрація та еритроцитоз. Дефіцит заліза часто зустрічається у хворих з ЛГ: у 43 % хворих з ідіопатичною ЛАГ, у 46 % з ЛАГ, асоційованою із захворюваннями сполучної тканини, та у 56 % хворих із синдромом Ейзенменгера. Хворі на ЛАГ високочутливі до зниження рівня гемоглобіну в крові, тому навіть невиражена анемія вимагає швидкого ефективного лікування. Дефіцит заліза може асоціюватися із зниженням толерантності до фізичного навантаження та більш високою смертністю. Тому рекомендовано проводити регулярний моніторинг цього стану, особливо на фоні прийому ПОК. При виявленні дефіциту заліза або анемії необхідно визначити усі можливі причини їх виникнення. При виявленні дефіциту заліза призначаються препарати заліза. Слід мати на увазі, що іноді у хворих з ЛГ спостерігається порушення всмоктування заліза, і тоді ефективними є препарати заліза, що призначаються парентерально.

Специфічна терапія ЛАГ

Блокатори кальцієвих каналів. Хоча основною патогенетичною ланкою при ЛАГ є прогресуюче ремоделювання дрібних легеневих артерій (ЛА), але легенева вазоконстрикція також відіграє важливу роль у патофізіології ЛАГ, особливо у вазореактивних пацієнтів [15–17]. Невелике неконтрольоване дослідження показало, що тривалий прийом високої дози БКК значно покращує виживання у підгрупі пацієнтів із позитивним вазореактивним тестом порівняно із пацієнтами, які не реагували на вазодилататори (Rich et al., 1992). У подальшому велике ретроспективне дослідження французького референтного центру ЛГ показало, що менше ніж 10 % пацієнтів із ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою із аноректиками, можуть відповісти на тривалу терапію БКК [15]. Пацієнти зі спадковою формою ЛАГ мали меншу ймовірність виявити позитивну вазореактивну реакцію. Сприятливі клінічні та прогностичні ефекти БКК, що застосовуються у високих дозах хворими на ІЛАГ з позитивним гострим вазореактивним тестом, були показані в одноцентрових нерандомізованих дослідженнях, але через рідкість захворювання на сьогодні жодного рандомізованого контрольованого дослідження не було проведено для підтвердження сприятливих ефектів БКК у лікуванні ЛАГ.

Сучасний підхід до призначення БКК при ІЛАГ полягає в призначенні початкової дози препарату, якщо у пацієнта до початку терапії при КПС виявлена позитивна вазодилаторна реакція, адекватний системний артеріальний тиск (вище від 90 мм рт.ст.) та стабільний ФК I–III (Barst et al., 2009; Galie et al., 2009). До числа рекомендованих для лікування ЛАГ на сьогодні належать дигідропіридинові БКК (амлодипін, ніфедипін) та дилтіазем. Вибір препарату визначається початковою частотою серцевих скорочень. Пацієнтам із частотою серцевих скорочень у спокої менше 80 ударів на хвилину слід рекомендувати антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду, при відносній тахікардії — дилтіазем.

Терапію потрібно починати в стаціонарі, поступове збільшення дози через 3–5 тижнів проводиться під ретельним контролем АТ, показників оксигенації крові та толерантності до навантажень. Таким способом доза препарату титрується до максимально переносимої. Часто доза БКК, яку застосовують при ЛАГ, перевищує таку, яку зазвичай призначають при артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця (табл. 4).

Через можливі серйозні побічні ефекти (наприклад, гіпотензія, синкопе та провокація або посилення правосторонньої ХСН) терапія високими дозами БКК не показана пацієнтам, яким не проводили гострий вазореактивний тест при КПС (клас III, рівень доказів С). У деяких випадках може виникнути потреба в комбінації БКК із препаратами для специфічного лікування ЛАГ через подальше клінічне погіршення у разі спроб відміни БКК. Деякі пацієнти без позитивного вазодилаторного тесту можуть мати інші додаткові показання для призначення БКК у середніх дозах (синдром Рейно).

Більш сприятливий перебіг ЛАГ у хворих із позитивним результатом вазодилаторного тесту на фоні тривалої ефективної терапії БКК дозволив експертам виділити цю категорію пацієнтів в окрему групу ЛАГ у сучасній класифікації ЛГ із затвердженням рекомендацій як щодо їх виявлення, так і лікування [1].

Позитивний результат вазодилаторного тесту не передбачає сприятливої тривалої реакції на терапію БКК у пацієнтів з ЛАГ, асоційованою із дифузними захворюваннями сполучної тканини, ВІЛ, портолегеневою гіпертензією та ВОХ. Те саме відноситься і до хворих на ХТЕЛГ (група 4) [18]. Таким чином, проведення гострого вазореактивного тесту та, особливо, призначення тривалого лікування ЛГ БКК у пацієнтів цих категорій не показано.

Таблиця 4. Дозування блокаторів кальцієвих каналів для лікування хворих на ЛАГ

Лікарський препарат	Початкова доза, мг	Збільшення дози кожні 3–5 днів, мг	Добова доза на плато, мг
Дилтіазем	30–60	На 30	240–720
Ніфедипін	20–40	На 20	120–240
Амлодипін	2,5–5	На 2,5	20

Простагландини. Простациклін продукується переважно ендотеліальними клітинами й індукує потужну дилатацію всіх судинних басейнів. Ця сполука є найпотужнішим ендогенним інгібітором агрегації тромбоцитів, а також, мабуть, має цітопротекторну й антипроліферативну дію. На сьогодні простагландини розглядаються як ключова група препаратів для лікування ЛАГ, що має вазодилатуючу, антиагрегантну і антипроліферативну дію (табл. 5).

Епопростенол — перший синтетичний аналог простацикліну. Епопростенол має короткий період напіврозпаду (3–5 хв), вимагає охолодження та безперервного введення за допомогою інфузійного насоса і постійного тунельного катетера. Існують сучасні більш стабільні форми епопростенолу. Ефективність безперервного внутрішньовенного введення епопростенолу була вивчена в трьох відкритих РКД у пацієнтів з ІЛАГ ВООЗ-ФК III і IV [19, 20], а також у пацієнтів з ЛАГ, пов'язаною зі склеродермією [21]. Епопростенол поліпшував симптоми, толерантність до фізичного навантаження і гемодинаміку при обох клінічних станах і є єдиним методом лікування, що продемонстрував в одному РКД зниження смертності при ІЛАГ. Метааналіз даних із загальної смертності, отриманих у цих РКД, продемонстрував зниження ризику смерті більше 70 %. Було також показано довгострокове збереження ефективності для ІЛАГ та інших типів ЛАГ [22], а також при неоперабельній ХТЕЛГ [23]. Слід уникати різкої відміни інфузії епопростенолу через високий ризик розвитку синдрому рикошету, погіршення гемодинамічних показників і смерті.

Ілопрост — хімічно більш стабільний аналог простацикліну, який можна використовувати для лікування ЛАГ як шляхом в/в введення, так і в інгаляційній формі за допомогою небулайзера. Тривалість дії інгаляційного ілопросту становить 60–120 хв, протягом доби необхідно провести 6–9 інгаляцій через небулайзер. Застосування інгаляційного ілопросту призводить до селективної легеневої вазодилатації, що викликає розширення судин у вентильованих альвеолах, уникаючи їх розширення в невентильованих ділянках. Крім того, ілопрост має антитромботичну, протизапальну, антипроліферативну та фібринолітичну дію. Таке лікування поліпшує гемодинамічні зміни та здат-

ність переносити фізичне навантаження у пацієнтів із ЛАГ. Терапія ілопростом ефективна у хворих на ЛГ III–IV ФК — при ІЛАГ, ЛАГ, асоційованій з захворюваннями сполучної тканини та зумовленій дією токсинів, синдромі Ейзенменгера, неоперабельній ХТЕЛГ. Доказова база щодо застосування ілопросту як монотерапії у хворих на ЛАГ і ХТЕЛГ включає подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження AIR та відкрите багаточетрове тривале рандомізоване дослідження AIR-2. У першому була показана ефективність і переносимість інгаляційного ілопросту у 203 пацієнтів з ІЛАГ, ХТЕЛГ та ЛАГ, асоційованою із системними захворюваннями сполучної тканини або прийомом аноректиків (III і IV ФК). Згідно з отриманими даними, поліпшення ФК як мінімум на 1 клас, приріст > 10 % дистанції в тесті 6-хвилинної ходьби (Т6ХХ), а також відсутність погіршення або фатального результату було досягнуто у 17 % пацієнтів групи ілопросту та у 5 % групи плацебо. Дистанція в Т6ХХ у групі ілопросту до 12-го тижня збільшилася на 36,4 м порівняно із плацебо. Причому в підгрупі хворих на ІЛАГ був досягнутий найкращий результат (+58,8 м). У другому дослідженні — AIR-2 — оцінювалася ефективність і переносимість інгаляційного ілопросту протягом 24 місяців терапії. На фоні лікування гемодинамічний ефект (зниження тиску в легеневій артерії) зберігався або наростав, необхідність у будь-яких підвищеннях дози через тахіфілаксію була відсутня. Відмічалася значне поліпшення толерантності до фізичних навантажень за даними Т6ХХ, індексу задишки, ФК. За весь період спостереження виживаність для групи пацієнтів з ІЛАГ становила 91,4 %, у той час як розрахунковий рівень виживаності становив усього 63,1 %. Отримані дані підтвердили коротко- і довгострокову ефективність інгаляційного ілопросту; у тривалих відкритих дослідженнях не показано ризику збільшення числа побічних ефектів препарату.

Трепростиніл — трициклічне бензидинове похідне епопростенолу із задовільною хімічною стабільністю, що дозволяє вводити його у фізіологічному розчині при температурі навколишнього повітря як внутрішньовенно, так і підшкірно. Підшкірне введення препарату можна проводити за допомогою мікроінфузійної помпи та маленьких катетерів. У цих випадках усуваються ускладнення,

Таблиця 5. Простагландини для лікування хворих на ЛГ

Лікарський препарат	Початкова доза	Оптимальна доза
Ілопрост інгаляційний	2,5 мкг 6–9 р/добу	5 мкг 6–9 р/добу
Ілопрост в/в	1 нг/кг/хв	5 нг/кг/хв
Епопростенол в/в	2–4 нг/кг/хв	20–40 нг/кг/хв
Трепростиніл п/ш або в/в	0,625–1,25 нг/кг/хв	2,5–15 нг/кг/хв
Берапрост	20 мкг 4 р/добу	80–120 мкг 4 р/добу

пов'язані з постійним втручанням у центральну венозну мережу, наприклад інфекції, а догляд за системою набагато простіший. Цей метод найбільш часто використовується для тривалого лікування тяжких пацієнтів (високий ризик, III–IV ФК) у комбінації зі специфічними препаратами інших груп. Безперервне підшкірне або внутрішньовенне введення трепростинілу призводить до поліпшення толерантності до фізичних навантажень, зниження ОЛА, поліпшення клінічного стану хворих на ЛАГ. Найзначніше збільшення переносимості фізичних навантажень отримано у хворих з найважчим початковим станом і у хворих, здатних переносити високі дози препарату. Найчастішим побічним ефектом препарату є біль у місці введення, що стає причиною припинення лікування у 8 % випадків і обмежує підвищення дози ще в частини хворих. Лікування трепростинілом для підшкірного введення починається з дози 1–2 нг/кг/хв, а швидкість збільшення дози визначається наявністю побічних ефектів (локальний біль у місці введення препарату, припливи, головний біль). Оптимальна доза варіює в індивідуальному порядку і знаходиться, як правило, у межах 20–80 нг/кг/хв. Була зроблена спроба провести РКД ефективності трепростинілу для внутрішньовенного введення у пацієнтів з ЛАГ, однак набір у дослідження був достроково припинений з міркувань безпеки після рандомізації менше половини із запланованих пацієнтів. У РКД інгаляційної форми трепростинілу у пацієнтів з ЛАГ на фоні терапії бозентаном або силденафілом відзначили покращення результатів Т6ХХ на 20 м при максимальній дозі і на 12 м при мінімальній дозі, а також показників NT-proBNP і критеріїв якості життя [24]. У нещодавньому подвійному сліпому дослідженні FREEDOM-EV, яке включало 690 хворих на ЛАГ із додаванням до затвердженої пероральної монотерапії плацебо або пероральних таблеток трепростинілу тривалого вивільнення тричі на день (співвідношення 1 : 1), було показано, що призначення перорального трепростинілу достовірно зменшило ризик клінічного погіршення на 26 % [25]. Аналіз результатів у підгрупах на основі неінвазивної стратифікації ризику показав, що початково учасники, яким призначали трепростиніл, мали значно вищий ризик смертності, але через 12–60 тижнів досягали більш низького профілю ризику. Найбільш поширеними побічними ефектами в групі перорального трепростинілу були головний біль, діарея, почервоніння шкіри, нудота та блювання.

Берапрост — це перший хімічно стабільний простагландин. У європейському, а потім у американському дослідженні продемонстрував покращення толерантності до фізичного навантаження, але дані щодо тривалого гемодинамічного ефекту або впливу на перебіг та прогноз захворювання відсутні. Найбільш часті побічні дії — головний біль, почервоніння обличчя, біль у щелепах та діарея.

Агоністи рецепторів простагландину для перорального прийому. Селексипаг — перший селективний агоніст простагландинових рецепторів для перорального прийому. Дія схожа з дією ендогенних простагландинів. У рандомізованих дослідженнях продемонстровано, що препарат, що призначали пацієнтам з ЛАГ, які не приймали специфічної терапії або приймали стабільні дози антагоністів ендотелінових рецепторів або блокатори фосфодіестерази, зменшує ОЛА, достовірно на 40 % зменшує розвиток ускладнень та смертність (смерть від усіх причин, госпіталізації з приводу погіршення симптомів ЛАГ, погіршення ЛАГ, що призвело до трансплантації або атріальної септостомії, початку лікування парентеральними препаратами або до хронічної кисневої терапії і прогресування захворювання) [26].

Ралінепаг — ще один селективний агоніст простагландинових рецепторів для перорального прийому. Механізм дії подібний до ендогенних простагландинів. У РКД 3-ї фази пацієнти з ЛАГ (61 особа), які отримували стандартне лікування, включаючи моно- або подвійну специфічну терапію ЛАГ, були рандомізовані у співвідношенні 2 : 1 у групу ралінепагу (n = 40) або плацебо (n = 21). Початкова доза ралінепагу становила 10 мкг двічі на день. Потім дозу титрували за переносимістю протягом 9-тижневого періоду до максимальної загальної добової дози 600 мкг (300 мкг двічі на день). Ралінепаг достовірно знижував ОЛА порівняно із плацебо у хворих, які приймали моно- або подвійну комбіновану терапію. Середнє зниження ОЛА від початкового рівня становило –29,8 % порівняно із плацебо. Серйозні побічні явища траплялися у 10 % пацієнтів у групі з ралінепагом та у 29 % пацієнтів — із плацебо. Розроблена форма препарату із тривалою дією для одноразового прийому, яка на сьогодні проходить тестування у програмі досліджень ADVANCE. Так само розпочато дослідження ефективності препарату у хворих на ХТЕЛГ. Препарат зареєстровано ЕМЕА для лікування ЛАГ в 2019 році.

Антагоністи рецепторів ендотеліну. У хворих на ЛАГ доведена активація системи ендотеліну як у плазмі, так і в тканинах легень [27–29]. Залишається нез'ясованим, чи є збільшення рівнів ендотеліну-1 в плазмі причиною або наслідком ЛГ, але ці дані підтверджують важливу роль системи ендотеліну в патогенезі ЛАГ. Ендотелін-1 в організмі людини зв'язується із двома типами специфічних рецепторів (A і B) і може викликати такі патологічні реакції, характерні для ЛАГ: судинозвужувальний ефект унаслідок скорочення гладком'язових клітин судин і бронхів, проліферація та міграція гладком'язових клітин, проліферація фібробластів, міграція лейкоцитів, моноцитів, макрофагів і вивільнення цитокінів, адгезія та агрегація тромбоцитів, гіпертрофія кардіоміоцитів, позитивний іно- і хронотропний ефект. Антагоністи рецепторів

ендотеліну (АРЕ) — бозентан, амбрисентан, таксентан, меситентан — є пероральними засобами. Механізм їх дії зумовлений пригніченням описаних ефектів ендотелінів.

Бозентан — перший у клініці і в даний час найбільш широко використовуваний препарат із цієї групи. Він блокує як рецептор ендотеліну А, так і рецептор ендотеліну В. Бозентан був вивчений при ЛАГ (ідіопатичній, асоційованій із захворюваннями сполучної тканини і при синдромі Ейзенменгера) у шести РКД (Дослідження-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY і COMPASS 2), які продемонстрували поліпшення толерантності до фізичного навантаження, ФК, гемодинаміки, показників ехокардіографії і доплерографії, а також збільшення часу до клінічного погіршення [30–34]. Збільшення печінкових амінотрансфераз спостерігалось приблизно у 10 % пацієнтів і було дозозалежним, але оберненим при зниженні дози або відміні препарату. З цих причин у пацієнтів, які отримують бозентан, печінкові функціональні тести слід виконувати щомісяця.

У 2018 році були опубліковані дані метааналізу оцінки ефективності бозентану в пацієнтів із ВВС [35]. Загалом проаналізовані дані 17 досліджень, 3 із них були педіатричними, до яких було залучено 456 пацієнтів із ВВС. 91,7 % лікувалися бозентаном строком не менше ніж 6 місяців. Терапія супроводжувалася збільшенням дистанції Т6ХХ, покращанням ФК, зменшенням індексу Borg, збільшенням сатурації в спокої. Покращувалися також гемодинамічні показники: зменшувався середній тиск у ЛА та ОЛА. Застосування бозентану також можливе при ХТЕЛГ, але, за даними досліджень, позитивні зміни не були такими вираженими, як при ЛАГ, і препарат не має в інструкції показань для даного типу ЛГ.

Амбрисентан є несульфаніламідом, класу пропанової кислоти, АРЕ, що є селективним для рецептора ендотеліну А. Амбрисентан був оцінений у пілотному дослідженні [36] і в 2 великих РКД — ARIES-1 і -2 (Амбрисентан при легеневій артеріальній гіпертензії; рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження ефективності), які показали ефективність щодо зменшення симптомів, покращення переносимості фізичних навантажень, гемодинаміки і збільшення часу до клінічного погіршення у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ і ЛАГ, асоційованою із захворюваннями сполучної тканини та ВІЛ. Амбрисентан був схвалений для лікування пацієнтів ВООЗ-ФК II і III. Частота аномальних функціональних тестів печінки в діапазоні від 0,8 до 3 %. Жодної тенденції до аномальних функціональних тестів печінки не спостерігалось у пацієнтів, які раніше продемонстрували аномалії на іншому АРЕ, і щомісячна оцінка функції печінки не є обов'язковою у США [37, 38]. Було повідомлено про зростання частоти периферичних набряків при

вживанні амбрисентану. Амбрисентан рекомендований для пацієнтів з ЛАГ.

Неселективний АРЕ мацитентан був розроблений шляхом модифікації структури бозентану з метою збільшення ефективності і безпеки. Мацитентан характеризується більш стійким зв'язуванням із рецептором та підвищенням проникнення в тканини. У дослідженні за дизайном «випадок — контроль» SERAPHIN (Дослідження антагоніста рецептора ендотеліну при легеневій артеріальній гіпертензії для покращення клінічних результатів) 742 хворі на ЛАГ у середньому лікувалися 3 або 10 мг мацитентану порівняно із плацебо протягом 100 тижнів. Первинною кінцевою точкою був час від початку лікування до появи першої композитної кінцевої точки — смерті, передсердної септостомії, трансплантації легень, початку лікування в/в або п/ш простаноїдами або погіршення ЛАГ. Мацитентан значно знизив частоту даної композитної кінцевої точки захворюваності та смертності серед пацієнтів з ЛАГ, а також підвищив переносимість фізичного навантаження. Переваги були показані як для пацієнтів, які не отримували лікування раніше, так і для тих, хто отримував попередню терапію ЛАГ. Хоча не було виявлено ніякої печінкової токсичності, спостерігалось зниження гемоглобіну в крові ≤ 8 г/дл у 4,3 % пацієнтів, які отримували 10 мг мацитентану. Мацитентан рекомендований у США (FDA) і Європейському Союзі (ЕМА) для лікування пацієнтів з ЛАГ. Досліджується його ефективність для лікування ХТЕЛГ.

Інгібітори фосфодіестерази-5. Зниження активності ферменту, що руйнує циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), фосфодіестерази 5-го типу, призводить до вазодилатації через вплив на сигнальний шлях NO/цГМФ у ділянках, що експресують даний фермент. Пригнічуючи гідроліз цГМФ, препарати даного класу підвищують його рівні в крові, що зумовлює вазодилатаційні, антипроліферативні та проапоптичні ефекти, здатні уповільнити ремоделювання легеневих артерій. У системному кровотоці експресія ФДЕ-5 мінімальна, що пояснює відносну селективність інгібіторів ФДЕ-5 щодо легеневого циркуляторного русла. Крім того, є докази, що інгібітори ФДЕ-5 можуть безпосередньо підсилювати скоротливість ПШ. Дози та кратність прийому інгібіторів ФДЕ-5 наведені в табл. 6.

Силденафіл викликає зниження ОЛА та зменшує навантаження на ПШ. На сьогодні накопичені дані, що демонструють добру переносимість та ефективність силденафілу у хворих на ЛАГ різної етіології. У клінічних дослідженнях у хворих на ЛАГ силденафіл застосовувався в разових дозах 20–90 мг 2–3 рази на день і викликав поліпшення гемодинаміки та толерантності до фізичних навантажень. Більшість побічних ефектів силденафілу мають легкий або помірний ступінь тяжкості і пов'язані головним чином з розширенням судин (головний біль, припливи, носова кровотеча). Описані деякі інші

Таблиця 6. Інгібітори фосфодіестерази-5 для лікування хворих на ЛГ

Лікарський препарат	Початкова доза	Оптимальна доза
Силденафіл	20 мг 3 р/добу	20–80 мг 3 р/добу
Тадалафіл	2,5–20 мг 1 р/добу	40 мг 1 р/добу
Варденафіл	2,5–5 мг 2 р/добу	5 мг 2 р/добу

побічні ефекти препарату — припливи, раптова втрата слуху, порушення кольоросприйняття, диспепсія. На підставі фармакокінетичних даних була запропонована внутрішньовенна лікарська форма силденафілу [39] як перехідна терапія для пацієнтів з ЛАГ із запланованим тривалим пероральним лікуванням, які тимчасово не в змозі ковтати таблетки. Можливо також застосування силденафілу у вигляді букального (сублінгвального) спрею. Силденафіл з обережністю може застосовуватися у хворих із іншими формами ЛГ, у яких неефективна інша медикаментозна терапія, але слід пам'ятати, що у деяких категорій пацієнтів при захворюваннях лівих відділів серця та ураженні паренхіми легень він може викликати погіршення стану.

Тадалафіл — інгібітор ФДЕ-5 із тривалим періодом напіввиведення (близько 17,5 години), що дозволяє його однократне застосування протягом доби. РКД за участю 406 пацієнтів з ЛАГ (53 % — на тлі терапії бозентаном), які отримували тадалафіл у дозі 2,5; 10; 20 або 40 мг один раз на добу, продемонструвало в найвищій дозі позитивний вплив на толерантність до фізичного навантаження, симптоми, гемодинаміку і час до клінічного погіршення [40]. Профіль побічних ефектів був аналогічний такому силденафілу.

Варденафіл — інгібітор ФДЕ-5, що приймається два рази на добу. У РКД за участю 66 пацієнтів із ЛАГ, які раніше не отримували лікування та приймали варденафіл 5 мг два рази на добу, було продемонстровано позитивний вплив на толерантність до фізичного навантаження, симптоми, показники гемодинаміку і час до клінічного погіршення [41]. Профіль побічних ефектів був аналогічний такому силденафілу.

Стимулятори розчинної гуанілатциклази (РГЦ). У той час, як такі інгібітори ФДЕ-5 стимулюють сигнальний шлях NO — цГМФ, сповільнюючи деградацію цГМФ, стимулятори РГЦ підвищують продукцію цГМФ. У доклінічних дослідженнях на різних тваринних моделях стимулятори РГЦ продемонстрували антипроліферативні та антиремоделюючі властивості.

Ріоцигуат є першим представником цього нового класу сполук. Він має подвійний механізм дії: підвищує чутливість розчинної гуанілатциклази до ендогенного NO, а також напряму стимулює розчинну гуанілатциклазу незалежно від NO, активуючи синтез цГМФ, який відіграє важливу роль у регулюванні судинного тонуусу, проліферації, фі-

брозу та запалення. За рахунок цього нового механізму дії ріоцигуат має більшу ефективність щодо ЛАГ та інших форм ЛГ, таких як ХТЕЛГ, для яких немає затверджених способів специфічного медикаментозного лікування. РКД за участю 443 пацієнтів з ЛАГ (44 і 6 % — на тлі терапії АРЕ або простаноїдами відповідно), які отримували ріоцигуат у дозі до 2,5 мг 3 р/добу, продемонструвало позитивний вплив на толерантність до фізичного навантаження, ФК, гемодинаміку та час до клінічного погіршення [42]. Збільшення толерантності до фізичного навантаження було продемонстровано й у пацієнтів із фоновою специфічною терапією. Найбільш поширеним серйозним небажаним явищем в групі лікування було синкопе (4 і 1 % відповідно в групі плацебо). Одночасне призначення ріоцигуату та інгібіторів ФДЕ-5 протипоказане через розвиток гіпотензії та інших значущих побічних ефектів [43]. Ріоцигуат — єдиний препарат, який продемонстрував ефективність при 2 різних типах легеневої гіпертензії: ХТЕЛГ (коли операція неможлива/неефективна) і ЛАГ. Аналіз вторинних кінцевих точок досліджень показав достовірно значимі зміни, зокрема ОЛА, рівня NT-proBNP, ФК, часу до клінічного погіршення та індексу вираженості задишки за шкалою Борга. Позитивна тенденція була відзначена при оцінці якості життя. У дослідженнях ефективності при ХТЕЛГ ріоцигуат достовірно поліпшував толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів з неоперабельною формою, а також у хворих на стійку або рецидивуючу ЛГ після легеневої тромбendarтеректомії. Також у цих пацієнтів спостерігалось стабільне суттєве поліпшення клінічно значимих показників, таких як гемодинаміка, ФК, рівень NT-proBNP [44]. Ефект спостерігався через 4 тижні після початку лікування, і поліпшення тривало надалі. Виживання хворих на ЛАГ і ХТЕЛГ протягом 4,5 року лікування ріоцигуатом становило > 91 %. Дослідження також показали, що у пацієнтів з ЛАГ ріоцигуат має добрий профіль безпеки як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з АРЕ або простаноїдами. Найбільш частими несприятливими явищами при прийомі ріоцигуату були гіпотензія, головний біль, запаморочення, периферичні набряки та шлунково-кишкові симптоми, такі як диспепсія та нудота.

Підсумкові рекомендації щодо ефективності монотерапії ЛАГ (група 1) специфічними лікарськими засобами відповідно до функціонального класу та доказової бази наведені у табл. 7.

Більшості призначається комбінована специфічна терапія. На сьогодні експерти у своїх рекомендаціях значно обмежили категорію пацієнтів для призначення монотерапії специфічними засобами:

— ідіопатична ЛАГ, спадкова ЛАГ та ЛАГ, асоційована із прийомом препаратів, у вазореактивних хворих із ФК I–II та стійким гемодинамічним покращенням (таке саме або краще, ніж досягнуте при гострому тесті) через щонайменше 1 рік лише на БКК;

— тривалий час лікування історичних хворих на ЛАГ за допомогою монотерапії (> 5–10 років) зі стабільним профілем низького ризику;

— хворі на ідіопатичну ЛАГ > 75 років із множинними факторами ризику СНЗбФВ (підвищений АТ, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, ФП, ожиріння);

— хворі на ЛАГ із підозрою або високою ймовірністю легеневого ВОХ/ЛКГ;

— хворі на ЛАГ, асоційовану із ВІЛ-інфекцією, портальною гіпертензією або некорегованою вродженою хворобою серця, якщо вони не були

включені до РКД із початковою комбінованою терапією;

— хворі на ЛАГ із дуже легким перебігом захворювання (наприклад, ФК I, ОЛА 3–4 од. Вуда, СрТЛА < 30 мм рт.ст., нормальний ПШ при ехокардіографії);

— комбінована терапія недоступна або протипоказана (наприклад, тяжкі захворювання печінки).

Якщо було обрано початкову монотерапію, то, оскільки порівняння між різними класами специфічних засобів не досліджувалися, практично неможливо запропонувати жоден кращий тип монотерапії на основі доказової медицини. Вибір препарату може залежати від різних факторів, включаючи статус схвалення, маркування, спосіб введення, профіль побічної дії, потенційну взаємодію із фоновою терапією, переваги пацієнта, супутні захворювання, досвід лікаря та вартість.

Наступний крок при незадовільному результаті лікування одним препаратом — перевести пацієнтів із одного лікарського засобу на інший. У клінічній практиці це буває необхідно в багатьох ситуаціях.

Таблиця 7. Рекомендації з ефективності монотерапії легеневої артеріальної гіпертензії (група 1) відповідно до функціонального класу. Послідовність відповідає фармакологічній групі, рейтингу та алфавітному порядку (адаптовано із [2])

Показник/лікування			Клас ^a /рівень ^b					
			ВООЗ-ФК II		ВООЗ-ФК III		ВООЗ-ФК IV	
Блокатори кальцієвих каналів			I	C ^c	I	C ^c	IIb	C
Антагоністи рецепторів ендотеліну	Амбризентан		I	A	I	A	IIb	C
	Бозентан		I	A	I	A	IIb	C
	Мацитентан ^d		I	B	I	B	IIb	C
Інгібітори фосфодієстерази 5-го типу	Силденафіл		I	A	I	A	IIb	C
	Тадалафіл		I	B	I	B	IIb	C
	Варденафіл		IIb	B	IIb	B	IIb	C
	Ріоцигуат		I	B	I	B	IIb	C
Аналоги простацикліну	Епопростенол	В/в ^e	—	—	I	A	I	A
		Інгаляційно	—	—	Ib	B	IIb	C
	Ілопрост	В/в	—	—	IIa	C	IIb	C
		П/ш	—	—	I	B	IIb	C
	Трепростиніл	Інгаляційно	—	—	I	B	IIb	C
		В/в ^e	—	—	IIa	C	IIb	C
		Перорально	—	—	IIb	B	—	—
	Берапрост		—	—	IIb	B	—	—
Агоністи IP-рецепторів	Селексипаг (перорально)		I	B	I	B	—	—

Примітки: ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я; ФК — функціональний клас; в/в — внутрішньовенно; п/ш — підшкірно; ^a — клас рекомендації; ^b — рівень доказовості; ^c — тільки у пацієнтів із відповіддю на гострий вазореактивний тест: клас I — для ідіопатичної ЛАГ, спадкової ЛАГ і ЛАГ, асоційованої з лікарськими препаратами; клас IIa — для станів, асоційованих із ЛАГ; ^d — час до клінічного погіршення як основна кінцева точка в РКД або препарати, які продемонстрували зниження смертності від усіх причин; ^e — у пацієнтів, які не переносять лікарську форму для підшкірного введення.

ях. Показовим прикладом може служити системна гіпертензія: якщо не вдається домогтися достатнього контролю АТ, то можна спробувати перевести пацієнта на інший препарат. Пілотним досвідом у цій галузі терапії ЛГ стало дослідження RESPITE [45], у якому була продемонстрована тактика переведення хворих на ЛАГ, які приймали інгібітори ФДЕ-5 із незадовільним клінічним результатом, на терапію ріоцигуатом. Інше рандомізоване контрольоване дослідження REPLACE, у якому у хворих на ЛАГ досліджено потенційну клінічну користь від переходу від інгібіторів ФДЕ-5 з АРЕ або без нього до ріоцигуату, знаходиться на фінальному етапі, і його результати поки недоступні [46]. Тим не менш, дана стратегія при ЛАГ пов'язана із безліччю труднощів, які обмежують її використання. По-перше, відсутня явна перевага одного лікарського засобу над іншим, що могло б послужити обґрунтуванням для використання покрокового підходу до лікування, навіть якщо лікарські засоби відносяться до одного і того ж фармакологічного класу. Винятком є внутрішньовенне застосування простацикліну, яке, за загальним визнанням, є найбільш ефективним, але інвазивним методом терапії. По-друге, невідомий профіль пацієнтів, які на терапію препаратами одного класу відповідали б краще, ніж на застосування іншого.

Комбінована терапія ЛАГ

Досвід тривалого спостереження підтвердив, що ефективність монотерапії з часом стає недостатньою у більшості хворих на ЛАГ, і очевидним етапом із метою зниження неприйнятно високої летальності при ЛАГ є одночасне застосування двох або більше лікарських засобів, дія яких спрямована на різні ланки патогенезу. Комбінована терапія із одночасним застосуванням двох або більше класів лікарських засобів успішно використовується в лікуванні системної гіпертензії і серцевої недостатності. Вона також є привабливим варіантом лікування ЛАГ, тому що певні препарати впливають на окремі сигнальні шляхи, які, як було зазначено вище, залучені в патогенез хвороби: простацикліновий шлях (простаноїди), ендотеліновий шлях (АРЕ) та шлях NO (інгібітори ФДЕ-5 і РГЦ).

У дослідженні PACES силденафіл додавали до внутрішньовенної терапії епопростенолом у 267 хворих із ЛАГ. Через 12 тижнів лікування відзначалася достовірна динаміка в Т6ХХ та часі до розвитку клінічного погіршення. Випадки смерті пацієнтів за період спостереження відзначалися тільки в групі плацебо [47]. Так само ефективність призначення другого препарату (трепростеніл до монотерапії) було підтверджено у вже згаданому дослідженні FREEDOM-EV: призначення перорального трепростинілу достовірно зменшило ризик клінічного погіршення на 26 % [25].

Іншою стратегією застосування комбінації є її призначення з самого початку, навіть хворим, які

до цього не приймали специфічної терапії. Таке призначення має на меті більш агресивний вплив на патогенетичні ланки захворювання, щоб запобігти його прогресуванню та викликати стійке покращення, — так звана терапія на упередження (upfront therapy). Підставою для такої початкової або комбінованої терапії на упередження є загальновідомий рівень смертності при ЛАГ, який можна порівняти із таким при злоякісних новоутвореннях, а також той факт, що злоякісні пухлини і критичні медичні стани (серцева недостатність, злоякісна гіпертензія) гірше піддаються лікуванню за допомогою ступеневої терапії і більш ефективним є призначення комбінованої терапії на упередження. Досвід застосування комбінованої терапії на упередження при ЛАГ в РКД почався з невеликого дослідження BREATHE-2, яке не змогло продемонструвати суттєвої різниці між пацієнтами, які спочатку отримували комбінацію епопростенолу і бозентану порівняно із епопростенолом [48]. Було проведено кілька невеликих РКД, у яких оцінювали комбіновану терапію ЛАГ, але вони надали неоднозначні результати з точки зору ефективності. У 2011 році на основі метааналізу припустили, що комбінована терапія не має жодних переваг перед монотерапією, за винятком незначного збільшення переносимості фізичного навантаження [49].

Результати наступних двох великих рандомізованих контрольованих досліджень SERAPHIN (маситентан додавався до базисної специфічної терапії) і GRIPHON (силексипаг додавався до терапії інгібіторами ФДЕ-5 або АРЕ) продемонстрували, що додавання другого або третього лікарського засобу в комбінації з перевіреною базовою монотерапією може істотно сповільнити прогресування захворювання [50, 51]. Ці дані підтвердили обґрунтованість концепції, яка стверджує, що більше число лікарських засобів може забезпечити більш виражений клінічний ефект. І врешті-решт ця концепція була остаточно підкріплена результатами дослідження із початкового використання комбінованої терапії на упередження. Такий результат було отримано у дослідженні AMBITION, у якому проводилося порівняння монотерапії першої лінії тадалафілом або монотерапії амбризентаном із початковою комбінованою терапією тадалафілом і амбризентаном у пацієнтів із вперше виявленою ЛАГ ФК II і III [51]. Основною кінцевою точкою був комбінований показник клінічної неефективності (у тому числі смерть, госпіталізація, прогресування ЛАГ і незадовільний клінічний стан пацієнта). Дослідження продемонструвало позитивні результати зі зниженням числа подій у групі комбінованої терапії на 50 %. Крім того, спостерігалось поліпшення показників толерантності до фізичного навантаження, частоти задовільної клінічної відповіді і вмісту NT-proBNP у плазмі. Важливо, що на цей позитивний результат не вплинув по-

чатковий стан пацієнтів, у тому числі тих, хто мав хороший прогноз при монотерапії.

Таким чином, комбінована терапія може застосовуватися послідовно або безпосередньо з самого початку. Послідовна комбінована терапія — найбільш широко використовувана стратегія, як у РКД, так і в клінічній практиці: до монотерапії додають другий, а потім третій препарат при відсутності бажаної відповіді на лікування або прогресуванні хвороби. Для оцінки досягнення запланованих клінічних результатів використовується структурована проспективна програма — так звана цільова стратегія лікування, при якій як цілі терапії використовуються відомі прогностичні показники. На сьогодні такою метою є стабільне знаходження хворого у зоні низького ризику. Терапія вважається успішною тільки при досягненні цільових показників. Основна відмінність між цільовою терапією і неструктурованими підходами полягає в тому, що пацієнти, чий стан стабілізовано або він навіть трохи поліпшується, можуть все ще отримувати ескалацію лікування, якщо цілі терапії не досягнуті.

Рекомендації та докази щодо використання певних препаратів для початкової та послідовної комбінованої терапії ЛАГ відповідно до ФК наведені в табл. 8, 9.

Протягом останніх 15 років досвід використання комбінованої терапії постійно збільшується, і за даними метааналізу 17 РКД із комбінованої терапії за участю 4095 пацієнтів було показано, що комбінована терапія асоціювалася зі значним зниженням ризику клінічного погіршення порівняно із монотерапією: коефіцієнт ризику [RR] 0,65 [95% CI 0,58–0,72], $p < 0,00001$. Комбінована терапія також була пов'язана зі значним зниженням ризику госпіталізації, пов'язаного з ЛАГ, ескалації лікування та прогресування симптомів. Крім того, комбінована терапія достовірно покращувала функціональний статус, дистанцію при Т6ХХ

[52]. Зниження рівня загальної смертності не було статистично значущим. Однак рівень смертності в РКД із застосуванням лікарських засобів для лікування ЛАГ є відносно низьким, і для досягнення рівня статистичної значущості може знадобитися значно більший обсяг вибірки, а також автори відмітили значну гетерогенність даних включених в аналіз досліджень, що також вплинуло на оцінку ризику смертності.

О. Sitbon зі співавторами дослідили роль початкової потрійної комбінованої терапії у пацієнтів із тяжкою ЛАГ із високим ризиком ($n = 19$), які мали ФК III–IV із тяжким порушенням гемодинаміки. Хворим призначали початкову потрійну комбіновану терапію в/в епопростенолом, пероральним бозентаном та силденафілом. На фоні терапії за 4 місяці спостереження спостерігалася достовірне зниження ОЛА на 67 %, а 17 із 19 пацієнтів досягли рівня ФК I або II (тобто жодних симптомів при фізичному навантаженні або лише легкі симптоми) [53]. Лише одному пацієнту була потрібна трансплантація легень за час спостереження, виживання без пересадки становило 94 % за 3 роки.

Ця ж група дослідників також описала результати лікування 97 пацієнтів з ЛАГ із французького реєстру хворих на ЛГ, яким як перша лінія була розпочата подвійна пероральна комбінована терапія, що складалася із АРЕ та інгібітору ФДЕ-5. Загальний рівень виживання становив 97, 94 та 83 % на 1, 2 та 3-му році спостереження відповідно. Виживання хворих, описане в цих дослідженнях початкової комбінованої терапії, набагато перевищувало виживання, яке спостерігалася до того у світових реєстрах, в яких в основному застосовували послідовну комбіновану терапію [54].

У 2020 році був опублікований новий консенсус експертів щодо використання пероральних засобів простациклінового ряду у пацієнтів з різними формами ЛАГ, які отримували подвійну терапію АРЕ

Таблиця 8. Рекомендації щодо ефективності початкової комбінованої медикаментозної терапії ЛАГ (група 1) згідно з ФК. Послідовність наведена згідно з рейтингом (адаптовано із [2])

Показник/лікування	Клас ^a /рівень ^b					
	ВООЗ-ФК II		ВООЗ-ФК III		ВООЗ-ФК IV	
Амбризентан + тадалафіл ^c	I	B	I	B	IIb	C
Інші АРЕ + інгібітори ФДЕ-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Бозентан + силденафіл + в/в епопростенол	—	—	IIa	C	IIa	C
Бозентан + в/в епопростенол	—	—	IIa	C	IIa	C
Інші АРЕ або інгібітори ФДЕ-5 + п/ш трепростиніл			IIb	C	IIb	C
Інші АРЕ або інгібітори ФДЕ-5 + інші в/в аналоги простагліну			IIb	C	IIb	C

Примітки: АРЕ — антагоніст рецепторів ендотеліну; в/в — внутрішньовенний; ФДЕ-5 — фосфодіестераза 5-го типу; п/ш — підшкірний; ВООЗ-ФК — функціональний клас ВООЗ; ^a — клас рекомендації; ^b — рівень доказовості; ^c — час до клінічного погіршення як первинної кінцевої точки при РКД або лікарські засоби із доведеним зниженням смертності від усіх причин (визначених у перспективних дослідженнях).

та інгібіторами ФДЕ-5 [56]. Виходячи з наявних даних, було узгоджено думку, що селексіпаг може розглядатися для пацієнтів з ідіопатичною, спадковою, асоційованою із прийомом ліків та асоційованою зі ВВС після операції ЛАГ та гемодинамічними параметрами низького або середнього ризику, які отримують подвійну пероральну терапію АРЕ та інгібіторами ФДЕ-5. Це особливо показано хворим із ФК II, які не були госпіталізовані через ЛАГ протягом останніх 6 місяців, але мають середню та тяжку дисфункцію ПШ. Експерти також погодилися, що внутрішньовенне або підшкірне введення препаратів простагліну має бути вибором для лікування у пацієнтів із указаними формами ЛАГ, а також ЛАГ, асоційованою із захворюваннями сполучної тканини, які отримують подвійну пероральну терапію та мають гемодинамічні параметри високого ризику. Загалом у консенсусі обговорено 14 клінічних сценаріїв щодо використання пероральних простаглінових препаратів, із яких в 13 розглянуто можливість призначення селексіпагу. Але автори підкреслили, що «висновки експертів повинні бути підтверджені суворими перспективними дослідженнями, і цей документ може слугувати моделлю для планування подальших випробувань».

Таким чином, сучасний алгоритм лікування, прописаний у рекомендаціях, щодо лікування із акцентом на корисність комбінованої терапії на

упередження, базується в основному на указаних позитивних результатах дослідження AMBITION, обсерваційного дослідження та даних метааналізу. Рекомендація щодо початкової комбінованої терапії двома таблетованими засобами стосується більшості невазореактивних терапевтично «наївних» пацієнтів із низьким або середнім рівнем ризику.

Незалежно від початкового стану ризику слід проводити переоцінку клінічного стану пацієнтів через 3–6 місяців після початку лікування. Терапію можна продовжувати без змін, якщо досягається статус низького ризику. Для хворих, у яких зберігається статус проміжного ризику, лікування слід посилити шляхом переведення на потрійну комбіновану терапію (або подвійну терапію, якщо було обрано початкову монотерапію). Для статусу високого ризику рекомендується максимальна медикаментозна терапія (потрійна комбінована терапія, включаючи аналоги простагліну п/ш або в/в, хоча в/в введення є кращим) та направлення на трансплантацію легень. Незважаючи на досягнення медикаментозної терапії та застосування комбінованих терапевтичних стратегій, ЛАГ залишається хронічним захворюванням, яке має прогресуючий характер, а пацієнтів, у яких спостерігається таке прогресування, незважаючи на медикаментозну терапію, важливо своєчасно скеровувати на трансплантацію легень.

Таблиця 9. Рекомендації щодо ефективності послідовної комбінованої медикаментозної терапії ЛАГ (група 1) згідно з ФК. Послідовність наведена згідно з рейтингом (адаптовано із [2])

Показник/лікування	Клас ^а /рівень ^б					
	ВООЗ-ФК II		ВООЗ-ФК III		ВООЗ-ФК IV	
Мацитентан додатково до силденафілу ^с	I	B	I	B	IIa	C
Ріоцигуат додатково до бозентану	I	B	I	B	IIa	C
Селексіпаг додатково до АРЕ і/або інгібітору ФДЕ-5 ^с	I	B	I	B	IIa	C
Силденафіл додатково до епопростенолу	–	–	I	B	IIa	B
Трепростиніл (інгаляційно) додатково до силденафілу або бозентану	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Ілопрост (інгаляційно) додатково до бозентану	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Тадалафіл додатково до бозентану	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Амбризентан додатково до силденафілу	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан додатково до епопростенолу	–	–	IIb	C	IIb	C
Бозентан додатково до силденафілу	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафіл додатково до бозентану	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Інші подвійні комбінації	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Інші потрійні комбінації	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Ріоцигуат додатково до силденафілу або інших інгібіторів ФДЕ-5	III	B	III	B	III	B

Примітки: АРЕ — антагоніст рецепторів ендотеліну; ФДЕ-5 — фосфодіестераза 5-го типу; ВООЗ-ФК — функціональний клас ВООЗ; ^а — клас рекомендації; ^б — рівень доказовості; ^с — час до клінічного погіршення як первинної кінцевої точки при РКД або лікарські засоби із доведеним зниженням смертності від усіх причин (визначених у перспективних дослідженнях).

Індивідуальний підхід до специфічної терапії залежно від початкового рівня ризику

Враховуючи відому на сьогодні доказову базу, пацієнти низького ризику із ФК I можуть початково отримати монотерапію. Найбільш часто призначається силденафіл у стандартних дозах. При його непереносимості призначають інші таблетовані засоби або інгібітори ФДЕ або АРЕ, у рідких випадках при непереносимості препаратів обох груп — препарати простацикліну.

Пацієнтам помірного рівня ризику при ФК II, як правило, призначають початкову комбіновану терапію і вкрай рідко — монотерапію. Принцип вибору монотерапії описано вище. Комбінована терапія включає інгібітори ФДЕ та АРЕ, у нашій країні найбільш часто — силденафіл із бозентаном у стандартних дозах. При наявності протипоказань або обмежень щодо застосування АРЕ силденафіл комбінують із препаратами простацикліну, у нашій країні — з ілопростом у стандартних дозах.

Пацієнтам помірного рівня ризику при ФК III призначають початкову комбіновану терапію інгібіторами ФДЕ та АРЕ, у нашій країні найбільш

часто — силденафіл із бозентаном у стандартних дозах. При наявності протипоказань або обмежень щодо застосування АРЕ силденафіл комбінують із препаратами простацикліну, у нашій країні — з ілопростом у стандартних дозах. При неефективності або недосягненні низького ризику до лікування підключають третій препарат простациклінового ряду, у нашій країні — ілопрост. Індивідуальний алгоритм лікування хворого на ІЛАГ із негативним вазореактивним тестом і низьким або помірним рівнем ризику показано на рис. 3.

Хворим високого ризику із самого початку рекомендована потрійна терапія (III та IV ФК): призначають комбіновану терапію інгібіторами ФДЕ, АРЕ та препаратами простацикліну. У нашій країні найбільш часто призначають комбінацію силденафілу, бозентану та ілопросту в стандартних дозах. При неефективності намагаються збільшити дозу силденафілу, замінити бозентан на амбризентан або мацизентан та збільшити кратність прийому і дозу ілопросту. Можлива заміна інгібіторів ФДЕ на ріоцигуат. У тяжких випадках у нашій країні замість інгаляцій застосовують тривалу внутрішньовенну інфузію ілопросту оф-лейбл (5–10 діб) із по-

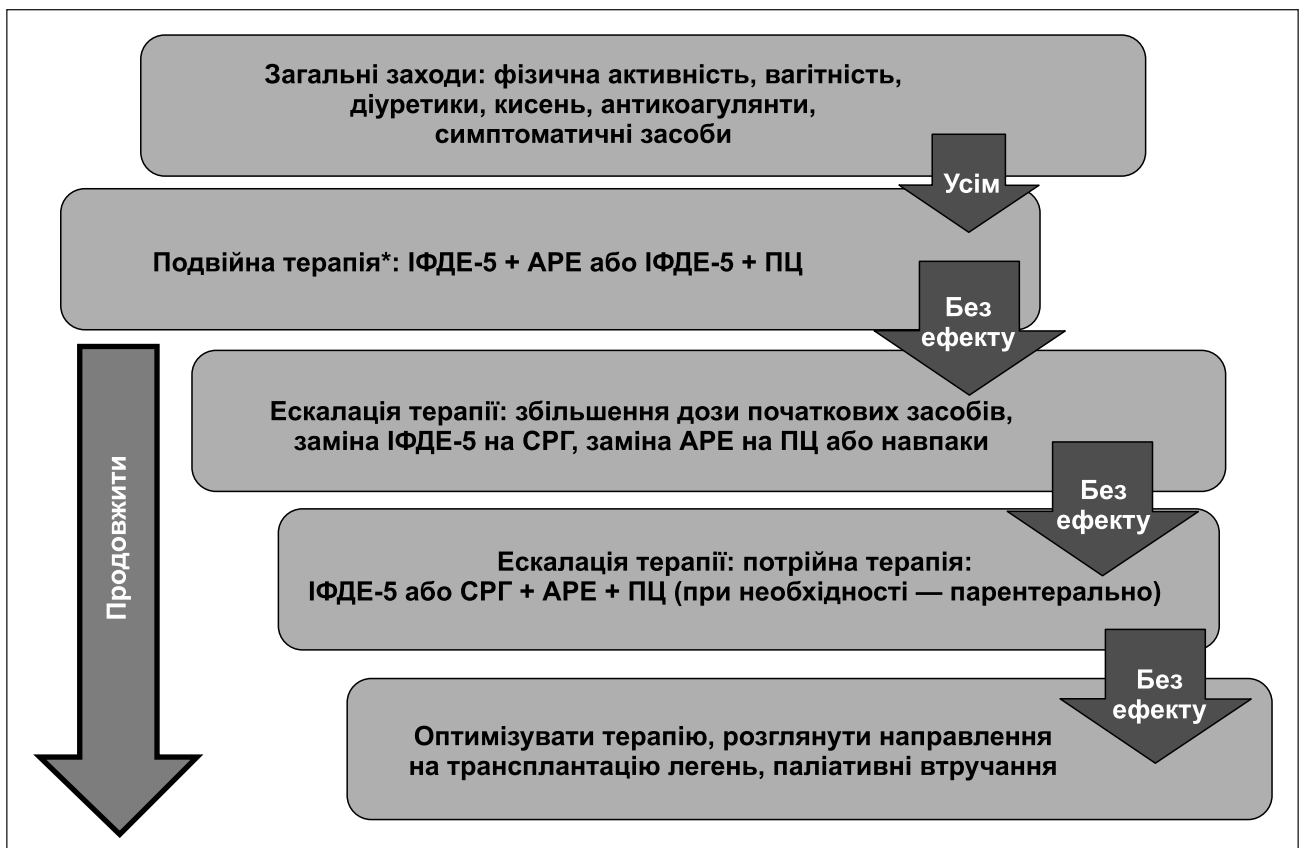


Рисунок 3. Алгоритм індивідуального лікування хворого на ІЛАГ із негативним вазореактивним тестом і низьким або помірним рівнем ризику

Примітки: АРЕ — антагоністи рецепторів ендотеліну, ІЛАГ — ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, ІФДЕ-5 — інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, ПЦ — похідні простацикліну; * — можливо починати із монотерапії ІФДЕ-5 у хворих похилого віку із факторами ризику легеневої гіпертензії внаслідок захворювань лівих відділів серця або у хворих низького ризику із ФК I.

дальшою заміною на інгаляційний шлях введення. Безумовно, такі пацієнти відповідно до симптомів та клінічного стану повинні отримувати інгаляції кисню, інфузію діуретиків, а при необхідності — інотропних препаратів (дофамін, добутамін, лево-симендан).

Хірургічне лікування хворих на ЛГ

Передсердна септостомія — створення перфорації в міжпередсердній перегородці — почала застосовуватися у хворих із правошлуночковою СН з 80-х років ХХ століття [57]. Основою методики став факт, що хворі на ІЛАГ із вторинним відкриттям овального вікна мають кращу виживаність, ніж ті, у яких міжпередсердну перегородку збережено [58]. Створення міжпередсердного шунта, спрямованого справа наліво, може забезпечити декомпресію правих камер серця і збільшити переднавантаження для ЛШ і, відповідно збільшення серцевого викиду. Крім того, це покращує системний транспорт кисню, незважаючи на артеріальну десатурацію O_2 , і зменшує симпатичну гіперактивність.

Рекомендованою методикою є градуйована балонна дилатаційна передсердна септостомія, яка забезпечує покращення гемодинаміки і симптомів, а також знижує хірургічний ризик порівняно із відкритою методикою розсічення. Суть операції полягає в наступному: за допомогою спеціального катетера для доставки у міжпередсердну перегородку встановлюють балонний катетер, який поступово розширюють, поки показник насичення артеріальної крові O_2 не знизиться на 10 %. Створення постійного скидання крові справа наліво призводить до зниження тиску в ПП, покращення показників функції ПШ, збільшення наповнення ЛШ та ХОК, що клінічно проявляється зменшенням частоти запаморочень, синкопе, підвищенням толерантності до фізичного навантаження [59, 60]. Інші методики, у тому числі встановлення в міжпередсердну перегородку різного типу клапанних пристроїв, вважаються експериментальними [3, 61].

Передсердна септостомія рекомендується хворим на ЛГ з ВООЗ-ФК III і IV із частими синкопе або рефрактерною до терапії правошлуночковою СН. Смертність хворих при проведенні передсердної септостомії становить 5–15 %. Із урахуванням ризику відновлення небезпечної для життя артеріальної гіпоксемії та, як наслідок, збільшення смертності, особливо у хворих на тяжку правошлуночкову недостатність, передсердна септостомія показана при неефективності всіх видів медикаментозного лікування або як підготовчий етап перед трансплантацією легень.

Ретельна оцінка ризику перед проведенням процедури забезпечує зниження рівня смертності. Слід уникати виконання балонної передсердної септостомії у пацієнтів із термінальною стадією

хвороби із початковими значеннями тиску у правому передсерді > 20 мм рт.ст. і сатурацією артеріальної крові в спокої < 85 % при диханні кімнатним повітрям [3].

Трансплантація легень або комплексу серце — легені

Незважаючи на значні досягнення фармако-терапії ЛАГ, довгострокові результати медикamentозної терапії залишаються невизначеними, і трансплантація, як і раніше, залишається важливим варіантом лікування для пацієнтів, у яких медикamentозна терапія виявилася неефективною, із ВООЗ-ФК III або IV, або в яких захворювання прогресує [3]. Несвоєчасне направлення пацієнтів на трансплантацію в поєднанні з можливим тривалим очікуванням у зв'язку з нестачею донорських органів можуть збільшити смертність пацієнтів, які знаходяться в черзі на трансплантацію, і збільшити ризик погіршення їх клінічного стану на момент трансплантації.

Загальна 5-річна виживаність зі збереженням задовільної якості життя після трансплантації легень унаслідок ЛАГ становить 45–50 % [62]. Пізніші дані демонструють, що виживаність підвищилася до 52–75 % через 5 років і 45–66 % через 10 років [63–65].

У прийнятті рішення щодо направлення на трансплантацію може допомогти етіологія ЛАГ, оскільки прогноз залежить від основного захворювання. Насправді ЛАГ, асоційована із дифузними захворюваннями сполучної тканини, має найгірший прогноз, навіть при лікуванні простаноїдами, у той час як у пацієнтів із ЛАГ, асоційованою із ВВС, спостерігається краща виживаність. Найгірший прогноз у пацієнтів з венооклюзійною хворобою легень і легенеvim капілярним гемангіоматозом через відсутність ефективних методів лікування. Цих пацієнтів слід ставити в чергу на трансплантацію з моменту встановлення діагнозу.

При ЛАГ виконується як трансплантація комплексу серце — легені, так і трансплантація обох легень, хоча поріг критичної систолічної дисфункції ПШ і/або діастолічної дисфункції ЛШ невідомий. Згідно з даними реєстру Міжнародного співтовариства трансплантації серця і легень, зараз переважній більшості пацієнтів у всьому світі виконують двосторонню пересадку легень [66]. Пацієнтам із синдромом Ейзенменгера на фоні простих шунтів проводиться ізольована трансплантація легень і усунення внутрішньо-серцевого дефекту або трансплантація комплексу серце — легені [62]. Дані реєстру спочатку підтримували користь щодо виживання при трансплантації комплексу серце — легені для пацієнтів з ЛГ, пов'язаною із дефектом міжшлуночкової перегородки [67], але на сьогодні збільшився досвід проведення ізольованої двосторонньої трансплан-

тації легень, і більш пізні дані підтверджують користь даного підходу у поєднанні із корекцією вади серця [68]. За даними Регістру міжнародного товариства трансплантації (2006), загальна 5-річна виживаність зі збереженням задовільної якості життя після трансплантації легень унаслідок ЛАГ становила 45–50 % [62]. Більш пізні дані демонструють, що виживаність підвищилася до 52–75 % через 5 років і 45–66 % через 10 років [69].

Оцінка можливості трансплантації легень передбачає багатодисциплінарну оцінку тяжкості захворювання, очікуваного прогнозу та потенційних протипоказань, а також гемодинамічне, лабораторне та візуалізаційне тестування. Найбільш частими причинами виключення хворих із розгляду питання про трансплантацію легень у більшості центрів є вік старше від 60 років, попередні торакальні операції, виражена дисфункція інших життєво важливих внутрішніх органів, хронічні системні захворювання, такі як погано контрольований діабет із супутніми ураженнями органів, тяжкий атеросклероз, у тому числі ураження коронарних артерій, рак (крім локалізованих ракових захворювань шкіри), токсикоманія або неприхильність до лікування. Крім того, у всіх центрах проводиться детальна психосоціальна оцінка, щоб визначити, чи повністю пацієнти перенесуть трансплантацію легень та чи буде адекватна соціальна підтримка після трансплантації. У 90-х роках парентеральні простаноїди вважалися єдиним прийнятним засобом для підтримки до трансплантації легень, тоді як останніми роками стратегія підтримки змістилася в бік систем екстракорпоральної оксигенації та допоміжного кровообігу [69].

Рекомендації Міжнародного товариства трансплантації серця та легень (2006) щодо направлення на трансплантацію легень при ЛАГ [70] включають наступне.

Проведення трансплантації

— ФК III або IV, незалежно від тривалості терапії.

— Швидке прогресування хвороби.

Включення хворих у чергу на трансплантацію

— Стійкий ФК III або IV на максимальній медикаментозній терапії.

— Низький результат Т6ХХ (< 350 м) або значне його зниження.

— Неефективність терапії внутрішньовенним епопростенолом або еквівалентом.

— Серцевий індекс < 2 л/хв/м².

— Тиск у правому передсерді > 15 мм рт.ст.

Додаткові фактори ризику поганого результату трансплантації легень при ЛАГ

— Гіпонатріємія.

— Гіпербілірубінемія.

— TAPSE < 1,8 мм.

— Дифузне захворювання сполучної тканини (склеродермія).

— Хронічне обструктивне захворювання легень.
— Саркоїдоз.
— Легеневий фіброз.
— Синкопе.
— Поєднання емфіземи, легеневого фіброзу та ЛАГ.

Рекомендації щодо практики. ІЛАГ — тяжке і смертельне захворювання, яке потребує ретельного обстеження та специфічного лікування. Остаточна діагностика та підбір лікування повинні проводитися в спеціалізованих центрах досвідченими фахівцями. Чітке дотримання протоколу діагностики та лікування дозволяє принципово покращити якість життя та виживання пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Simonneau G., Montani D., Celermajer D., Denton C., Gatzoulis M., Krowka M., Williams P., Souza R. Number 4 in the series “Proceedings of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension”. Edited by N. Galie, V.V. McLaughlin, L.J. Rubin and G. Simonneau. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019. 53. 1801913; doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
2. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R., et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019. 53. 1801904; doi: 10.1183/13993003.01904-2018.
3. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016. 37(1). 67-119; doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
4. Kylhammar D., Kjellström B., Hjalmarsson C., et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. 39. 4175-4181; doi: 10.1093/eurheartj/ehx257.
5. Hoeper M.M., Kramer T., Pan Z., et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur. Respir. J.* 2017. 50. 1700-1740; doi: 10.1183/13993003.00740-2017.
6. Boucly A., Weatherald J., Savale L., et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2017. 50. 1700889; doi: 10.1183/13993003.00889-2017.
7. Hoeper M., Pittrow D., Opitz C., et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2018. 51. 1702606; doi: 10.1183/13993003.02606-2017.
8. Svetlichnaya J., Janmohammed M., De Marco T. Special Situations in Pulmonary Hypertension Pregnancy and Right Ventricular Failure. *Cardiol. Clin.* 2016. 34. 473-487; doi: 10.1016/j.ccl.2016.04.007.

9. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J., Bauersachs J. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018. 39. 3165-3241; doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
10. Katsuragi S., Yamanaka K., Neki R. et al. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ. J.* 2012. 76. 2249-2254; doi: 10.1253/circj.cj-12-0235.
11. Satoh H., Masuda Y., Izuta S. et al. Pregnant patient with primary pulmonary hypertension: general anesthesia and extracorporeal membrane oxygenation support for termination of pregnancy. *Anesthesiology*. 2002. 97. 1638-1640; doi: 10.1097/0000542-200212000-00045.
12. Guillemin L., Armstrong I., Aldrighetti R., et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur. Respir. Rev.* 2013. 22. 535-542; doi: 10.1183/09059180.00005713.
13. Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T., et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. 164. 1682-1687; doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2106076.
14. Rich S., Seidnitz M., Dodin E., et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998. 114. 787-792; doi: 10.1378/chest.114.3.787.
15. Arrigo M., Huber L.C. Eponyms in cardiopulmonary reflexes. *Am. J. Cardiol. Elsevier*. 2013. 112(3). 449-53; doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.055.
16. Sommer N., Dietrich A., Schermuly R.T., Ghofrani H.A., Gudermann T., Schulz R. et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2008. 32(6). 1639-51; doi: 10.1183/09031936.00013908.
17. Sitbon O., Humbert M., Jaïs X., et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005. 111. 3105-3111; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
18. Lang I.M. Measuring vasoreactivity in pulmonary hypertension: a simple test, but do we understand it? *The Journal Heart and Lung Transplant*. 2015. 34(3). 306-7; doi: 10.1016/j.healun.2014.12.002.
19. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M., et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1990. 112. 485-491; doi: 10.7326/0003-4819-112-7-485.
20. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A., et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1996. 334. 296-302; doi: 10.1056/NEJM199602013340504.
21. Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D., et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2000. 132. 425-434; doi: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002.
22. Rosenzweig E.B., Kerstein D., Barst R.J. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999. 99. 1858-1865; doi: 10.1161/01.cir.99.14.1858.
23. Cabrol S., Souza R., Jaïs X. et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant*. 2007. 26. 357-362; doi: 10.1016/j.healun.2006.12.014.
24. McLaughlin V., Rubin L., Benza R.L., et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. 55. 1915-1922; doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.027.
25. White R.J., Jerjes-Sanchez C., Bohns Meyer G.M., et al. Combination Therapy with Oral Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension. A Double-Blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. 201(6). 707-717; doi: 10.1164/rccm.201908-1640OC.
26. Sitbon O., Channick R., Chin K.M., et al.; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015. 373. 2522-2533; doi: 10.1056/NEJMoa1503184.
27. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D., et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1993. 328. 1732-1739; doi: 10.1056/NEJM199306173282402.
28. Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P., et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann. Intern. Med.* 1991. 114. 464-469; doi: 10.7326/0003-4819-114-6-464.
29. Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004. 61. 227-237; doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.026.
30. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O., et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001. 358. 1119-1123; doi: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
31. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002. 346. 896-903; doi: 10.1056/NEJMoa012212.
32. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M., et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur. Respir. J.* 2004. 24. 353-359; doi: 10.1183/09031936.04.00028404.
33. Galie N., Rubin L.J., Hoeper M., et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008. 371. 2093-2100; doi: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
34. Galie N., Beghetti M., Gatzoulis M.A., et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006. 114. 48-54; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715.
35. Hong-Yu Kuang, Yu-Hao Wu, Qi-Jian Yi et al. The efficacy of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018. 97. 10(e0075); doi: 10.1097/MD.00000000000010075.
36. Galie N., Badesch D., Oudiz R., et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. 46. 529-535; doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.050.
37. Galie N., Olschewski H., Oudiz R.J., et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of

the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008. 117. 3010-3019; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.

38. Qudiz R.J., Galie N., Olschewski H., et al. Longterm ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009. 54. 1971-1981; doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.033.

39. Vachieri J.L., Huez S., Gillies H., et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2011. 71. 289-292; doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03831.x.

40. Galie N., Brundage B.H., Ghofrani H.A., et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009. 119. 2894-2903; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274.

41. Jing Z.C., Yu Z.X., Shen J.Y., et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011. 183. 1723-1729; doi: 10.1164/rccm.201101-0093OC.

42. Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2013. 369. 330-340; doi: 10.1056/NEJMoa1209655.

43. Galie N., Muller K., Scalise A.V., Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur. Respir. J*. 2015. 45. 1314-1322; doi: 10.1183/09031936.00105914.

44. Farber H., Busse D., de Oliveira Pena J., Ghofrani H.-A. Riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): ERS/ESC risk assessment in CHEST. *European Resp. J*. 2016. 48. PA3598; doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3598.

45. Hoepfer M.M., Simonneau G., Corris P.A., et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur. Respir. J*. 2017. 50 (3). 1602425; doi: 10.1183/13993003.02425-2016.

46. Benza R.L., Corris P.A., Ghofrani H.A. et al. Switching to riociguat: a potential treatment strategy for the management of CTEPH and PAH. *Pulmonary Circulation*. 2020. 10 (1). 1-12; doi: 10.1177/2045894019837849.

47. Simonneau G., Rubin L.J., Galie N., et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2008. 149 (8). 521-530; doi: 10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00004.

48. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M., et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *European Resp. J*. 2004. 24 (3). 353-359; doi: 10.1183/09031936.04.00028404.

49. Galie N., Manes A., Negro L., Palazzini M. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2009. 30. 394-403; doi: 10.1093/eurheartj/ehp022.

50. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al., for the SERAPHIN Investigators. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2013. 369. 809-818; doi: 10.1056/NEJMoa1213917.

51. Galie N., Barbera J.A., Frost A.E. et al., and AMBITOIN Investigators. Initial use of Ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *New Engl. J. Med*. 2015. 373. 834-844; doi: 10.1056/NEJMoa1413687.

52. Lajoie A.C., Lauzière G., Lega J.-C., et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir. Med*. 2016. 4 (4). 291-305; doi: 10.1016/S2213-2600(16)00027-8.

53. Sitbon O., Jais X., Savane L. et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur. Respir. J*. 2014. 43. 1691-1697; doi: 10.1183/09031936.00116313.

54. Sitbon O., Sattler C., Bertoletti L. et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2016. 47. 1727-1736; doi: 10.1183/13993003.02043-2015.

55. McLaughlin V.V., Channick R., De Marco T., et al. Results of an Expert Consensus Survey on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With Oral Prostacyclin Pathway Agents. *Chest*. 2020. 157 (4). 955-965; doi: 10.1016/j.chest.2019.10.043.

56. Hummel S.L., Seymour E.M., Brook R.D., Kolias T.J., Sheth S.S., Rosenblum H.R., Wells J.M., Weder A.B. Low-sodium dietary approaches to stop hypertension diet reduces blood pressure, arterial stiffness, and oxidative stress in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2012. 60(5). 1200-6; doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202705.

57. Rich S., Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol*. 1983. 51. 1560-1561; doi: 10.1016/0002-9149(83)90678-1.

58. Rozkovec A., Montanes P., Oakley C.M. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br. Heart J*. 1986. 55. 449-458; doi: 10.1136/hrt.55.5.449.

59. Sandoval J., Gaspar J., Pulido T., et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998. 32. 297-304; doi: 10.1016/s0735-1097(98)00238-1.

60. Kurzyrna M., Dabrowski M., Bielecki D., et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2007. 131. 977-983; doi: 10.1378/chest.06-1227.

61. Althoff T.F., Knebel F., Panda A., et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2008. 133. 283-285; doi: 10.1378/chest.07-1222.

62. Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O., et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report — 2006. *J. Heart Lung Transplant*. 2006. 25. 880-892; doi: 10.1016/j.healun.2006.05.002.

63. Toyoda Y., Thacker J., Santos R., et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann. Thorac. Surg*. 2008. 86. 1116-1122; doi: 10.1016/j.athoracsurg.2008.05.049.

64. Fadel E., Mercier O., Mussot S., et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2010. 38. 277-284; doi: 10.1016/j.ejcts.2010.02.039.

65. De Perrot M., Granton J.T., McRae K., et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred

for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012. 143. 910-918; doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.055.

66. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report — 2012. *J. Heart Lung Transplant.* 2012. 31. 1073-1086; doi: 10.1016/j.healun.2012.08.004.

67. Waddell T.K., Bennett L., Kennedy R., et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2002. 21. 731-737; doi: 10.1016/s1053-2498(01)00420-x.

68. Choong C.K., Sweet S.C., Guthrie T.J., et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. 129. 661-669; doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.07.058.

69. De Perrot M., Granton J.T., McRae K., Cypel M., Pierre A., Waddell T.K., et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2011. 30. 997-1002; doi: 10.1016/j.healun.2011.03.002.

70. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S., et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update — a consensus report from the pulmonary scientific council of the international society for heart and lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006. 25. 745-55; doi: 10.1016/j.healun.2006.03.011.

Отримано/Received 24.09.2021

Рецензовано/Revised 08.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.10.2021 ■

Yu.M. Sirenko, G.D. Radchenko, I.O. Zhivilo, Yu.A. Botsyuk
State Institution "NSC "Strazhesko Institute of Cardiology", Kyiv, Ukraine

Algorithms for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension

Abstract. Background. Pulmonary hypertension (PH) is a hemodynamic and pathophysiological condition characterized by an increase in the average pressure in the pulmonary artery > 20 mm Hg and is evaluated according to the data of the right heart catheterization (RHC). In most cases, PH is not an independent disease but is a manifestation of other diseases. Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is a diagnosis that it is established by excluding all other causes of PH (damage to the left heart, connective tissue diseases, HIV infection, lung diseases, portal hypertension, congenital heart defects, a history of pulmonary thromboembolism, etc.). In IPAH, the etiology of the disease is unknown. **Pathogenesis and symptoms of PH.** Vasoconstriction, microthrombosis, and vascular remodeling are the three main pathophysiological elements in PH. Symptoms of PH are non-specific: shortness of breath, rapid fatigue, chest pain during physical exertion, and sometimes syncopal states are observed. Decompensated patients have signs of right-sided heart failure (edemas, ascites, bloating, pulsation of the jugular veins). **Diagnosis.** The diagnostic algorithm for PH consists of two stages. The first one is located outside the expert center, and the second one is located directly in the PH expert center. When this disease is suspected and there are typical symptoms and signs, all patients undergo an echocardiographic examination. Then, under certain conditions (for example, the absence of the underlying cause of PH), the patient is referred to the PH expert center, where it is possible to conduct RHC. **Evaluating the prognosis.** Evaluation of patients with IPAH is necessary to improve disease control and transition from a higher risk to a lower one. Prognosis assessment is comprehensive and is determined

based on clinical status, symptom progression, syncope, results of a 6-minute walk test and NT-proBNP, results of examination methods (cardiopulmonary exercise test, echocardiography or MRI of the heart, hemodynamic assessment). **Treatment.** The main objectives of IPAH treatment are reducing the severity of symptoms, slowing the progression of the disease, improving the quality and increasing the life expectancy of patients. First of all, these are general measures (physical activity, prevention and management of pregnancy), prevention of infectious diseases, social and psychological assistance, monitoring compliance with the regime, recommendations for travel/journey, maintenance therapy (oral anticoagulants, diuretics, digoxin, oxygen therapy). Patients with a positive vasoreactive test are prescribed with calcium channel blockers. In all other patients, specific PH therapy may include prostaglandins (inhaled, intravenous, and subcutaneous forms), prostacyclin receptor antagonists, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, and soluble guanylate cyclase stimulants. **Surgical treatment.** One of the options for surgical treatment of IPAH is atrial septostomy — the creation of a perforation in the atrial septum. This leads to decompression of the right chambers of the heart and increases the preload on the left ventricle, which leads to an increase in cardiac output. In case of ineffectiveness of all the above methods of treatment and significant progression of the disease, patients are indicated for lung transplantation or heart — lung complex.

Keywords: pulmonary hypertension; idiopathic pulmonary arterial hypertension; treatment; calcium channel blockers; atrial septostomy; review

Claudio Ferri

Department of Life, Health & Environmental Sciences, University of L'Aquila, San Salvatore Hospital, L'Aquila, Italy

Роль небівололу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією: від профілю до рекомендацій щодо лікування

Резюме. β -блокатори — основний клас антигіпертензивних засобів, що є на фармринку в наш час. Небіволол є одним із нових β -блокаторів, він має судинорозширювальну дію, завдяки чому може бути корисним для пацієнтів з артеріальною гіпертензією за наявності в них ішемічної хвороби серця або еректильної дисфункції. Препарат має хороший профіль переносимості, що робить його безпечним для застосування в пацієнтів із порушеннями обміну речовин (наприклад, цукровий діабет або дисліпідемія) або хронічними обструктивними захворюваннями легень.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця; серцева недостатність; артеріальна гіпертензія; небіволол; β -блокатори

Список використаних скорочень

ESC	Європейське товариство кардіологів	ЛПВГ	Ліпопротеїни високої густини
ESH	Європейське товариство АГ	ЛПНГ	Ліпопротеїни низької густини
NO	Оксид азоту	ЛШ	Лівий шлуночок
β -АР	β -адренорецептори	МІЕФ	Міжнародний індекс еректильної функції
АГ	Артеріальна гіпертензія	МСА	Мембраностабілізуюча активність
АРМ	Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів	РААС	Ренін-ангіотензин-альдостеронова система
АПФ	Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	РКД	Рандомізоване контрольоване дослідження
АТ	Артеріальний тиск	САТ	Систолічний артеріальний тиск
АФК	Активні форми кисню	СН	Серцева недостатність
ББК	Блокатори кальцієвих каналів	СН зн ФВ	Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
БРА	Блокатори рецепторів ангіотензину	СННФВ	Серцева недостатність із нормальною фракцією викиду
ВР	Відношення ризиків	СС	Серцево-судинний
ВСА	Внутрішня симпатоміметична активність	ССЗ	Серцево-судинні захворювання
ГЛШ	Гіпертрофія лівого шлуночка	ФВЛШ	Фракція викиду лівого шлуночка
ДАТ	Діастолічний артеріальний тиск	ФП	Фібриляція передсердь
ДІ	Довірчий інтервал	ХОЗЛ	Хронічне обструктивне захворювання легень
ЕД	Еректильна дисфункція	ЦД	Цукровий діабет
ІМ	Інфаркт міокарда	ЧСС	Частота серцевих скорочень
ІХС	Ішемічна хвороба серця		

Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями, β -блокатори відіграють ключову роль у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), тому ці препарати рекомендовані до застосування на будь-якому етапі лікування за наявності таких показань, як серцева недостатність (СН), стенокардія, підгострий інфаркт міокарда (ІМ), миготлива аритмія або вагітність. Однак β -блокатори не є однорідним класом: окремі препарати цього класу відрізняються за фармакологічним та клінічним профілем і тому призна-

чаються для різних категорій пацієнтів. Зокрема, небіволол — β_1 -селективний β -блокатор третього покоління, який має судинорозширювальні властивості, нейтральні метаболічні ефекти та хорошу переносимість, — як виявилось, має переваги порівняно з іншими β -блокаторами, що дає можливість застосовувати цей препарат для широкого кола хворих на АГ із супутніми захворюваннями або без них.

Незважаючи на значний прогрес, досягнутий у розумінні складних патофізіологічних механізмів

АГ, найкращою стратегією для зменшення ризику розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень, пов'язаних з АГ, залишається зниження артеріального тиску (АТ) шляхом застосування всіх основних класів антигіпертензивних препаратів (інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), β -блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів (БКК) та діуретиків) [1]. Однак рівень контролю АТ залишається низьким у всьому світі та, зокрема, в Європі [2]; одним із головних факторів, що спричиняють це, є погане дотримання режиму та схеми лікування [3]. Спрощення алгоритмів лікування та надання переваги зручним у використанні комбінаціям окремих таблетованих препаратів для швидкого досягнення цільових рівнів АТ може допомогти поліпшити дотримання режиму лікування та оптимізувати його ефективність [4]. З огляду на це в останньому оновленні рекомендацій щодо діагностики та лікування АГ Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства АГ (ESC/ESH) запропоновані спрощені алгоритми медикаментозного лікування АГ із переважним використанням інгібіторів АПФ або БРА у комбінації з БКК та/або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком як основної стратегії лікування більшості пацієнтів, що ґрунтується на даних про здатність цих класів зменшувати частоту розвитку СС-ускладнень та поліпшувати прогноз щодо стану здоров'я пацієнтів [1]. Крім того, визнаючи потенційні переваги β -блокаторів у хворих на АГ із супутніми патологіями СС-системи (такими як серцева недостатність (СН), ішемічна хвороба серця (ІХС) та фібриляція передсердь (ФП)), нинішні рекомендації віддають перевагу їх застосуванню в цих пацієнтів із метою досягнення максимальної ефективності та переносимості лікування [1]. Серед β -блокаторів особливі переваги можуть мати кардіоселективні препарати третього покоління, які мають судинорозширювальні та антиоксидантні властивості, такі як небіволлол, завдяки додатковим механізмам дії, які виходять за межі блокади адренергічних рецепторів, забезпечують кращий захист організму від серцево-судинних захворювань (ССЗ) та мають позитивний метаболічний профіль [1]. Ефективність та переносимість β -блокаторів третього покоління були продемонстровані також у пацієнтів з АГ за наявності специфічних супутніх захворювань, які не пов'язані із ССЗ (таких як цукровий діабет (ЦД), обструктивні захворювання легень або еректильна дисфункція (ЕД)) [57], при яких традиційні антиадренергічні засоби зазвичай протипоказані або не рекомендуються як препарати першого вибору [1]. Мета цього огляду полягала в з'ясуванні неоднорідності класу β -блокаторів шляхом аналізу фармакологічних характеристик препаратів третього покоління, таких як небіволлол, та пов'язаних із ними переваг з точки зору ефективності та переносимості, що підтверджено в рекомендаціях.

Роль β -блокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії відповідно до чинних рекомендацій

Відповідно до рекомендацій ESC/ESH, усі п'ять основних класів антигіпертензивних препаратів (інгібітори АПФ, БРА, β -блокатори, БКК та діуретики) мають однакові показання для застосування в терапії АГ: усі вони ефективно знижують АТ та запобігають розвитку СС-ускладнень, а також мають однакову ефективність із точки зору загальної захворюваності та смертності від ССЗ [1]. Тому рекомендації ESC/ESH 2018 року віддають перевагу застосуванню цих препаратів як основи антигіпертензивної терапії, визначаючи деякі переконливі/можливі протипоказання або переважні показання для застосування кожного класу [1].

Зокрема, β -блокаторам слід віддавати перевагу для лікування АГ у пацієнтів із клінічними проявами стенокардії, ІМ, СН із зниженою фракцією викиду (СН зн ФВ) та в молодих жінок дітородного віку з АГ [1]. Дані рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та метааналізу порівняно з плацебо показали, що в пацієнтів з АГ β -блокатори значно знижують ризик розвитку інсульту, СН та тяжких СС-ускладнень; крім того, результати порівняльних досліджень показали, що β -блокатори еквівалентні іншим антигіпертензивним препаратам щодо профілактики серйозних СС-ускладнень, за винятком інсульту, який, однак, може виникати в результаті невеликих відмінностей у досягнутому рівні центрального систолічного АТ (САТ) [1].

Алгоритми лікування

Пацієнти з неускладненою артеріальною гіпертензією

Згідно з алгоритмом лікування, запропонованим рекомендаціями ESC/ESH для лікування неускладненої АГ, терапію в більшості пацієнтів пропонується починати з комбінації двох лікарських засобів, в ідеалі з фіксованих комбінацій (ФК). β -блокатори можуть використовуватися на будь-якому етапі лікування, коли є конкретні показання, наприклад при СН, стенокардії, ФП, після ІМ, або в молодих жінок під час вагітності або під час її планування (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (табл. 1) [1].

Крім того, рекомендації ESC/ESH містять низку специфічних алгоритмів, які вказують, на якому етапі слід застосовувати β -блокатори для лікування АГ за наявності супутніх захворювань (наприклад, СН, ФП або ІХС) [1].

Пацієнти з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця

Між ІХС та АГ існують потужні епідеміологічні взаємозв'язки. Дослідження INTERHEART показало, що АГ збільшує ризик розвитку ІМ на 25 % [8]. Зниження АТ зменшує ризик розвитку ІМ: нещодавній метааналіз РКД антигіпертензивної те-

рапії показав, що зниження САТ на кожні 10 мм рт.ст. приводить до зниження ризику розвитку ІХС на 17 % [9]. У пацієнтів з АГ та ІХС β-блокаторам надається перевага при виборі стратегії лікування антигіпертензивними препаратами в комбінації з блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) або БКК (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (табл. 1) [1].

Пацієнти з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю

АГ є провідним фактором ризику розвитку СН, і більшість пацієнтів із СН мають АГ в анамнезі [10]. У пацієнтів з АГ СН може розвинути як наслідок ІХС, що, як правило, призводить до зниження фракції викиду або, як наслідок, до гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), що погіршує розслаблення лівого шлуночка (ЛШ), викликаючи діастолічну дисфункцію зі збереженою фракцією викиду (СН зб ФВ) [1].

Було продемонстровано, що лікування АГ діуретиками, β-блокаторами, інгібіторами АПФ або БРА має значний вплив на зниження ризику розвитку СН та пов'язаних з нею госпіталізацій [11]. Так само

інгібітори АПФ, БРА, β-блокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), такі як спіронолактон та еплеренон, є ефективними в поліпшенні клінічних результатів у пацієнтів із встановленою СН зб ФВ [12], тому вони рекомендуються для лікування АГ у цієї категорії пацієнтів (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (табл. 1) [1].

Оптимальна стратегія лікування хворих на АГ із СН зб ФВ невідома, але стратегія, викладена вище для пацієнтів із СН зб ФВ, також може бути прийнятною в пацієнтів із СН зб ФВ [1].

Пацієнти з артеріальною гіпертензією та фібриляцією передсердь

АГ сприяє виникненню аритмій, найчастіше ФП, що слід вважати проявом гіпертензивної кардіоміопатії [13]. Пацієнтам із ФП із частим шлуночковим ритмом як антигіпертензивні препарати рекомендуються β-блокатори або антагоністи кальцію недигідропіридинового ряду (наприклад, дилтіазем та верапаміл) (клас рекомендації IIa, рівень доказовості B) (табл. 1) [1]. Пацієнтам зі зниженою систолічною функцією ЛШ часто призначають β-блокатори, які можуть потребувати комбінації з

Таблиця 1. Роль β-блокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії згідно з чинними рекомендаціями ESC/ESH (за матеріалами [1])

Рекомендація	Клас рекомендації за ESC	Рівень доказовості за ESC
Стратегія медикаментозного лікування неускладненої АГ		
Серед усіх антигіпертензивних препаратів інгібітори АПФ, БРА, β-блокатори, БКК та діуретики (тіазидні та тіазидоподібні препарати, такі як хлорталідон та індапамід) продемонстрували ефективне зниження АТ та СС-ускладнень у РКД, тому вони показані як основа стратегії антигіпертензивної терапії	I	A
За наявності специфічних клінічних ситуацій, таких як стенокардія, перенесений ІМ, СН, або з метою контролю ЧСС рекомендується поєднувати β-блокатори з будь-яким лікарським засобом з інших основних класів	I	A
Стратегія медикаментозного лікування АГ та ІХС		
У пацієнтів з АГ, які мають в анамнезі ІМ, у рамках терапії рекомендується призначати β-блокатори та блокатори РААС	I	A
Стратегія медикаментозного лікування АГ та СН зб ФВ		
Пацієнтам із СН зб ФВ рекомендується, щоб антигіпертензивна терапія включала інгібітор АПФ або БРА, а також β-блокатор та діуретик та/або АМР в разі необхідності	I	A
Стратегія медикаментозного лікування АГ та ФП		
У разі необхідності контролю ЧСС у рамках всієї схеми терапії АГ як частину лікування слід розглядати β-блокатор або БКК недигідропіридинового ряду	IIa	B

Примітки: класи рекомендації за ESC: клас I — наукові дані та/або широко прийнятий погляд вказують на те, що певна терапевтична тактика є корисною та ефективною; клас IIa — наукові дані/погляди вказують на певну корисність або ефективність визначеної терапевтичної тактики. Рівні доказовості за ESC: рівень A — дані отримані з кількох РКД або метааналізу; рівень B — дані отримані з одного РКД або масштабних нерандомізованих досліджень. ESC — Європейське товариство кардіологів; АГ — артеріальна гіпертензія; АМР — антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент; АТ — артеріальний тиск; БКК — блокатор кальцієвих каналів; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину; ІХС — ішемічна хвороба серця; РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; СН — серцева недостатність; СН зб ФВ — серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; СС — серцево-судинні; ФП — фібриляція передсердь; ЧСС — частота серцевих скорочень.

дигоксином для посилення контролю ЧСС [1]. У пацієнтів із СН β -блокатори також можуть запобігати розвитку ФП [1].

Відповідно до рекомендацій ESC/ESH, β -блокатори як клас відіграють центральну роль у лікуванні АГ, що також підтверджене рекомендаціями Американської асоціації серця/Американської колегії кардіологів 2017 року щодо лікування АГ [14]. Однак, враховуючи класову неоднорідність β -блокаторів, окремим препаратам може надаватися перевага за наявності певної супутньої патології [1].

β -блокатори не є однорідним класом: клінічні характеристики та фармакологічні властивості окремих препаратів

Рекомендації ESC/ESH вказують на те, що β -блокатори є менш ефективними щодо профілактики або регресу пошкодження органів-мішеней (ГЛШ, товщина інтима-медіального шару сонної артерії, жорсткість аорти, ремоделювання артерій та дрібних артерій), мають менш сприятливий профіль побічних ефектів (порівняно з блокаторами РААС) та більш високу частоту припинення лікування, а також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку вперше виявленого ЦД у схильних пацієнтів [1].

Однак, як зазначено в рекомендаціях ESC/ESH, β -блокатори не є однорідним класом [1]: серед β -блокаторів вазодилатуючі препарати, такі як небіволлол, сприятливо впливають на центральний АТ, жорсткість аорти та ендотеліальну дисфункцію, не чинять негативного впливу на ризик розвитку вперше виявленого ЦД та мають більш сприятливий профіль побічних ефектів, ніж препарати попереднього покоління [1].

Щодо цього нещодавнє дослідження показало, що судинорозширювальні β -блокатори (небіволлол або карведилол) викликають більш виражене зниження АТ у сонних артеріях, короточасну мінливість АТ та ехокардіографічних параметрів, ніж атенолол, у щурів зі спонтанною АГ [15]. Крім того, тривала терапія карведилолом або небіволо-

лом порівняно з терапією атенололом була більш ефективною в профілактиці пошкодження органів-мішеней, яке виражалося у вигляді гіпертрофії серця, відкладенні колагену в серці та аорті та локальної експресії фіброзних та запальних біомаркерів (трансформуючого фактора росту Р, фактора некрозу пухлини α та інтерлейкіну-6) [15]. Результати цього дослідження, крім підтвердження більш сприятливих гемодинамічних ефектів небіволлолу та карведилолу порівняно з атенололом — β -блокатором, який не має судинорозширювальних властивостей, у щурів зі спонтанною АГ надають додаткові докази захисних СС-ефектів судинорозширювальних β -блокаторів при неускладненій АГ [15]. Таким чином, ці висновки свідчать про те, що деякі несприятливі зміни гемодинаміки та зниження захисту СС-системи, які пов'язані із застосуванням невазодилатуючих β -блокаторів у пацієнтів з АГ, можливо, не стосуються β -блокаторів, які мають судинорозширювальні властивості [16].

Фармакологічні властивості

Відмінності між небіволлолом та іншими β -блокаторами, продемонстровані в експериментальних та клінічних дослідженнях, залежать від специфічних фармакологічних властивостей окремих препаратів. β -блокатори поділяються на три покоління, які мають різні біохімічні та фармакологічні властивості, що головним чином впливає з їх селективності по відношенню до β -адренорецепторів (β -АР) (табл. 2) [16]. Існує три основних підтипи β -АР (β_1 , β_2 та β_3), які по-різному розподіляються в тілі: β_1 — у серцевій тканині, β_2 — у легенях і β_3 — у жировій тканині і в серці. Їх активація призводить до різних ефектів у різних тканинах: зокрема, у серці стимуляція β -АР призводить до підвищення частоти серцевих скорочень (хронотропія), поліпшення скоротливості (інотропія) та діастолічної релаксації (луситропія) (рис. 1) [17].

Неселективні препарати першого покоління (пропранолол, соталол тощо) націлені як на β_1 -, так і на β_2 -адренорецептори, які відповідають за виникнення бронхоконстрикції та порушення об-

Таблиця 2. Дія блокаторів β -адренергічних рецепторів різних поколінь (за матеріалами [16–18])

Покоління	Препарати	β_1 -антагонізм	β_2 -антагонізм	β_3 -агонізм	α -антагонізм
I	Пропранолол	✓	✓	—	—
	Соталол	✓	✓	—	—
	Надоллол	✓	✓	—	—
II	Атенолол	✓	—	—	—
	Метопролол	✓	—	—	—
	Бісопролол	✓	—	—	—
III	Карведилол	✓	✓	—	✓
	Лабеталол	✓	✓	—	✓
	Небіволлол	✓	—	✓	—

міну речовин під час антигіпертензивної терапії. Вища селективність препаратів другого покоління (атенололу, метопрололу, бісопрололу тощо), які переважно націлені на β_1 -рецептори, асоціюється з більш сприятливим профілем побічних ефектів [17]. Додаткові судинорозширювальні властивості препаратів третього покоління (небівололу, карведилолу, лабеталолу тощо) забезпечують кращий гемодинамічний профіль та переносимість (табл. 2) [18]. Крім того, окремі препарати мають специфічні риси з точки зору фармакокінетики, внутрішньої симпатоміметичної активності (BCA), мембраностабілізуючої активності (MCA), а також вазодилатації, блокади β -адренорецепторів, вивільнення оксиду азоту (NO) та антиоксидантних властивостей [16].

Досі механізм, який лежить в основі зниження АТ β -блокаторами, не є повністю зрозумілим, хоча було запропоновано кілька задіяних механізмів. Справляючи антагоністичний вплив на β -АР, β -блокатори перешкоджають надмірній активації симпатичної нервової системи та РААС, які, як відомо, сприяють розвитку АГ (рис. 1) [17].

Небіволол

Небіволол належить до β -блокаторів третього покоління, які демонструють високу селективність щодо блокади β_1 -АР та NO-опосередковану вазо-

дилатацію [17]. Небіволол є β -блокатором, який має найвищу селективність до рецепторів порівняно з препаратами попередніх поколінь та не має ВСА або МСА [17]. Даний препарат існує у вигляді L- та D-енантіомерів (рис. 2). D-небіволол має в 175 разів вищу спорідненість до рецепторів, ніж L-небіволол, і тому в основному обумовлює серцеві ефекти [17]. З іншого боку, L-небіволол в першу чергу опосередковує вивільнення NO, який походить від ендотелію [17].

Специфічні фармакологічні властивості небівололу

D-небіволол чинить антагоністичний вплив на β_1 -АР у провідній тканині серця та в міоцитах, тоді як L-небіволол опосередковує збільшення доступності NO завдяки посиленню активності ендотеліальної NO-синтази і тим самим збільшує вивільнення NO, основним ефектом якого є розширення судин шляхом стимуляції розчинної гуанілциклази у клітинах гладких м'язів судин [19] та зменшення кількості активних форм кисню (АФК) [20], що в довгостроковій перспективі може поліпшити ендотеліальну дисфункцію [18]. Крім того, було показано, що небіволол індукуює ліполіз і сприяє активності пірогенних і мітохондріальних генів через β_3 -АР, які, ймовірно, беруть участь у захисті серця [21].

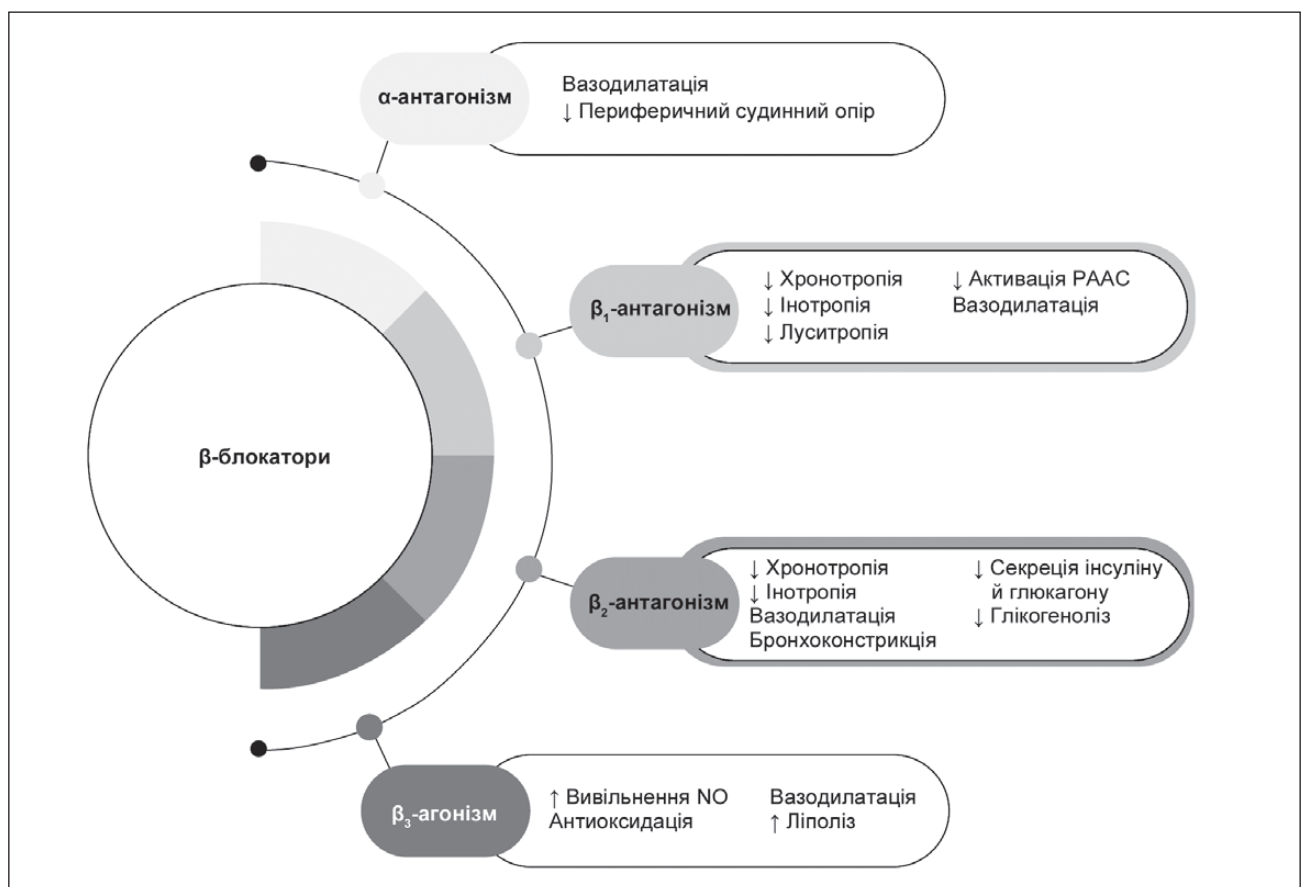


Рисунок 1. Механізм дії β -блокаторів (адаптовано з [16–18])

Примітки: NO — оксид азоту; РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Небіволол у лікуванні артеріальної гіпертензії

У кількох дослідженнях небіволол показав хороші результати щодо контролю з АГ, маючи невелику кількість побічних ефектів порівняно з плацебо [22]. Зовсім недавній систематичний огляд із подальшим метааналізом щодо застосування небівололу для лікування АГ, що включав загалом 12 465 пацієнтів з АГ із 34 рандомізованих клінічних досліджень, у яких проводили його порівняння з препаратами основних антигіпертензивних класів, показав, що у впливі на САТ небіволол показав більшу ефективність, ніж інші β-блокатори та діуретики, та не продемонстрував різниці в ефективності порівняно з БРА або БКК. Щодо контролю ДАТ, небіволол виявився більш ефективним, ніж інші β-блокатори, БРА, діуретики та БКК [22].

Паралельно з досягнутими результатами мала місце чудова переносимість даного препарату: для всіх досліджуваних доз, від 1,25 до 40 мг на добу, не було виявлено статистично значущої різниці в частоті розвитку побічних ефектів порівняно з плацебо або іншими антигіпертензивними препаратами, такими як інгібітори АПФ, БРА або діуретики, що підтверджує високу переносимість небівололу. При порівнянні з іншими β-блокаторами небіволол показав кращу переносимість, ніж атенолол або метопролол ($p = 0,0001$) [22].

Застосування небівололу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутніми серцево-судинними захворюваннями

Серцева недостатність

Для СН характерна активація як симпатичної нервової системи, так і РААС, і основою сучасного лікування є гальмування активності цих двох систем [12]. Було доведено, що β-блокатори знижують смертність та госпіталізацію в пацієнтів із СН через зменшення адренергічної стимуляції, поліпшення балансу вегетативної нервової системи та зменшення напруження стінки ЛШ [23], і вони пропонуються до застосування чинними рекомендаціями ESC/ESH у пацієнтів з АГ та супутньою СН [1]. У дослідженні SENIORS, проведеному для оцінки ефектів небівололу в пацієнтів віком ≥ 70 років (60 % пацієнтів мали супутню АГ), лікування β-блокаторами

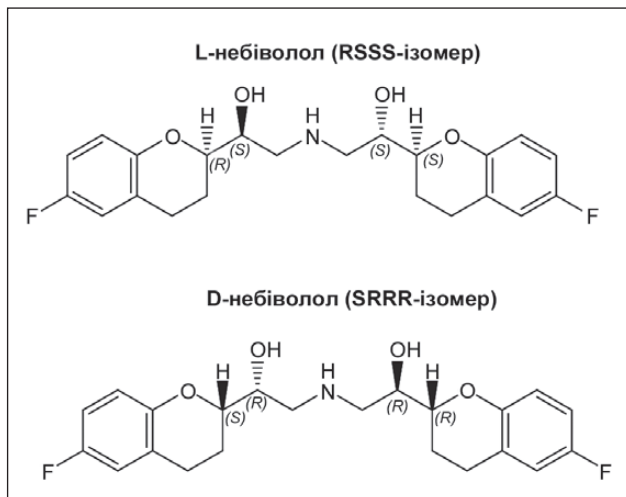


Рисунок 2. Хімічна будова двох ізомерів небівололу. Небіволол має чотири асиметричні центри; (SRRR)-небіволол є D-ізомером, а (RSSS)-небіволол є L-ізомером

третього покоління зменшувало сукупний ризик смертності від усіх причин або госпіталізації з приводу СС-ускладнень порівняно з плацебо (відношення ризиків (BP) 0,86; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,74–0,99; $p = 0,039$) (табл. 3) [24]. Позитивний вплив проявився через 6 місяців після початку лікування, а зниження ризику продовжувало зростати при подовженні тривалості лікування, при цьому не спостерігалось істотного впливу віку, статі чи фракції викиду на результати терапії [24]. Смертність від усіх причин мала місце у 169 (15,8 %) пацієнтів, які отримували небіволол, та у 192 (18,1 %) пацієнтів, які отримували плацебо (BP 0,88; 95% ДІ 0,71–1,08; $p = 0,21$) [24]. Досліджувані препарати переносилися добре, і більшість пацієнтів (68 %) змогли досягти підтримуючої дози 10 мг 1 раз/добу після ретельного поступового підбору дози [24].

Субаналіз даних, стратифікованих за вихідним показником САТ та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), показав, що небіволол є безпечним і добре переносимим препаратом, який має однакову сприятливу дію на комбіновану кінцеву точку — смертність або госпіталізації з приводу СС-ускладнень, незалежно від вихідного рівня САТ та ФВЛШ [25].

Заздалегідь визначений субаналіз дослідження SENIORS, що оцінює вплив зниженої (< 35 %) або

Таблиця 3. Основні результати досліджень SENIORS та SENIORS CAD (за матеріалами [24, 27])

Дослідження	Популяція пацієнтів	Первинна кінцева точка (смертність від усіх причин або госпіталізація з приводу СС-ускладнень), BP, 95% ДІ
SENIORS	Пацієнти віком ≥ 70 років із СН (> 60 % пацієнтів мали супутню АГ)	0,86, 0,74–0,99 $p = 0,039$
SENIORS CAD	Пацієнти віком ≥ 70 років із СН ішемічного походження (> 65 % пацієнтів мали супутню АГ)	0,68, 0,51–0,9 $p = 0,008$

збереженої (> 35 %) ФВЛШ на результати, підтвердив, що ефект небівололу в пацієнтів літнього віку із СН є однаковим серед пацієнтів, які мали збережену або знижену ФВ, по відношенню до смертності від усіх причин або госпіталізацій з приводу СС-ускладнень (первинна кінцева точка) (ВР 0,86 та 0,81 відповідно; $p = 0,720$ для порівнянь між підгрупами). Вплив на всі вторинні кінцеві точки був подібним між групами (ВР для смертності від усіх причин 0,84 та 0,91 відповідно) [26].

Ці результати є особливо актуальними, враховуючи зростаючу кількість хворих на СН із збереженою ФВ в останні десятиліття як наслідок старіння населення в західних країнах, а також того, що в даний час не існує жодного методу лікування, здатного зменшувати захворюваність та смертність цієї категорії пацієнтів [26].

Результати дослідження SENIORS поширюють докази користі блокади β -АР при СН на пацієнтів віком ≥ 75 років із легкою дисфункцією ЛШ або збереженою функцією ЛШ, а також на пацієнтів із супутньою АГ, що більшою мірою відповідає загальній популяції пацієнтів із СН [24].

Точні механізми, що лежать в основі сприятливих ефектів небівололу у пацієнтів із СН, невідомі, але вони можуть бути пов'язані зі здатністю препарату модулювати вивільнення NO, таким чином знижуючи периферичний опір, а отже, зменшуючи напруження стінки ЛШ, негативну нейрогормональну стимуляцію та частоту розвитку гострих коронарних синдромів [24]. Хороша переносимість, що спостерігається в дослідженні, також може бути частково пов'язана із судинорозширювальними властивостями небівололу, отже, ці результати не можуть бути узагальнені для інших β -блокаторів при застосуванні у літніх пацієнтів із СН [24].

Ішемічна хвороба серця

Рекомендації ESC/ESH підкреслюють роль β -блокаторів при СН, віддаючи перевагу застосуванню бісопрололу, карведилолу, метопрололу суцпинату та небівололу для лікування всіх пацієнтів з АГ та супутньою стабільною СН ішемічного та неішемічного походження, легкого, середнього та тяжкого ступеня (клас рекомендації I, рівень доказовості A) [1]. На фоні СН β -блокатори пригнічують активацію адренергічної системи та опосередковано також і РААС. Обидві системи, як відомо, відіграють ключову роль у прогресуванні СН та несприятливому ремоделюванні серця [27]. Однак на додаток до цих ефектів β -блокатори мають специфічні властивості, які можуть бути корисними при лікуванні пацієнтів з ІХС [27]. Оскільки ІХС є основною причиною СН і β -блокатори мають доведений сприятливий ефект при ІХС, β -блокатори можуть бути корисними при СН ішемічної етіології, не тільки в протиставленні нервовій гіперактивації або для запобігання ремоделюванню завдяки їх специфічному впливу на ішемічні стани [27]. Серед β -блокаторів небіволол

відомий як препарат, що має додаткові властивості, окрім дії як антагоніста β -АР, що може бути актуальним з точки зору антиішемічного ефекту [27]. Ці допоміжні корисні властивості випливають із здатності небівололу стимулювати синтез NO, що є вторинним наслідком підвищення активності NO-синтази шляхом активації β_3 -АР, а також продовження періоду напіввиведення NO за рахунок антиоксидантної дії. Послідовне розширення коронарних артерій із збільшенням коронарного кровотоку, а також зниження активації тромбоцитів та лейкоцитів може зумовлювати поліпшений антиішемічний профіль небівололу, не властивий іншим β -блокаторам [27].

Додатковим механізмом, за допомогою якого NO та препарати, що потенціюють дію NO (наприклад, небіволол), можуть зумовлювати кардіопротекцію при ішемічних станах, є фармакологічне preconditioning: іншими словами, поява короточасних ішемічних атак, які роблять серце більш толерантним до наступних більш виражених ішемічних пошкоджень, шляхом активації NO-синтази та подальшого збільшення продукції NO. Цей ефект можуть імітувати лікарські препарати, які збільшують доступність NO, наприклад небіволол [27].

На жаль, попередні клінічні дослідження β -блокаторів при СН не містять дані про їх вплив на ішемічні стани або не досліджували специфічну популяцію хворих на СН з ішемічною етіологією. Додатковий аналіз дослідження SENIORS, присвячений пацієнтам із СН ішемічної етіології (68,2 % від загальної кількості досліджуваних), який включав 1452 пацієнтів (> 65 % пацієнтів мали супутню АГ), показав дуже значний вплив (загальне зниження на 32 %) на сукупну кінцеву точку ішемічних станів (із летальними та нелетальними наслідками) та раптової смерті у когорті, що отримувала небіволол (табл. 3). Ці результати свідчать про те, що судинорозширювальні β -блокатори, такі як небіволол, можуть бути ефективними в пацієнтів із СН у поєднанні з АГ на фоні ІХС завдяки їх антиішемічним механізмам дії [27].

Фібриляція передсердь

Було доведено, що ГЛШ асоціюється зі збільшенням поширеності шлуночкових аритмій у пацієнтів з АГ; відповідно, антигіпертензивна терапія, спрямована на регресію або профілактику електрокардіографічної ГЛШ, може зменшувати частоту аритмій, що було продемонстровано клінічними дослідженнями, які показують, що антигіпертензивна терапія може профілакувати або запобігати виникненню серцевих аритмій та раптової серцевої смерті в пацієнтів з АГ [28]. Зокрема, дослідження короточасних електрофізіологічних ефектів відомих антигіпертензивних препаратів у чоловіків з АГ показало, що лозартан та бісопролол сприятливо впливають на параметри ЕКГ щодо тривалості та гетерогенності реполяризації шлуночків, тоді як гід-

рохлортіазид значно збільшує гетерогенність реполяризації, а амлодипін не впливає на ЕКГ-критерії реполяризації [29]. Ці дані свідчать про можливу роль антигіпертензивної терапії в лікуванні або профілактиці серцевих аритмій [28]. Зокрема, у цьому відношенні можуть бути корисними препарати, спрямовані на дисперсію зубця Р (електрокардіографічний прогностичний фактор розвитку ФП). Було доведено, що небіволлол справляв рівнозначний атенололу вплив щодо поліпшення дисперсії зубця Р в пацієнтів з АГ легкого та середнього ступеня тяжкості, що свідчить про можливий профілактичний вплив на ФП [30]. Ці та інші докази свідчать про можливу користь небіволлолу в запобіганні розвитку ФП, підтримуючи включення β -блокаторів до класу препаратів, які пропонуються до застосування чинними рекомендаціями ESC/ESH для лікування пацієнтів з АГ та ФП [1].

Небіволлол у пацієнтів з артеріальною гіпертензією із супутніми несерцево-судинними захворюваннями

Небіволлол має переваги перед попередніми β -блокаторами, що робить даний препарат придатним для конкретних груп пацієнтів, включаючи тих, які мають АГ у комбінації з супутніми захворюваннями, такими як обструктивні захворювання дихальних шляхів, ЦД II типу або метаболічний синдром, та чоловіків, які живуть статевим життям.

Обструктивні захворювання дихальних шляхів

АГ є найчастішим супутнім захворюванням у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ): така комбінована патологія може вражати 2,5 % дорослого населення і асоціюється з особливо високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень [31]. За наявності ХОЗЛ при виборі антигіпертензивних препаратів слід враховувати їх вплив на функцію легень. Серед антигіпертензивних препаратів β -блокатори можуть негативно впливати на зниження основної функції легень у пацієнтів із ХОЗЛ, зменшувати ефективність екстреного призначення β -агоністів, обмежувати переваги тривалої дії β -агоністів та значно погіршувати вибірковий підхід щодо лікування бронхіальної астми та ХОЗЛ [1].

Однак серед β -блокаторів препарати третього покоління характеризуються значно більшою вибірковістю та спорідненістю до β_1 -АР, ніж препарати попередніх поколінь, і тому мають більшу ймовірність збереження респіраторної функції [32].

У пацієнтів із ХОЗЛ та супутніми станами, що потребують застосування блокатора β -АР (наприклад, ІМ, застійна СН, серцева аритмія та тиреотоксикоз), селективні блокатори β_1 -АР можуть використовуватися в комбінації з бронходилататорами без ризику значного короточасного пригнічення функції дихальних шляхів або збільшення частоти

загострень ХОЗЛ [6]. Застосування небіволлолу в пацієнтів з АГ та супутнім стабільним ХОЗЛ легкого та середнього ступеня тяжкості було безпечним протягом 2-тижневого дослідження, яке показало, що в пацієнтів з АГ та супутнім ХОЗЛ у разі необхідності призначення блокатора β -АР можна застосовувати небіволлол [6].

Слід зазначити, що ефективність та безпека β -блокаторів у пацієнтів із респіраторними обструктивними захворюваннями також залежить від типу бронхіальної обструкції. Насправді, бронхоконстрикторна відповідь на певний блокатор β -АР (і подальший розвиток відповідних симптомів) виникає переважно в пацієнтів зі зворотною бронхіальною обструкцією (наприклад, у пацієнтів із бронхіальною астмою), тоді як вона значно менш виражена в пацієнтів із незворотною або частково зворотною бронхіальною обструкцією (наприклад, у пацієнтів із ХОЗЛ) [6]. Тим не менше в пацієнтів з АГ та стабільною бронхіальною астмою легкого та середнього ступеня тяжкості небіволлол, не впливав на прохідність дихальних шляхів навіть під час максимальної антигіпертензивної ефективності, що також свідчить про сприятливий профіль переносимості за наявності оборотної обструкції дихальних шляхів [32]. Подібним чином у пацієнтів із ХОЗЛ та АГ лікування небіволлолом, яке проводилося протягом 5 тижнів, не викликало загострення бронхіальної обструкції та істотних змін бронхіальної прохідності, одночасно значно впливаючи на ендотеліальну дисфункцію [33].

Цукровий діабет та порушення обміну речовин

Високий АТ часто зустрічається у хворих на ЦД I та II типу. Було доведено, що зниження АТ в осіб із ЦД зменшує частоту розвитку серйозних макро- та мікросудинних ускладнень ЦД, термінальної стадії ниркової недостатності, а також смертність [34]. Відповідно до рекомендацій ESC/ESH, лікування зазвичай слід розпочинати з комбінації двох препаратів: інгібітора АПФ або БРА з БКК або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком, і лікування має посилюватися відповідно до рекомендованого алгоритму [1].

β -блокатори також можуть забезпечити ефективний захист від розвитку ССЗ у пацієнтів із ЦД II типу внаслідок зниження АТ. Однак β -блокатори більш старих поколінь можуть мати згубний вплив на контроль глюкози, чутливість до інсуліну та ліпідний профіль [5]. І навпаки, було доведено, що β -блокатори третього покоління, які мають судинорозширювальні властивості, покращують показники розвитку СС-ускладнень в пацієнтів із ЦД порівняно з пацієнтами без ЦД, не впливаючи на глікемічний контроль та рівні ліпідів, і тому можуть мати терапевтичні переваги, які не забезпечуються традиційними β -блокаторами в цій популяції [5]. Встановлено, що небіволлол на відміну від інших

β -блокаторів поліпшує чутливість до інсуліну та впливає на окиснювальний стрес і має нейтральний або сприятливий вплив на метаболічні параметри, такі як рівні ліпідів та глюкози [5]. Ці переваги були підтверджені в реальній світовій клінічній практиці, що продемонстровано в постмаркетинговому спостережному дослідженні: у пацієнтів з АГ та супутнім ЦД, включаючи пацієнтів із непереносимістю попередньої терапії або відсутністю адекватної реакції на неї, небіволол призводив до значного зниження АТ, а також поліпшення рівня глюкози в крові та холестерину ЛПНГ, демонструючи при цьому позитивний профіль переносимості. У результаті більшість пацієнтів оцінили свій загальний досвід від такої терапії як хороший або дуже хороший, що, імовірно, призведе до поліпшення дотримання режиму та схеми терапії [5].

Ще одна перевага небівололу в пацієнтів з АГ та ЦД II типу впливає з його здатності впливати на ендотеліальну дисфункцію, яка вважається невід'ємною складовою розвитку інсулінорезистентності і може призвести до активованого стану, що характеризується підвищеною адгезією тромбоцитів, агрегацією та підвищеною експресією β -селектину на мембранах тромбоцитів. Було доведено, що небіволол, на відміну від метопрололу, впливає на окиснювальний стрес та поліпшує чутливість до інсуліну, зменшує рівень розчинного у плазмі крові β -селектину та підвищує рівень адипонектину в пацієнтів з АГ. Ці корисні ефекти небівололу можуть сприяти зниженню ризику розвитку ССЗ у пацієнтів з АГ [35].

На додаток до шкідливого впливу на рівень глюкози було доведено, що неселективні антагоністи β -АР послідовно знижують рівень холестерину ЛПВГ і підвищують рівень холестерину ЛПНГ та тригліцеридів. На противагу цьому було доведено, що селективні антагоністи β_1 -АР, включаючи небіволол, поліпшують ліпідний профіль сироватки крові в пацієнтів з АГ: було виявлено, що після лікування атенололом протягом 24 тижнів середні значення рівня цукру в крові та ліпідного профілю були достовірно підвищені, але цього не спостерігалось при лікуванні небівололом [36]. Антиоксидантна властивість небівололу та його здатність збільшувати NO за рахунок пригнічення його окиснювальної інактивації можуть бути причиною його сприятливого впливу на ліпідний та вуглеводний метаболічний профіль [36].

Відсутність негативних метаболічних ефектів, пов'язаних із небівололом, була підтверджена результатами дослідження SENIORS, у якому лікування небівололом не впливало на рівень глюкози в сироватці крові ані у хворих на ЦД, ані у тих, хто не страждав від ЦД [24]. Особливу увагу привертає факт, що під час лікування небівололом трохи зменшувалася частота нових випадків ЦД порівняно із застосуванням плацебо (1,8 порівняно з 2,1 %) [37].

Підсумовуючи, слід зазначити, що наявні дані підкреслюють, що небіволол має нейтральний або сприятливий вплив на чутливість до інсуліну та ліпідний обмін у пацієнтів з АГ завдяки судинорозширювальним та антиоксидантним властивостям, опосередкованим через вивільнення NO. Таким чином, небіволол може бути переважним терапевтичним вибором в терапії АГ у пацієнтів з порушеннями обміну глюкози та ліпідів [38].

Еректильна дисфункція

Сексуальна дисфункція є більш поширеною в пацієнтів з АГ порівняно з популяцією осіб із нормальним АТ і часто спричиняє низьку прихильність до режиму та схеми антигіпертензивного лікування або взагалі до його припинення [39]. На відміну від тiazидних або тiazидоподібних діуретиків, звичайних β -адреноблокаторів або засобів центральної дії (наприклад, клонідину), які можуть викликати або погіршувати сексуальну дисфункцію в процесі терапії, інгібітори АПФ, БРА, БКК або судинорозширювальні β -адреноблокатори мають потенційно нейтральний або сприятливий вплив [39].

Наприклад, завдяки своїм судинорозширювальним властивостям, опосередкованим вивільненням NO з ендотелію, небіволол може полегшити ерекцію статевого члена і, таким чином, бути більш доцільним, ніж інші β -блокатори, у пацієнтів з АГ, які страждають від ЕД, це було підтверджено як у обсерваційних, так і в рандомізованих дослідженнях [40]. У великому обсерваційному дослідженні, що включало понад 1000 пацієнтів з АГ та високим ризиком розвитку ускладнень, небіволол асоціювався із нижчою поширеністю ЕД (відношення шансів 0,27) та вищим показником міжнародного індексу еректильної функції (МІЕФ), ніж інші β -блокатори [41]. На відміну від атенололу, який, як було доведено в рандомізованому дослідженні, асоціювався зі зменшенням середньої кількості задовільних статевих актів на місяць у пацієнтів з АГ під час лікування, небіволол не мав негативного впливу на статеву функцію [42]. У подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні небіволол не мав негативного впливу на бальну оцінку підшкали еректильної функції в рамках МІЕФ (яка зменшувалася при застосуванні метопрололу), при цьому лікування небівололом підвищувало інші вторинні показники статевої активності, такі як оргазмічна функція, статевий потяг, задоволення від статевого акту та загальний рівень задоволення (які залишалися незмінними при лікуванні метопрололом) [43]. У пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування, прийом небівололу асоціювався з достовірно нижчою частотою розвитку ЕД будь-якого ступеня тяжкості порівняно з метопрололом [44]. Більш того, у відкритому дослідженні було показано покращення показників еректильної функції у 69 % пацієнтів з ЕД після їх переведення на небіволол з терапії звичайними кардіоселективними

β-адреноблокаторами [45]. Нарешті, огляд чотирьох досліджень пацієнтів з АГ, у яких проводили порівняння небівололу з іншими β-блокаторами, показав меншу або подібну частоту розвитку ЕД при лікуванні небівололом порівняно з лікуванням іншими β-блокаторами [7]. З огляду на ці результати небіволол може використовуватися в пацієнтів з ЕД або ризиком розвитку ЕД, коли застосування β-блокаторів показане як додаткове антигіпертензивне лікування [7].

На підставі вищезазначених доказів відсутність негативного впливу небівололу на статеву функцію була визнана Європейським агентством лікарських засобів у інструкції до цього препарату* [46] та європейськими науковими товариствами в останніх рекомендаціях ESC/ESH щодо лікування АГ [1], а також у нещодавно опублікованій оновленій позиції робочої групи ESH щодо питань сексуальної дисфункції [47]. Обидва документи висвітлюють внутрішньокласові відмінності щодо впливу β-блокаторів на еректильну функцію, зосереджуючись на відмінних від інших препаратів ефектах небівололу, що робить його вибір корисним в терапії АГ [40].

* «Наявні доклінічні та клінічні дані не показали, що небіволол негативно впливає на еректильну функцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою» — інструкція для медичного застосування лікарського засобу Небілет®, № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 11.11.2020, наказ № 2595.

Обмеження

Хоча унікальний фармакологічний профіль небівололу в поєднанні з клінічними даними підтверджує його користь в терапії АГ у пацієнтів як із ССЗ (СН зн ФВ, ІХС та ФП), так і з супутніми несерцево-судинними захворюваннями (ЦД, ХОЗЛ та ЕД), головні обмеження в інтерпретації даних клінічних досліджень небівололу обумовлені відсутністю результатів довготривалих досліджень у пацієнтів з АГ, а також прямих порівняльних досліджень, що оцінюють його вплив на захворюваність та смертність від ССЗ порівняно з іншими β-блокаторами [48].

Висновок

У пацієнтів з АГ та супутніми ССЗ, такими як СН, ІХС та ФП, чинні рекомендації щодо лікування АГ віддають перевагу застосуванню β-блокаторів. У неоднорідному класі β-блокаторів небіволол виділяється своїм сприятливим впливом на центральний АТ, функцію ендотелію та жорсткість аорти, а також своїм сприятливим профілем переносимості, що робить його застосування доречним також у пацієнтів із специфічними супутніми несерцево-судинними захворюваннями (наприклад, ЦД, обструктивні захворювання дихальних шляхів або ЕД), при яких загальноприйняті антиадренергічні засоби зазвичай протипоказані або не рекомендовані як препарати першого вибору (табл. 4).

Таблиця 4. Можливі механізми сприятливого ефекту небівололу на серцево-судинні та несерцево-судинні захворювання

Захворювання	Механізми сприятливого ефекту небівололу
Серцево-судинні захворювання	
АГ	Блокада β ₁ -АР NO-опосередкована вазодилатація Зменшення АФК
СН	Блокада β ₁ -АР NO-опосередкована вазодилатація → зниження периферичного опору та напруження стінки ЛШ Зменшення активації РААС
ІХС	Стимуляція вироблення NO (через підвищення активності NO-синтази шляхом активації β ₃ -АР) → фармакологічна передумова Подовження періоду напіввиведення NO за рахунок антиоксидантної дії Розширення коронарних судин Зниження активації тромбоцитів і лейкоцитів
ФП	Покращення дисперсії зубця Р
Несерцево-судинні захворювання	
ЦД та порушення обміну речовин	Покращення чутливості до інсуліну та окиснювального стресу Нейтральний або сприятливий вплив на ліпіди та глюкозу Поліпшення ендотеліальної функції (зниження Р-селектину та підвищення рівня адипонектину) → профілактика інсулінорезистентності
Хронічні обструктивні захворювання легень	β ₁ -селективність (відсутність блокади β ₂ -АР) → відсутність загострення бронхіальної обструкції
Еректильна дисфункція	Вазодилатація

Примітки: NO — оксид азоту; β-АР — β-адренорецептори; АФК — активні форми кисню; ІХС — ішемічна хвороба серця; ЛШ — лівий шлуночок; РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система; СН — серцева недостатність; ФП — фібриляція передсердь; ЦД — цукровий діабет.

Перспектива на майбутнє

Серед β -блокаторів небіволол має низку переваг, що впливають із його особливих фармакологічних властивостей, які надають перевагу його застосуванню у конкретних умовах, за яких його судинорозширювальний, антиоксидантний та антиішемічний ефекти становлять особливий інтерес, а його хороша переносимість гарантує прихильність пацієнта до режиму та схеми лікування (табл. 4).

Основні положення

Роль β -блокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії відповідно до чинних рекомендацій

— Чинні рекомендації визнають потенційні переваги β -блокаторів у пацієнтів з АГ із супутніми СС-патологіями (такими як СН, ІХС та ФП), надаючи перевагу їх застосуванню в цій категорії пацієнтів.

β -блокатори є неоднорідним класом

— Серед β -блокаторів кардіоселективні препарати третього покоління, які мають судинорозширювальні та антиоксидантні властивості, такі як небіволол, можуть демонструвати особливі переваги завдяки допоміжним діям, які можуть забезпечити кращий захист від розвитку ССЗ.

Небіволол

— Небіволол проявляє високу селективність до β_1 -АР, викликаючи їх блокаду, а також стимулює вироблення NO внаслідок підвищення активності NO-синтази шляхом активації β_3 -АР.

Небіволол у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутніми серцево-судинними захворюваннями

— У пацієнтів з АГ та супутньою ІХС або СН ішемічного походження блокада β_1 -АР та стимуляція синтезу NO індукують розширення коронарних судин та поліпшують коронарний кровотік, а також зменшують активацію тромбоцитів та лейкоцитів і можуть обумовлювати покращений антиішемічний профіль небівололу, якого не мають інші β -блокатори.

— Було доведено, що небіволол має таку ж ефективність, як і атенолол, у поліпшенні дисперсії зубця Р в пацієнтів з АГ легкого та середнього ступеня тяжкості, що свідчить про можливий профілактичний вплив на ФП.

Небіволол у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутніми несерцево-судинними захворюваннями

— Завдяки сприятливому профілю переносимості небіволол можна застосовувати також у пацієнтів зі специфічними супутніми захворюваннями, не пов'язаними із СС-патологією (такими як ЦД, обструктивні захворювання дихальних шляхів або ЕД), при яких загальноприйняті антиадренергічні

засоби зазвичай протипоказані або не рекомендуються як препарати першого вибору.

— У пацієнтів з АГ та обструктивними респіраторними захворюваннями небіволол не викликає загострення бронхіальної обструкції та суттєвих змін бронхіальної прохідності та при цьому спричиняє значне поліпшення ендотеліальної функції.

— Було виявлено, що в пацієнтів з АГ та супутнім ЦД небіволол, на відміну від інших β -блокаторів, поліпшує чутливість до інсуліну та впливає на окислювальний стрес та має нейтральний або сприятливий вплив на метаболічні параметри.

— Оскільки судинорозширювальні властивості небівололу, опосередковані вивільненням NO з ендотеліальних клітин, можуть сприяти ерекції статевого члена, небіволол може надавати додаткові переваги перед іншими β -блокаторами у пацієнтів з АГ та супутньою ЕД у чоловіків.

Перспектива на майбутнє

— Серед β -блокаторів небіволол має особливі фармакологічні властивості, що обумовлюють судинорозширювальні, антиоксидантні та антиішемічні ефекти, які особливо важливі для певних груп пацієнтів, у яких його хороша переносимість може, крім усього, покращити прихильність до лікування.

Список літератури

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018. 36(10). 1953–2041. Most recent update of European guidelines for the management of hypertension.
2. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013. 310. 959–968.
3. Corrao G., Parodi A., Nicotra F. et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 2011. 29. 610–618.
4. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010. 55. 399–407.
5. Van Bortel L.M. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. 4(9). 749–758.
6. Cazzola M., Matera M.G., Ruggeri P. et al. Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD. *Respiration.* 2004. 71(2). 159–164. A pilot study demonstrating the safety of nebivolol in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease.
7. Sharp R.P., Gales B.J. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther. Adv. Urol.* 2017. 9(2). 59–63.

8. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004. 364(9438). 937-952.
9. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016. 387(10022). 957-967.
10. Rapsomaniki E., Timmis A., George J. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1 • 25 million people. *Lancet*. 2014. 383(9932). 899-911.
11. Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N. Engl. J. Med.* 2015. 373(22). 2103-2116.
12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016. 37. 2129-2200.
13. Lip G.Y. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage. *Hypertension*. 2016. 68. 544-545.
14. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018. 71(6). e13-e115.
15. Del Mauro J.S., Prince P.D., Allo M.A. et al. Effects of third-generation β -blockers, atenolol or amlodipine on blood pressure variability and target organ damage in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2020. 38(3). 536-545.
16. Del Pinto R., Ferri C., Parati G. Reduction of blood pressure variability: an additional protective cardiovascular effect of vasodilating beta-blockers? *J. Hypertens.* 2020. 38(3). 405-407.
17. Olawi N., Krüger M., Grimm D., Infanger M., Wehland M. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2019. 125(3). 189-201. A comprehensive review of the pharmacologic and clinical profile of nebivolol.
18. Wehland M., Grosse J., Simonsen U., Infanger M., Bauer J., Grimm D. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012. 10(3). 378-390.
19. Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W. Vascular nitric oxide: beyond eNOS. *J. Pharmacol. Sci.* 2015. 129(2). 83-94.
20. Montezano A.C., Dulak-Lis M., Tsiropoulou S., Harvey A., Briones A.M., Touyz R.M. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can. J. Cardiol.* 2015. 31(5). 631-641.
21. Bordinchia M., Pocognoli A., D'Anzeo M. et al. Nebivolol induces, via β_3 adrenergic receptor, lipolysis, uncoupling protein 1, and reduction of lipid droplet size in human adipocytes. *J. Hypertens.* 2014. 32(2). 389-396.
22. Seleme V.B., Marques G.L., Mendes A.E.M. et al. Nebivolol for the treatment of essential systemic arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2021. 21(2). 165-180. A systematic review and meta-analysis of trials evaluating the antihypertensive effect of nebivolol.
23. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.* 2004. 25. 1341-1362.
24. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005. 26(3). 215-225. A large randomized trial evaluating the efficacy of nebivolol in elderly patients with heart failure.
25. Montero-Perez Barquero M., Flather M., Roughton M. et al. Influence of systolic blood pressure on clinical outcomes in elderly heart failure patients treated with nebivolol: data from the SENIORS trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2014. 16(9). 1009-1015.
26. van Veldhuisen D.J., Cohen-Solal A., Böhm M. et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. 53(23). 2150-2158.
27. Ambrosio G., Flather M.D., Böhm M. et al. β -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart*. 2011. 97(3). 209-214. A sub-analysis of the SENIORS trial evaluating the efficacy of nebivolol in reducing cardiac ischemic events in patients with heart failure of ischemic origin.
28. Ferri C., Pasqualetti P., Tiberti S., Grassi D. Electrophysiological effects of short-term antihypertensive therapy. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008. 6(10). 1343-1346.
29. Porthan K., Viitasalo M., Hiltunen T.P. et al. Short-term electrophysiological effects of losartan, bisoprolol, amlodipine, and hydrochlorothiazide in hypertensive men. *Ann. Med.* 2009. 41(1). 29-37.
30. Tuncer M., Fettser D.V., Gunes Y. et al. Comparison of effects of nebivolol and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension. *Kardiologija*. 2008. 48(4). 42-45.
31. Farsang C.K., Kiss I., Tykarski A., Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Soc. Hypertension Scientific Newsletter*. 2016. 17. 62.
32. Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension. A randomised, placebo-controlled study. *Clin. Drug Invest.* 2002. 22(3). 197-204.
33. Martiniuc C., Branishte T. The use of beta blocker nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2012. 116(1). 218-221.
34. Brunstrom M., Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016. 352. i717.
35. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resis-

tance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006. 24(3). 591-596.

36. Badar V.A., Hiware S.K., Shrivastava M.P., Thawani V.R., Hardas M.M. Comparison of nebivolol and atenolol on blood pressure, blood sugar, and lipid profile in patients of essential hypertension. *Indian J. Pharmacol.* 2011. 43(4). 437-440.

37. Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs.* 2007. 67. 1097-1107.

38. Marketou M., Gupta Y., Jain S., Vardas P. Differential metabolic effects of beta-blockers: an updated systematic review of nebivolol. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017. 19(3). 22. A systematic review of the favorable metabolic profile of nebivolol.

39. Viigimaa M., Doumas M., Vlachopoulos C. et al. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J. Hypertens.* 2011. 29. 403-407.

40. Manolis A., Doumas M., Ferri C., Mancina G. Erectile dysfunction and adherence to antihypertensive therapy: focus on β -blockers. *Eur. J. Intern. Med.* 2020. 81. 1-6. A comprehensive review on the association between erectile dysfunction and adherence to antihypertensive therapy, with focus on β -blockers.

41. Cordero A., Bertomeu-Martínez V., Mazón P. et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc. Ther.* 2010. 28(1). 15-22.

42. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without

chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin. Drug Investig.* 2005. 25(6). 409-416.

43. Brixius K., Middeke M., Lichtenhal A., Jahn E., Schwinger R.H. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007. 34(4). 327-331.

44. Gür Ö., Gurkan S., Yumun G., Turker P. The comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on erectile dysfunction in the cases with coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017. 23(2). 91-95.

45. Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J. Androl.* 2006. 8(2). 177-182.

46. Nebivolol, summary of product characteristics. 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5828/pil>

47. Viigimaa M., Vlachopoulos C., Doumas M., European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J. Hypertens.* 2020. 38(7). 1220-1234.

48. Fongemie J., Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. *Drugs.* 2015. 75(12). 1349-1371.

Оригінал статті опублікований он-лайн у журналі
Future Medicine 1 червня 2021 р.,
<https://doi.org/10.2217/fca-2021-0048> ■

Claudio Ferri

Department of Life, Health & Environmental Sciences, University of L'Aquila, San Salvatore Hospital, L'Aquila, Italy

The role of nebivolol in the management of hypertensive patients: from pharmacological profile to treatment guidelines

Abstract. β -blockers are the main class of antihypertensive agents currently available. Nebivolol is one of the most recent β -blocking agents and it has vasodilating effects which may be useful in hypertensive patients with heart disease of ischemic (restriction in blood supply) origin or with erectile dysfunction.

It has a good tolerability profile which makes it safe to use in patients with metabolic abnormalities (such as diabetes or dyslipidemia) or chronic obstructive pulmonary diseases.

Keywords: coronary artery disease; heart failure; hypertension; nebivolol; β -blockers

Клінічні детермінанти маніфестації коронавірусної хвороби (COVID-19)

Резюме. Подано огляд сучасних публікацій, присвячених визначенню факторів, що впливають на інфікування, клінічний перебіг та наслідки коронавірусної хвороби (COVID-19). Наведено статистичні дані щодо частоти підвищеного артеріального тиску та несприятливих клінічних проявів вірусного захворювання в різних популяціях. Показано провідну роль ангіотензинперетворюючого ферменту 2 як функціонального клітинного рецептора для коронавірусу та його участь у формуванні множинних системних проявів COVID-19. Подається механізм пошкоджуючих ефектів тютюнопаління при вірусній пневмонії. Відповідно до літературних даних висвітлено взаємозв'язок між метаболічними порушеннями при ожирінні та ризиком тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. З патофізіологічних позицій надається пояснення виникнення загрозливих ускладнень у хворих на нову коронавірусну інфекцію за наявності цукрового діабету — масивне ураження легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, протромботичний стан, венозний та артеріальний тромбоз.

Ключові слова: коронавірусна хвороба (COVID-19); артеріальна гіпертензія; ожиріння; цукровий діабет; тютюнопаління

Вступ

Упродовж свого існування людство зустрічається із загрозами здоров'ю та життю внаслідок різних причин, серед яких найнебезпечнішими є патогенні фактори біологічного походження. У ХХІ столітті виникли спалахи інфекційної хвороби, викликані коронавірусом, що спричинило епідемії SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome — тяжкий гострий респіраторний синдром) 2002–2004 рр. у Китаї та MERS (Middle East Respiratory Syndrome) 2012 р. у Саудівській Аравії. З 2019 року по наш час продовжується спалах інфекційної хвороби, що з'явилася вперше в Китаї (м. Ухань) у грудні 2019 р. і була викликана збудником нового коронавірусу SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), а саме захворювання отримало назву COVID-19 (CO — *corona* — корона, VI — *virus* — вірус, D — *disease* — захворювання). Експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я за масштабністю медичних, економічних, соціальних викликів COVID-19 визнано пандемією.

Клінічні форми коронавірусної хвороби

Клінічний досвід свідчить, що коронавірусна хвороба дуже гетерогенна за проявами, включає асимптоматичні, а також легкі, середньої тяжкості й загрозливі форми і навіть смерть. У клінічних настановах Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) «Лікування довгострокових наслідків COVID-19» застосовуються такі клінічні визначення для первинного захворювання та тривалої COVID-19 залежно від часу, коли вони виникли та протягом якого зберігаються: гостра COVID-19 — ознаки та симптоми захворювання зберігаються до 4 тижнів; тривала симптоматична COVID-19 — ознаки та симптоми зберігаються від 4 до 12 тижнів [6].

Симптоми COVID-19 різноманітні з наявністю провідних синдромів, але можлива варіативність перебігу коронавірусної інфекції. В публікації 2020 р. подано клінічну характеристику 20 133 пацієнтів з Англії, Шотландії, Уельсу, які були госпіталізовані до стаціонару з приводу COVID-19 [8]. Досліджен-

ня було заплановано як проспективне обсерваційне когортне спостереження з використанням протоколу Всесвітньої організації охорони здоров'я (ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol). Встановлено, що загальними симптомами хвороби були: кашель (68,9 %; 12 896/18 730), лихоманка (71,6 %; 12 499/17 452) та задишка (71,2 %; 12 107/16 999). Автори дослідження відзначають також інші клас-тер симптоми: м'язово-скелетний (міалгія, біль у суглобах, слабкість); кишковий (абдомінальний біль, блювання, діарея), дуже рідко — слизово-шкірний. Під час госпіталізації 25 % хворих скаржились на кишкові симптоми, здебільшого у поєднанні з респіраторними симптомами, тільки 4 % хворих мали кишкові симптоми. Але потрібно пам'ятати, що у деяких хворих відсутні прояви захворювання, але при цьому тест на новий коронавірус є позитивним. Так, проведене в березні 2020 р. у Нью-Йорку тестування 141 495 осіб показало, що 47 326 осіб (33 %) мають позитивний тест на COVID-19, але більшість з них були асимптоматичні [21].

Для коронавірусної хвороби характерні ускладнення, які визначають клінічний перебіг та наслідки, що можуть завершитися фатально. Серед ускладнень виділяють такі: пневмонія (75 %), гострий респіраторний дистрес-синдром (15 %), ураження серця (7–17 %), ушкодження печінки (19 %), протромботична коагулопатія (10–25 %), гостра ниркова недостатність (9 %), неврологічні ускладнення (8 %), шок (6 %) [29].

При вивченні клінічного перебігу коронавірусної хвороби в 12 клініках Нью-Йорка, Лонг-Айленда (з 1 березня 2020 р. по 4 квітня 2020 р.) було встановлено, що серед госпіталізованих пацієнтів (середній вік — 68 років, 33,5 % — жінки) 14,2 % лікувались в палатах інтенсивної терапії, 12,2 % отримували інвазивну механічну вентиляцію, 3,2 % були підключені до ниркової замісної терапії та 21 % хворих померли [20].

У подальшому, на підставі накопичення досвіду ведення хворих, була запропонована концепція

так званого постковідного синдрому, це відлуння коронавірусної хвороби у проявах патологічного стану — ознаки та симптоми розвиваються під час або після інфекційного захворювання, що відповідає COVID-19, але збудник не виявляється, зберігаються понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом [6]. В англомовних медіа також з'явився термін «long-haulers», що перекладається як «довгозиви» чи «далекобійники».

Ризик розвитку тяжких симптомів у гострій стадії та періоді реконвалесценції, постковідних проявів залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, його преморбідного стану, наявності супутньої патології, особливо якщо це коморбідність захворювань з ураженням серцево-судинної та респіраторної систем, метаболічними порушеннями, ознаками ниркової, печінкової недостатності. До чинників, які можуть істотно обтяжувати коронавірусну хворобу, належать також такі, що не модифікуються, — вік та стать пацієнта. До фактора, що модифікується, належить тютюнопаління, яке суттєво впливає на клінічний перебіг та наслідки вірусної інфекції. Перелік факторів, що визначають інфікування, клінічний перебіг та наслідки коронавірусної хвороби, подано на рис. 1.

Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та клінічний перебіг коронавірусної хвороби

З метою вивчення впливу артеріальної гіпертензії на наслідки коронавірусної хвороби аналізували зв'язок смертності від COVID-19 та наявності підвищеного артеріального тиску. Епідеміологічна група з реагування на надзвичайну ситуацію з новою коронавірусною пневмонією опублікувала аналіз великої вибірки з Китаю; загальний коефіцієнт летальності становив 2,3 % (1023 із 44 672 підтверджених випадків) проти 6,0 % у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [26]. На підставі аналізу 12 243 госпіталізованих хворих на COVID 19, проведеного

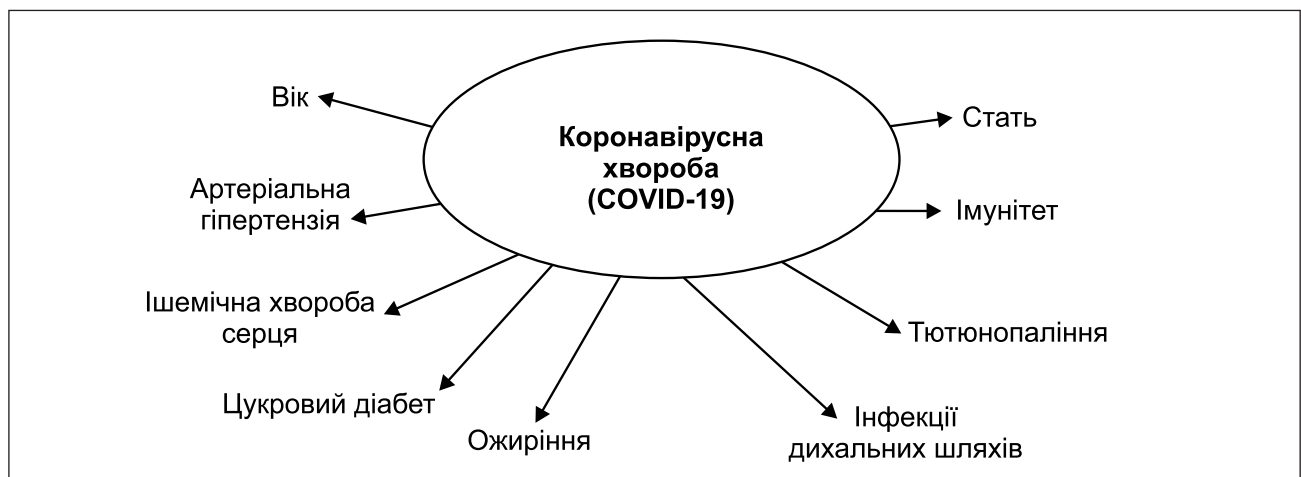


Рисунок 1. Ключові детермінанти інфікування, клінічного перебігу та наслідків коронавірусної хвороби

експертами англійського та ірландського товариств з гіпертензії, встановлено, що артеріальна гіпертензія асоціюється з достовірним підвищенням смертності ($p < 0,001$; без поправки на вік) [4]. Разом з тим інше епідеміологічне дослідження у Великій Британії, що охоплювало понад 17 млн осіб, не надало доказів, що артеріальний тиск вище 140/90 мм рт.ст. асоціюється зі смертністю від COVID-19 (Hazard Ratio (HR) 0,95, 95% confidence interval (CI) 0,89–1,01), але після запровадження більш чутливих статистичних методів встановлено помірний ризик підвищеного артеріального тиску [9]. У дослідженні OpenSAFELY, що охопило понад 17 млн мешканців Великої Британії, наявність артеріальної гіпертензії після поправки на вік й інші супутні фактори асоціювалася з підвищенням внутрішньогоспітальної смертності від COVID-19 на 7 % [30]. Несприятливим для захворюваності та прогнозу COVID-19 є поєднання артеріальної гіпертензії з ішемічною хворобою серця. В Китаї та Італії коморбідність артеріальної гіпертензії з ішемічною хворобою серця була предиктором загрозливих наслідків серед хворих стаціонару.

Одне з пояснень несприятливого впливу серцево-судинних захворювань на клінічний перебіг COVID-19 лежить у площині нещодавно встановлених наукових знахідок, що вірус SARS-CoV-2 використовує для проникнення в клітину рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2). Відомо, що ренін-ангіотензинова система (РАС) відіграє ключову роль в регуляції артеріального тиску, електролітного балансу. Класичний каскад РАС представлено ангіотензином I (AI), який завдяки АПФ трансформується в ангіотензин II (AII). Через ангіотензиновий рецептор I (AT1) AII реалізує такі ефекти як вазоконстрикція, затримка рідини та натрію, гіпертрофія кардіоміоцитів, фіброз міокардіальної та судинної стінки, гіперплазія фіброblastів, цитотоксичний вплив на міокард.

Встановлено, що в системі РАС існує «некласичний» каскад із залученням іншого ангіотензинперетворюючого ферменту 2, який через гектапептид ангіотензин-1–7 завдяки зв'язуванню з Mas-рецептором протидіє сигнальному шляху та запобігає ушкоджуючим ефектам АПФ/АП/AT1-системи і таким чином здійснює протилежні ефекти — вазодилатацію, підсилює натрійурез. АПФ та АПФ-2 регулюють гомеостаз артеріального тиску завдяки підтримці балансу між AII та ангіотензином-1–7 [7]. Подальші наукові дослідження довели, що АПФ-2 відіграє роль функціонального клітинного рецептора як для SARS-CoV, так і SARS-CoV-2. Визначено, що вірус SARS-CoV-2 використовує для проникнення в клітину рецептор АПФ-2. Після того, як вірус зв'язується з позаклітинним доменом АПФ, він разом із АПФ-2 потрапляє всередину клітини, інтерналізується, збільшується його кількість, при цьому активність АПФ-2 знижується, посилюється ушкоджуючий

ефект АП. Кількість вірусу в клітинах різних органів та тканин зумовлена рівнем експресії на них рецепторів АПФ-2 і мембранозв'язаної серинової протеази. Втрата клітинами АПФ-2 — головний потужний чинник клінічних проявів COVID-19, тому що рецептори АПФ-2 знаходяться на пневмоцитах альвеол, що обумовлює при інфікуванні масивне ураження легенів. Встановлено також, що рецептор АПФ-2 експресується на ендотеліоцитах, які вистилають судини багатьох органів. При моделюванні тканин з використанням рідинної форми АПФ-2 було доведено, що SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати ендотеліоцити кровоносних судин людини *in vitro*, внаслідок чого коронавірусна інфекція характеризується специфічним вірусним ураженням ендотелію судин [17].

Внаслідок того, що АПФ-2 залучено до патогенезу багатьох серцево-судинних захворювань, саме коморбідність цих хворих з SARS-CoV-2-інфекцією потребує захищати їх до категорії дуже високого ризику із значно більшими показниками смертності порівняно з особами без кардіоваскулярної патології. Взаємодія АПФ-2 з коронавірусом розглядається як важливий механізм розвитку множинних патогенних системних ускладнень COVID-19. На найбільший ризик негативних наслідків наражаються пацієнти похилого та старечого віку з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця. Особливо небезпечним є поєднання цих захворювань з таким поведінковим фактором, як тютюнопаління [2]. Загалом тютюнопаління асоціюється з ризиком інфекційних захворювань, що отримали навіть назву «нікотин-індуковані хвороби» [12]. Паління нікотину в першу чергу здійснює ушкоджуючий ефект на тканини легень, тому ці люди дуже вразливі до захворювань респіраторної системи. Значна кількість спостережень свідчить про більш тяжкий перебіг захворювання, несприятливий прогноз у курців при інфекційній патології. Так, при пневмонії, обумовленій грипом, активні курці нікотину в 7 разів частіше були схильні до смерті порівняно з хворими, які не палили [5]. Одним із пояснень таких спостережень є можливість нікотину пригнічувати імунну відповідь на інфекцію, що призводить до вразливості пацієнтів до патогену з формуванням несприятливої клінічної картини та фатальних наслідків [19]. Особливо небезпечними для цієї категорії людей є інфекційні хвороби вірусного генезу, що доведено при порівнянні ураження респіраторного тракту вірусною інфекцією у курців та некурців з доказом ризику тютюнопаління при інфікуванні вірусом грипу [14]. Хворі з коронавірусною інфекцією також демонструють негативний ефект паління сигарет стосовно клінічних проявів захворювання. При аналізі епідемії MERS з'явилися публікації, що хворі — курці нікотину мали значно вищу смертність, ніж хворі без анамнезу паління [1]. У публікаціях 2020 року розглянутий взаємозв'язок

між курінням нікотину та клінічною картиною COVID-19. Встановлено, що курці порівняно з некурцями мали більш високу схильність не тільки до захворюваності, але й до фатальних наслідків. Клінічний перебіг характеризувався ускладненнями, що потребувало лікування в палатах інтенсивної терапії, підключення до штучної вентиляції легень [16, 28].

Дуже важливим науковим фактом було встановлення у курців сигарет більшої експресії АПФ-2 в легенях порівняно з некурцями. Ці дані розглядаються з позицій пояснення більшої схильності курців до інфікування вірусом SARS-CoV-2 та більш тяжкого перебігу захворювання, що потребує спеціальних методів лікування.

На підставі клінічного досвіду в умовах пандемії COVID-19 було зроблено висновки стосовно артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця з множинними потенційними механізмами, що визначають внесок у прогноз та наслідки вірусної інфекції. Поряд з серцево-судинними захворюваннями до компонентів поліморбідного стану, що негативно впливають на перебіг коронавірусної хвороби, відносять також метаболічні порушення у вигляді ожиріння та цукрового діабету.

Метаболічні порушення та ризик тяжкого перебігу коронавірусної хвороби

Ожиріння ідентифікується як значний чинник захворюваності та смертності від багатьох захворювань. Епідеміологічний феномен ожиріння робить значний внесок у розвиток ускладнень, які різноманітні та стосуються практично всіх систем: серцево-судинної (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, порушення ритму серця, серцева недостатність, тромбоемболія легеневої артерії, передчасна смерть); дихальної (синдром нічного апное, бронхіальна астма, синдром Піквіка); кістково-м'язової (гіперурикемія, подагра, деформуючий артроз); нервової (дисциркуляторна енцефалопатія, інсульт) та інших. Безумовно, ці ускладнення є несприятливим фоном для захворюваності та прогнозу при інфекційних процесах.

Значна кількість публікацій надає дані стосовно асоціації ожиріння та тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. В клініці Нью-Йорка (США) хворі на COVID-19 молодше 60 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 30 до 34 кг/м² та > 35 кг/м² в 1,8 та 3,6 раза частіше були переведені у відділення інтенсивної терапії, ніж пацієнти з ІМТ < 30 кг/м² [15]. Згідно з даними з Франції, ризик штучної вентиляції легень у пацієнтів з ІМТ > 35 кг/м² в 7 разів перевищував ризик у пацієнтів з ІМТ < 25 кг/м² [23]. Значну загрозу являє ожиріння з акумуляцією різних патологічних станів у осіб старших вікових груп із серцево-судинними та легеневиими захворюваннями, в яких зменшується кардіореспіраторний резерв, — все це в цілому пригнічує захисну

систему організму при системному запаленні [22]. Наявність ожиріння певною мірою пояснює тяжкий перебіг коронавірусної хвороби у деяких осіб молодого віку, як своєрідний зсув ускладнень, які здебільшого реєструються в старших вікових групах хворих, до молодшого віку [13].

Існують множинні механізми, які визначають негативний вплив ожиріння на схильність до інфікування, захворюваність, а найголовніше — до тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Метаболічний феномен ожиріння є тригером серцево-судинних хвороб та асоційованих станів. Ожиріння запускає каскад патофізіологічних процесів: запальних, метаболічних, атерогенних, ниркових, протромботичних, які формують плацдарм для розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, інсульту, раптової смерті, ниркової недостатності. Надмірна жирова маса тіла обумовлює несприятливі зміни легеневої вентиляції, фіброзні зміни в тканинах.

Особливо загрозливим є вісцеральне ожиріння, або абдомінальний тип ожиріння, що характеризується найбільшою агрегацією гормональних, метаболічних та прозапальних чинників. Абдомінальне ожиріння зокрема, а також ожиріння в цілому має велике патогенетичне значення в розвитку порушень діяльності багатьох систем організму. Зниження протективного кардіореспіраторного резерву є одним із головних факторів тяжкої COVID-19, що проявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка серця, показників об'єму легень, сатурації з подальшою гіпоксемією всіх органів. В цих умовах відбувається кардіоренальний стрес із критичним погіршенням функції серця та нирок. Надзвичайну патогенну роль при коронавірусній інфекції відіграє імунна дизрегуляція через те, що адипоцити є джерелом прозапальних цитокінів, які беруть участь у неспецифічному системному запаленні та прогресуванні COVID-19 [22].

Відомо, що ожиріння є обов'язковим компонентом кластера метаболічних порушень, які мають стійке поєднання патогенетичних складових, серед яких виділяють інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, дисліпідемію. Поєднання метаболічних порушень отримало назву «метаболічний синдром» з відповідними класифікаційними характеристиками. У подальші роки до класичних критеріїв були зараховані артеріальна гіпертензія, цукровий діабет. У хворих на цукровий діабет при наявності ожиріння відбувається поглиблення інсулінорезистентності та зниження функції β-клітин підшлункової залози, що призводить до обмеження метаболічної відповіді на імунні чинники, тому потребує збільшення дози інсуліну при вірусній інфекції. Важливим фактором, що сприяє погіршенню глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет в умовах коронавірусної хвороби, є метод лікування цитокі-

нового шторму із застосуванням кортикостероїдів, а саме дексаметозону або антивірусних препаратів. Відомо, що кортикостероїди індукують гіперглікемію внаслідок підвищення постпрандіального рівня глюкози, інсулінорезистентності, дисфункції панкреатичних β -клітин [27].

Отримано дані, що при інфікуванні коронавірусом у хворих на цукровий діабет розвивається загрозливий клінічний сценарій, що було встановлено ще при попередній епідемії SARS. Так, відзначається, що гіперглікемія та анамнез цукрового діабету 1-го та 2-го типу були незалежними предикторами захворюваності та смертності хворих при інфікуванні SARS [31]. Хворі, які були інфіковані SARS-CoV-2, за наявності цукрового діабету та недостатнього глікемічного контролю потрапляли до категорії осіб з високим ризиком госпіталізації та тяжкого перебігу коронавірусної хвороби [32].

Когортне дослідження з Англії показало асоціацію несприятливого прогнозу від COVID-19 з наявністю цукрового діабету 1-го та 2-го типу, високого рівня глікованого гемоглобіну, зниження функції нирок та анамнезу серцево-судинних подій — інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності [11]. Встановлено механізми, відповідальні за тяжкі прояви перебігу COVID-19 у пацієнтів з цукровим діабетом. Привертає увагу спостереження, що COVID-19 може безпосередньо знижувати функцію β -клітин підшлункової залози через взаємодію з АПФ-2. Дослідження вказують на вищий рівень АПФ-2 у здорових чоловіків та чоловіків, хворих на цукровий діабет та захворювання нирок, порівняно з жінками [18]. У хворих на цукровий діабет 1-го типу за наявності мікросудинних та макросудинних ускладнень збільшений рівень циркулюючого АПФ-2 [24].

При інфікуванні коронавірусом втрачається рівновага між синтезом та елімінацією форм активних кисню, завантажуються надлишки вільних радикалів, знижується антиоксидантний захист, що призводить до гострого ушкодження легень, розвитку респіраторного дистрес-синдрому, а в подальшому — до формування фіброзу тканин легень. Оксидативний стрес та вірусна активація PAC внаслідок підвищення експресії АПФ призводять до ендотеліальної дисфункції, значної гіперглікемії, підвищення рівня фібриногену та D-димеру, що формує протромботичний фон і є індикатором несприятливого прогнозу у хворих на пневмонію внаслідок коронавірусу [25]. Дослідження попередніх років показали, що навіть за відсутності запальних процесів для цукрового діабету характерною клінічною ознакою є підвищений тромбоемболічний ризик. В популяційному когортному обстеженні у хворих на цукровий діабет знайдено достовірно більшу кількість венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії, ніж у осіб з нормальними показниками рівня глюкози крові [3]. У багатьох хворих

на цукровий діабет під час гострої фази COVID-19 розвивається тромботичний стан, який може спричинити тромбоемболію легеневої артерії, утворення внутрішньосерцевих тромбів і є додатковим фактором загострення ішемічної хвороби серця у вигляді атеротромбозу з подальшим розвитком інфаркту міокарда.

Загалом накопичений досвід свідчить, що ключовими клінічними детермінантами коронавірусної хвороби, викликані новим коронавірусом SARS-CoV-2, є вік, стать, хвороби органів дихання, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, ожиріння. В повідомленні з США є дані стосовно госпіталізації хворих із COVID-19 в період з 1 по 30 березня 2020 року. Серед 1482 госпіталізованих хворих 74,5 % були віком старше 50 років та 54,4 % були чоловіки [10]. Найбільш частими захворюваннями, встановленими у госпіталізованих хворих, є гіпертензія (49,7 %), ожиріння (48,3 %), хронічні захворювання легень (34,6 %), цукровий діабет (28,3 %) та серцево-судинні хвороби (27,8 %). Серед хворих віком 18–49 років ожиріння було найбільш частим патологічним станом, за ним були хронічні хвороби легень (бронхіальна астма) та цукровий діабет. У хворих віком 50–64 роки переважало ожиріння, потім артеріальна гіпертензія та цукровий діабет. У хворих старше 65 років найбільш частим захворюванням була артеріальна гіпертензія, далі йшли серцево-судинні хвороби та цукровий діабет.

На підставі огляду сучасного досвіду спостереження за хворими в умовах пандемії COVID-19 можливо зробити висновок, що при інфікуванні коронавірусом на найбільший ризик негативних наслідків наражаються пацієнти похилого та старечого віку з ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, інфекцією дихальних шляхів, ожирінням, цукровим діабетом, що необхідно брати до уваги при менеджменті таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Bleibtreu A., Bertine M., Bertin C. et al. Focus on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Medicine et Maladies Infectieuses*. 2020. 50(3). 243-251.
2. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Br. Med. J.* 2020. 368. m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
3. Chung W.S., Lin L., Kao C.H. Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. *Thromb. Haemost.* 2015. 114. 812-818. doi: 10.1160/TH14-10-0868.
4. Clark C., Sinead T. J., McDonagh S.T.J. et al. COVID-19 and hypertension: risks and management. A scientific statement on behalf of the British and Irish Hypertension Society. *Jour-*

- nal of Human Hypertension. 2021. 35. 304-307; <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00451-x>
5. Cörtük M., Acat M., Yazıcı. et al. Retrospective review of epidemic viral pneumonia cases in Turkey: A multicenter study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017. 13(4). 1431-1437.
 6. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. Published: 18 December 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188
 7. Crowley S.D., Coffman T.M. Recent advances involving the renin-angiotensin system. *Exp. Cell. Res.* 2012. 318. 1049-1056.
 8. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al; ISAR-IC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020. 369. m1985. doi:10.1136/bmj.m198.
 9. Factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv*. 020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>.
 10. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020. 69(15). 458-464. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3.
 11. Holman N. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. 8. 823-833. doi:10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
 12. Jiang C., Chen Q., Xie M. Smoking increases the risk of infectious diseases: A narrative review. *Tobacco Induced Diseases*. 2020. 18. 60.
 13. Kass D.A., Duggal P., Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet*. 2020 May 16. 395(10236). 1544-1545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2) (accessed 12 May 2020).
 14. Lawrence H., Hunter A., Murray R. et al. Cigarette smoking and the occurrence of influenza -systematic review. *Journal of Infection*. 2019. 79(5). 401-406.
 15. Lighter J., Phillips M., Hochman S. et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin. Infect. Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa415. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa415/5818333> [published online April 9, 2020]
 16. Liu L., Shan H., Lei C.L. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020. 382(18). 1708-1720.
 17. Monteil V., Prado P., Hagelkrüys A. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020; https://www.cell.com/pbassets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf (accessed April 17, 2020). published online in press.
 18. Patel S.K., Velkoska E., Burrell L.M. Emerging markers in cardiovascular disease: where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013 Aug. 40(8). 551-9. doi:10.1111/1440-1681.12069.
 19. Qiu F., Liang C. L., Liu H. et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2017. 8(1). 268-284.
 20. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020. 323(20). 2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
 21. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Blog D.S. et al. New York State Coronavirus 2019 Response Team. COVID-19 testing, epidemic features, hospital outcomes, and household prevalence, New York state-march 2020. *Clin. Infect. Dis.* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa549. May 8.
 22. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.V. Obesity a risk factor for severe covid-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020. 22/4/20; <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>
 23. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity Study Group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation [published online April 9, 2020]. *Obesity (Silver Spring)*. doi: 10.1002/oby.22831. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.22831>
 24. Soro-Paavonen A., Gordin D., Forsblom C. et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J. Hypertens.* 2012 Feb. 30(2). 375-83. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f04b6.
 25. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020. 18. 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
 26. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020. 2. 113-122.
 27. The RECOVERY Collaborative Group Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
 28. Vardavas C. I., Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Disease*. 2020. 18. 20.
 29. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. 324. 782-787.
 30. Williamson E., Walker A.J., Bhaskaran K.J. et al. Open SAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>
 31. Yang J. K. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet. Med.* 2006. 23. 623-628. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
 32. Zhu L. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020. 31. 1068-1077. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.

Отримано/Received 20.09.2021

Рецензовано/Revised 01.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.10.2021 ■

O.M. Kovalyova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Clinical determinants of coronavirus disease COVID-19 manifestation

Abstract. The article presents the review of modern publications on the assessment of the factors which have impact on susceptibility, clinical course and outcomes of COVID-19 infection. Statistical data on rate of increased blood pressure and adverse clinical signs of infection disease in different populations are shown. The important role of angiotensin-converting enzyme 2 as functional cellular receptor for coronavirus and its participation in multiple systemic manifestations of COVID-19 are presented. The mechanisms of damage effects of cigarette smoking in virus pneumonia have been described. According

to literature data, the relationship between metabolic disorders related to obesity and risk of severe coronavirus course is emphasized. From a pathophysiological point of view, an explanation is given for the occurrence of threatening complications in patients with a new coronavirus infection in the presence of diabetes mellitus — massive lung damage, acute respiratory distress syndrome, prothrombotic condition, venous and arterial thrombosis.

Keywords: coronavirus disease COVID-19; arterial hypertension; obesity; diabetes mellitus; cigarette smoking

Новини Європейського конгресу кардіологів — 2021

27–30 серпня 2021 року онлайн відбувся конгрес Європейського товариства кардіологів. На конгресі була безліч цікавих доповідей, також були надані нові європейські рекомендації щодо серцевої недостатності, серцево-судинної профілактики, клапанних вад серця, кардіостимуляції. Кожна з цих настанов є документом на десятки сторінок, що заслуговує на окреме вивчення, і ми спробуємо це зробити в наступних номерах журналу. В цьому матеріалі ми виділили найбільш цікаві, на нашу думку, нові дослідження в галузі артеріальної гіпертензії.

Вживання алкоголю та паління в молоді прискорює збільшення жорсткості артерій

Підлітки та молоді люди, які палять і вживають алкоголь, мають прискорене збільшення жорсткості артерій, що може збільшити в них ризик серцево-судинних захворювань, показує аналіз, проведений у Великобританії.

Дослідники вивчили дані більш ніж 1600 учасників всесвітньо відомого тривалого дослідження батьків і дітей ALSPAC, яке вимірювало жорсткість артерій у пацієнтів у віці 17 та 24 років. Вони виявили, що загалом артеріальна жорсткість збільшилась під час спостереження, але це збільшення прискорилось зі збільшенням споживання алкоголю. Так само збільшення інтенсивності паління було пов'язане з відносним збільшенням жорсткості артерій, хоча ефект спостерігався лише в жінок.

Зворотні ефекти

«Паління та вживання алкоголю в молодому віці пов'язані з прискореним збільшенням артеріальної жорсткості», — заявив керівник дослідження Х'юго Уолфорд (Hugo Walford), студент медичного факультету Інституту серцево-судинної науки Університетського коледжу Лондона. Зазначивши, що не було ніякої різниці в артеріальній жорсткості між колишніми курцями та особами, які ніколи не палили, він додав: «Ці несприятливі наслідки можуть бути зворотними після припинення».

«Це ретельне дослідження, проведене на великій групі молодих дорослих чоловіків і жінок, підтверджує, що надмірне паління та вживання алкоголю пов'язані з підвищеною жорсткістю кровоносних судин», — прокоментував професор Джеремі Пірсон (Jeremy Pearson), заступник медичного директора Британського фонду серця, який фінансував дослідження. Він зазначив, що товщина кровоносних судин, як відомо, збільшує

ризик майбутнього серцевого нападу або інсульту. Професор Пірсон додав, що результати підкреслюють те, наскільки важливим є ранній вибір способу життя, який впливає на довгострокове серцево-судинне здоров'я.

В коментарях від ESC професор Сільвія Кастеллетті (Silvia Castelletti) зауважила, що дослідження є порівняно невеликим і вона б хотіла, щоб вживання алкоголю визначалося в одиницях, а не в кількості напоїв на день, оскільки кожен напій має різний вміст алкоголю. Водночас професор Кастеллетті, яка є консультантом-кардіологом в італійському Інституті аукології IRCCS (Мілан, Італія), зазначила, що дослідження «не таке вже й маленьке» і «має переважну можливість включати значну частку жінок». Вона вважає, що це може пояснити, чому значний зв'язок між жорсткістю артерій і палінням з високою достовірністю спостерігався лише в жінок. Крім того, хоча це не розглядалося, припинення вживання алкоголю може давати користь, подібну до тієї, що спостерігається при припиненні паління. Професор Кастеллетті додала: хоча їй невідомі конкретні дослідження щодо припинення вживання алкоголю та жорсткості артерій, дослідження, проведені серед споживачів міцного алкоголю, показали, що припинення вживання алкоголю пов'язане зі зниженням артеріального тиску.

Фактори ризику

Пан Уолфорд, який представляв дослідження, зазначив, що для профілактики серцево-судинних захворювань надзвичайно важливо змінити спосіб життя, включаючи припинення паління тютюну та надмірне вживання алкоголю. «Підлітковий вік та молодість, — заявив він, — є ключовими періодами для початку та інтенсивного прояву такої поведінки, що часто виправдовується переконанням, що вона тимчасова та настає зі свободою молодості». Однак пан Уолфорд за-

значив, що «більшість дорослих завзятих курців і споживачів алкогольних напоїв започаткували ці звички в молодому віці, і ранні наслідки такої поведінки для серцево-судинної системи є недостатньо зрозумілими».

Щоб вивчити вплив паління та алкоголю на жорсткість артерій у осіб молодого віку, дослідники вивчили дані 1655 учасників дослідження ALSPAC. Учасники, серед яких було 61 % жінок, заповнили анкети та отримали оцінки, включаючи оцінку швидкості поширення пульсової хвилі між сонною і стегною артерією (cfPWV) у віці 17 та 24 роки. Пан Уолфорд зазначив, що cfPWV є золотим стандартом біомаркера жорсткості артерій і надійним провісником майбутніх серцево-судинних подій незалежно від інших факторів ризику. Потім учасників класифікували за їх рівнем споживання алкоголю як тих, хто ніколи не вживав алкоголь, та тих, хто вживав алкоголь із середньою (≤ 4 напоїв на типовий день) та високою інтенсивністю (> 5 напоїв на день). Вони також були стратифіковані за ступенем впливу паління як ті, хто ніколи не палив або палив із середньою (< 10 сигарет на день) та високою інтенсивністю (≥ 10 сигарет на день). Крім того, споживачів тютюну можна віднести до колишніх курців.

Висновки дослідження

Результати показали, що у віці від 17 до 24 років cfPWV зросла в середньому на 0,59 м/с — на 0,56 м/с у жінок і на 0,65 м/с у чоловіків ($p < 0,001$). Збільшення середнього добового споживання алкоголю за один прийом було пов'язано з підвищенням cfPWV на 0,05 м/с ($p = 0,039$). З урахуванням віку, статі та соціально-економічного статусу команда виявила, що порівняно з особами, які ніколи не вживали алкоголь ($n = 116$), у тих, хто вживав алкоголь із середньою інтенсивністю ($n = 847$), середнє збільшення cfPWV становило 0,18 ($p = 0,090$), тоді як у осіб з високим споживанням алкоголю ($n = 679$) середній приріст cfPWV дорівнював 0,20 ($p = 0,055$).

Ці ефекти були послаблені шляхом подальшої стандартизації за рівнем систолічного артеріального тиску, індексу маси тіла, рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, рівня глюкози та С-реактивного білка, але тенденція до асоціації зберігалася.

На відміну від цього, порівняно з особами, які ніколи не палили ($n = 611$), не відзначалось зв'язку між жорсткістю артерій і середньою інтенсивністю ($n = 383$) та високою ($n = 78$) експозицією диму ($p = 0,400$). Однак аналіз показав, що існує залежність між палінням високої інтенсивності та жорсткістю артерій у жінок, величина cfPWV збільшувалась порівняно з особами, які ніколи не палили, на 0,32 ($p = 0,028$).

Результати також показали, що не було ніякої різниці в артеріальній жорсткості між особами, які

ніколи не палили, та колишніми курцями ($n = 580$; $p = 0,50$), що, за словами дослідників, свідчить про те, що несприятливі наслідки паління в молодому віці можуть бути оборотними після припинення паління.

Дослідження фінансувалось Британським фондом серця. Конгрес ESC 2021: тези № 82922. Презентовано 27 серпня 2021 р.

Дослідження STEP: зниження артеріального тиску < 130 мм рт.ст. продемонструвало переваги для серцево-судинної профілактики

Велике клінічне дослідження підтвердило ефективність інтенсивного зниження артеріального тиску, підкріпивши переваги цього підходу, які були показані в попередньому дослідженні SPRINT.

Дослідження STEP було проведене в Китаї та включало пацієнтів старше 60 років, хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Інтенсивне лікування з досягненням систолічного артеріального тиску (АТ) від 110 до < 130 мм рт.ст. призводило до меншої частоти серцево-судинних подій, ніж стандартне лікування з метою зниження АТ від 130 до < 150 мм рт.ст. Група з інтенсивним контролем АТ продемонструвала зниження серцево-судинних подій на 26 %, зменшення випадків інсульту на 33 %, гострого коронарного синдрому (ГКС) на 33 % та гострої серцевої недостатності на 73 %. Група з інтенсивним контролем АТ досягла систолічного тиску 127 мм рт.ст. В середньому хворі приймали 1,9 препарату проти 135 мм рт.ст. із середнім числом 1,5 препарату у стандартній групі.

Однак на відміну від дослідження SPRINT більш низький тиск у групі інтенсивного контролю АТ був досягнутий без серйозних проблем із переносимістю, що пояснюється більш здоровою популяцією пацієнтів.

Дослідження STEP було презентовано 30 серпня 2021 року на віртуальному конгресі Європейського кардіологічного товариства (ESC) доктором Цюй Цаєм із госпіталю FuWai (Пекін, Китай). Результати були одночасно опубліковані в Інтернеті та в New England Journal of Medicine.

«Кілька великих досліджень продемонстрували сприятливий вплив інтенсивного контролю АТ на серцево-судинні результати в літніх пацієнтів, але відповідний цільовий рівень систолічного АТ залишається невизначеним, — заявив Цай. — Наше велике дослідження надає важливі докази того, що зниження систолічного АТ до < 130 мм рт.ст. призвело до серцево-судинних переваг у літніх пацієнтів з АГ у Китаї». Однак, зауваживши, що дослідження проводилось виключно серед китайців (хань), Цай порадив бути обережними при узагальненні результатів для популяцій, які не були включені до випробування, в тому числі пацієнтів з інсультом в анамнезі.

Дискутант дослідження на засіданні ESC Брайан Вільямс (Bryan Williams), доктор медичних наук (Університетський коледж Лондона, Великобританія), описав STEP як приголомшливе дослідження з вражаючими результатами, які продемонстрували чудову схожість з даними дослідження SPRINT. «Безсумнівно, що інтенсивне лікування різко зменшило серцево-судинні події і добре переносилося, що є важливим фактором у пацієнтів літнього віку. Рівні АТ також були досягнуті за допомогою традиційної стратегії, яку ми рекомендуємо в поточних настановах», — зазначив Б. Вільямс, який нещодавно був головою робочої групи керівництва ESC (Європейського товариства з гіпертензії). Але він зауважив, що залучена популяція мала відносно низький ризик, була міцною та здоровою і що не всі літні пацієнти зможуть досягти рівня АТ, отриманого в цьому дослідженні. «Ключовим посиленням цього дослідження для мене є те, що ми можемо знизити АТ у літньому віці, і ми не повинні відмовляти цим пацієнтам у можливості враховувати зниження рівня АТ під час лікування, оскільки це може дати додаткову користь порівняно зі звичайним цільовим рівнем АТ, — заявив Б. Вільямс. — Але когорта пацієнтів у цьому дослідженні була здоровішою, ніж середньостатистичні літні пацієнти, яких ми бачимо на практиці, тому лікарям доведеться корегувати ціль залежно від конкретного пацієнта».

У дослідження STEP було включено 8511 китайських пацієнтів із АГ віком від 60 до 80 років, в яких був досягнутий цільовий рівень систолічного АТ від 110 до < 130 мм рт.ст. при інтенсивному лікуванні або від 130 до < 150 мм рт.ст. при стандартному лікуванні. Через 1 рік спостереження середній систолічний артеріальний тиск становив 127,5 мм рт.ст. у групі інтенсивного лікування та 135,3 мм рт.ст. у групі стандартного лікування.

Первинними результатами були інсульт, ГКС (гострий інфаркт міокарда та госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії), гостра декомпенсована серцева недостатність, коронарна ревазуляризація, фібриляція передсердь або смерть від серцево-судинних причин.

Протягом середнього періоду спостереження 3,34 року первинна кінцева точка визначалась у 3,5 % пацієнтів із групи інтенсивного лікування порівняно з 4,6 % пацієнтів із групи стандартного лікування (коефіцієнт ризику 0,74; 95% ДІ 0,60–0,92; $p = 0,007$). Показники більшості окремих компонентів первинного результату також свідчили про сприятливий ефект інтенсивного лікування: коефіцієнт ризику інсульту становив 0,67 (95% ДІ 0,47–0,97), ACS — 0,67 (95% ДІ 0,47–0,94); гострої декомпенсації серцевої недостатності — 0,27 (95% ДІ 0,08–0,98); коронарної ревазуляризації — 0,69 (95% ДІ 0,40–1,18); фібриляції передсердь — 0,96 (95% ДІ 0,55–1,68) та смерті від серцево-судинних причин — 0,72 (95% ДІ 0,39–1,32).

Показники безпеки та ниркових результатів не відрізнялись суттєво між двома групами, за винятком частоти гіпотензії, яка була більш високою у групі інтенсивного лікування (3,4 проти 2,6 %), хоча різниці в кількості випадків запаморочень, непритомності не відзначалось.

Індивідуальна медицина

У своєму обговоренні випробування Б. Вільямс зазначив, що питання цільового рівня АТ у літніх людей є складним, оскільки з віком різко зростає гетерогенність пацієнтів і, як наслідок, кількість супутніх захворювань: «Хоча деякі літні пацієнти є біологічно молодими, активними щодо свого способу життя та повністю незалежними, інші в цьому ж віці можуть бути біологічно дуже старими, слабкими і залежними від догляду. І інтерпретація результатів таких досліджень сильно залежить від того, де пацієнти знаходяться за цією шкалою захворюваності».

Він зауважив, що популяція дослідження STEP мала відносно низький ризик — 75 % у віці до 70 років. Лише 2 % осіб мали ниркову недостатність, 6 % — серцево-судинні захворювання, а пацієнтів із попереднім інсультом виключили з дослідження. Середній вихідний АТ становив 146/83 мм рт.ст. «Отже, ми не говоримо про зниження АТ у літніх людей із дуже високого до низького рівня. Це не зменшує важливість результатів, але поміщає їх у контекст того, в якому стані пацієнти знаходяться за шкалою неоднорідності, — зазначив Б. Вільямс. — Я вважаю, що лікування АТ у літніх людей є класичним прикладом того, що нам необхідне прийняття клінічних рішень на основі індивідуальної оцінки пацієнта». Б. Вільямс зауважив, що дані дослідження STEP порівняно зі SPRINT демонструють надзвичайну схожість із великим скороченням частоти основних подій.

Він заявив: є припущення, що в дослідженні SPRINT зниження рівня АТ дещо відрізнялось, але в дослідженні SPRINT використовували методологію вимірювання АТ, яка, на думку багатьох, призвела до більшого зниження його рівня, ніж при звичайному клінічному вимірюванні, і якщо це враховувати, то рівні АТ, досягнуті в дослідженнях STEP і SPRINT, імовірно, досить схожі, як і результати.

Що радять поточні настанови?

Б. Вільямс пояснив, що з точки зору поточних рекомендацій для людей похилого віку американські настанови радять прагнути зменшення артеріального тиску нижче за 130/80 мм рт.ст. без винятку. Європейські настанови рекомендують по можливості досягати рівня нижче за 140/90 мм рт.ст., а потім прагнути знизити його до 130 мм рт.ст. при добрій переносимості, при цьому не рекомендується знижувати рівень < 130 мм рт.ст.

«Можливо, як наслідок цього дослідження, спеціально розроблені настанови в літніх пацієнтів віком старше 65 років радитимуть насамперед намага-

тися знизити АТ < 140/90 мм рт.ст., тому що багато пацієнтів навіть не можуть досягти такого рівня. Тоді ми можемо прагнути опуститися нижче за 130 мм рт.ст., і якщо пацієнти будуть це добре переносити і приймати, то це, швидше за все, стане можливим у таких незалежних та активних осіб із меншою кількістю супутніх захворювань, як пацієнти в дослідженні STEP, — зазначив Б. Вільямс. — Буде не легко включити туди всіх. Ми повинні просто спробувати знизити АТ настільки низько, наскільки це можливо, зважаючи на те, що переносимість є дуже важливою для визначення наполегливості при лікуванні. Це дослідження дає лікарю впевненість щодо зниження АТ у літніх пацієнтів, особливо якщо вони є відносно здоровими».

Коментуючи результати дослідження STEP, Дідерік Гроббі (Diederick Grobbee), доктор медичних наук (Університетський медичний центр, Утрехт, Нідерланди), погодився з Б. Вільямсом. «Це важлива інформація, яка показує, що в літніх пацієнтів можна безпечно знизити АТ і це діє, — сказав він. — Йдеться про узагальнення. Ця популяція, яка добре переносила подібне зниження, очевидно, здорова. Ми знаємо, що багато пацієнтів не можуть цього зробити, і таких пацієнтів у цьому дослідженні не було у великій кількості».

Дослідження STEP фінансувалося Китайською академією медичних наук. Цай не розкрив жодних відповідних фінансових відносин. Конгрес Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 р. Презентовано 30 серпня 2021 р.

Замінник солі демонструє чітке зниження випадків інсульту, ризику серцево-судинних подій і смерті

Нове знакове дослідження показує, що перехід зі звичайної солі на її замінник з низьким вмістом натрію має великі переваги для здоров'я населення, включаючи зменшення кількості випадків інсульту, серцево-судинних подій і смерті.

Дослідження заміщення солі та інсульту (The Salt Substitute and Stroke Study, SSaSS) було проведене у 21 000 осіб з історією інсульту або високого АТ у сільській місцевості Китаю, причому половина з них використовувала замість звичайної солі сіль з більш низьким вмістом натрію. Результати показали, що через 5 років у тих, хто використовував замінник солі, число інсультів зменшилось на 14 %, серйозних серцево-судинних подій — на 13 %, а випадків смерті — на 12 %. Ці переваги були досягнуті без явних побічних ефектів.

Дослідження було подане Брюсом Нілом (Bruce Neal) із Інституту глобального здоров'я Джорджа (Сідней, Австралія) 29 серпня на віртуальному конгресі Європейського кардіологічного товариства (ESC) 2021 р. Воно було одночасно опубліковано в Інтернеті та в New England Journal of Medicine (NEJM). «Це одне з найбільших випробувань ді-

етичного втручання, яке коли-небудь проводилося, і воно показало дуже чіткі докази захисту від інсульту, серцево-судинних подій та передчасної смерті без будь-яких побічних ефектів за допомогою дуже простого та недорогого втручання», — зазначив Б. Ніл. «Це дуже проста річ для дієти. Ви просто замінюєте звичайну сіль на замінник, який виглядає так само та має майже однаковий смак», — додав він. Вирішуючи питання, чи можна узагальнити ці результати для інших груп населення, Б. Ніл сказав: «Ми вважаємо, що результати мають значення для всіх, хто споживає сіль». «Спосіб, за допомогою якого організм управляє натрієм і калієм, і їх зв'язок із АТ є дуже послідовними для різних груп населення, — зазначив він. — Майже всі, за винятком деяких осіб із серйозними захворюваннями нирок, повинні уникати солі або переходити на її замінник і очікувати, що вони побачать якусь користь від цього».

Коментатори на презентації ESC оцінили дослідження як чудове, з надзвичайними результатами та дуже значними наслідками. Експерт з питань гіпертензії доктор Брайан Вільямс (Bryan Williams) із Університетського коледжу Лондона (Великобританія) сказав, що дослідження SSaSS, імовірно, є найважливішим дослідженням щодо охорони здоров'я, яке ми побачимо. Він описав зменшення ризику інсульту, серцево-судинних подій та смерті як надзвичайне для такого простого втручання. Б. Вільямс зазначив: «Ті, хто сумнівався в користі обмеження солі, тепер повинні визнати, що вони помилялися. Дебати тут припиняються. Дані надходять. Слід розпочати глобальні заходи щодо охорони здоров'я для впровадження цих висновків». Він також наголосив на великій кількості подій у процесі дослідження: «Це було велике прагматичне тривале дослідження серед групи ризику із 5000 серцево-судинними подіями, що дає значні докази користі».

Голова сесії ESC Барбара Касадей (Barbara Casadei), доктор медичних наук, лікарня Джона Редкліфа (Оксфорд, Велика Британія), заявила, що дослідження SSaSS змінить наше уявлення про сіль і запам'ятається на довгі роки.

Зауваживши, що переваги були відзначені в усіх підгрупах дослідження, Бертрам Пітт (Bertram Pitt), доктор медичних наук, Медична школа Університету Мічигану (Енн-Арбор), був особливо вражений зменшенням частоти випадків інсульту в пацієнтів з діабетом, зазначивши, що кілька останніх досліджень нових препаратів для лікування діабету не зуміли продемонструвати таких результатів. «Для пацієнтів з діабетом це дійсно важливе втручання», — заявив він.

Однак редакційна стаття, що супроводжує публікацію в NEJM, дала дещо менш захоплений відгук на дослідження, ніж коментатори ESC. Джулі Р. Інгельфінгер (Julie R. Ingelfinger), доктор медичних наук, заступник редактора журналу, зазначає, що серійний моніторинг рівня калію у дослідженні не проводився, тому можливо, що епізоди гіперкаліє-

мії не були виявлені, а особи з анамнезом захворювань, які можуть бути пов'язані з гіперкаліємією, не вивчалися.

Вона також зазначає, що, оскільки замітник солі використовувалася родинами, було б корисно мати дані про членів родини без факторів ризику, але такі дані не були отримані. «В цілому дослідження SSaSS надає деякі цікаві підказки, але більш значну ефективність складно передбачити, враховуючи обмеженість узагальненість», — підсумовує вона.

Кластерно-рандомізоване випробування

SSaSS є відкритим кластерно-рандомізованим дослідженням, в якому взяли участь 20 995 осіб із 600 населених пунктів у сільській місцевості Китаю, які мали в анамнезі інсульт або вік ≥ 60 років і неконтрольовану гіпертензію. Пацієнти з тяжкими захворюваннями нирок в анамнезі та ті, хто приймав добавки калію або калійзберігаючі діуретики, були виключені. Хворі були випадковим чином розподілені у співвідношенні 1 : 1 до групи втручання, учасники якої використовували замітник солі (приблизно 75 % хлориду натрію та 25 % хлориду калію), або до контрольної групи, учасники якої продовжували вживати звичайну сіль (100% хлорид натрію).

Результати показали, що після спостереження в середньому протягом 4,74 року систолічний АТ знизився на 3,3 мм рт.ст. у групі заміників солі. Частота інсульту як первинної кінцевої точки становила 29,14 події на 1000 людино-років у групі заміників солі проти 33,65 події на 1000 людино-років у групі споживання звичайної солі (коефіцієнт частоти 0,86; 95% ДІ 0,77–0,96; $p = 0,006$). Частота серйозних серцево-судинних подій становила 49,09 на 1000 людино-років у групі заміників солі проти 56,29 на 1000 людино-років у тих, хто вживав звичайну сіль (коефіцієнт частоти 0,87; 95% ДІ 0,80–0,94; $p < 0,001$). Рівень смертності становив 39,28 події на 1000 людино-років у групі заміників солі проти 44,61 події на 1000 людино-років у групі споживання звичайної солі (коефіцієнт швидкості 0,88; 95% ДІ 0,82–0,95; $p < 0,001$). Частота серйозних побічних ефектів, пов'язаних з гіперкаліємією, не була значно вищою при застосуванні замітника солі, ніж при вживанні звичайної солі: 3,35 проти 3,30 події на 1000 людино-років (коефіцієнт частоти 1,04; 95% ДІ 0,80–1,37; $p = 0,76$).

Б. Ніл повідомив, що 7–8 % осіб контрольної групи почали використовувати замітники солі протягом періоду дослідження, тому ці результати, ймовірно, недооцінили справжній ефект переходу на продукт, що замінює сіль. Зазначивши, що щорічно в Китаї відбувається близько 10 мільйонів серцево-судинних подій, він заявив: результати дослідження показують, що використання замітника солі може запобігти приблизно 10 % цих подій. Він зауважив, що замітник солі має невисоку вартість і його легко виготовляти: «Замітники солі коштують приблизно на 50 % дорожче,

ніж звичайна сіль, але це означає лише долар або два на людину щороку». Б. Ніл вважає, що результати також стосуються країн із високим рівнем доходу, але вони повинні бути реалізовані урядами та виробниками харчових продуктів, оскільки більша кількість солі в цих країнах надходить із оброблених харчових продуктів. «Це дослідження надає вагомі докази для харчової промисловості, — підсумував він. — Ми хотіли б, щоб виробники харчових продуктів перейшли на використання заміників солі та щоб продукти, які замінюють сіль, були широкодоступними на полицях супермаркетів. Ми також закликаємо уряди вживати заходів щодо сприяння використанню заміників солі. Це може здійснюватися шляхом оподаткування на звичайну сіль або субсидії на використання заміників солі».

*Конгрес Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 р.
Презентовано 29 серпня 2021 р.*

Нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів знижує ризик серцево-судинних наслідків у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з легкою та помірною хронічною хворобою нирок

Раніше дослідження FIDELIO-DKD продемонструвало, що нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (МРА) фінеренон справляв значний позитивний вплив на ниркові та серцево-судинні кінцеві точки порівняно з плацебо в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД-2). FIGARO-DKD є супутнім дослідженням до попереднього випробування FIDELIO-DKD, яке вивчало вплив фінеренону на серцево-судинну систему та ниркові серцево-судинні кінцеві точки в пацієнтів з легким та помірним перебігом захворювання нирок і ЦД-2.

У дослідження FIGARO-DKD було включено 7437 пацієнтів із 48 країн. Пацієнти мали ЦД-2 та захворювання нирок легкого та середнього ступеня тяжкості, визначені як співвідношення альбуміну/креатиніну сечі (АКС) ≥ 30 — < 300 мг/г, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) ≥ 25 — ≤ 90 мл/хв/1,73 м², або АКС ≥ 300 — ≤ 5000 мг/г, рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м². Пацієнти отримували оптимізовану блокаду РАС і повинні були мати рівні калію в сироватці крові $\leq 4,8$ ммоль/л під час початкового обстеження та скринінгових візитів. Пацієнти з симптомною хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду були виключені з дослідження. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 для перорального застосування фінеренону (10 або 20 мг) або плацебо один раз на день. Середній вік становив 64,1 року, чоловіків було 69,4 %. Основною комбінованою кін-

цевою точкою був час до смерті від серцево-судинної хвороби, нефатального інфаркту міокарда (ІМ), нефатального інсульту або госпіталізації внаслідок ХСН. Ключовим вторинним результатом стала комбінація ниркової недостатності, стійке зниження рШКФ на $\geq 40\%$ від початкової або ниркової смерті. Інші вторинні кінцеві точки включали комбіновану ниркову недостатність, стійке зниження рШКФ на $\geq 57\%$ від початкової або ниркової смерті та термінальну стадію ХХН. Тривалість спостереження становила в середньому 3,4 року.

Основні результати

Застосування фінеренону достовірно знизило первинну комбіновану кінцеву точку часу до смерті від серцево-судинної хвороби, нефатального ІМ, нефатального інсульту або госпіталізації через ХСН на 13 % порівняно з плацебо (коефіцієнт ризику 0,87, 95% ДІ 0,76–0,98, $p = 0,026$). Цей ефект був зумовлений насамперед скороченням госпіталізації через ХСН на 29 %. Ключовий вторинний комплексний результат ниркової недостатності, стійке зниження рШКФ на $\geq 40\%$ від початкового рівня або ниркової смерті при лікуванні фінереноном зменшилося недостовірно порівняно з плацебо (коефіцієнт ризику 0,87, 95% ДІ 0,76–1,01, $p = 0,069$). Інший вторинний комбінований результат щодо ниркової недостатності, стійке зниження рШКФ на $\geq 57\%$ від початкової або ниркової смерті за допомогою фінеренону, достовірно зменшився на 23 % порівняно з плацебо (коефіцієнт ризику 0,77, 95% ДІ 0,60–0,99, $p = 0,041$). Розвиток кінцевої стадії ХХН також значно зменшився при застосуванні фінеренону порівняно з групою плацебо (коефіцієнт ризику 0,64, 95% ДІ 0,41–0,999, $p = 0,046$).

Різниця в загальній частоті побічних ефектів між групами лікування не відзначалась. Гіперкаліємія найчастіше спостерігалась у групі фінеренону порівняно з групою плацебо (10,8 проти 5,3 %), але припинення застосування досліджуваного препарату було низьким (1,2 % у групі фінеренону проти 0,4 % у групі плацебо).

Висновок

Нестероїдний МРА фінеренон значно знизив ризик серцево-судинних наслідків у пацієнтів з легким та помірним перебігом захворювання нирок та ЦД-2, які отримували оптимізовану блокаду РАС.

*Презентовано на конгресі ESC 2021,
28 серпня: професор
Бертрам Пітт (Bertram Pitt),
Енн Арбор, Мічиган, США*

Результати дослідження QUARTET

Дослідження QUARTET (Quadruple Ultra-low-dose tReaTment for hypErTension — четвертна ультранизька доза в лікуванні гіпертензії) показало,

що стратегія квартального дозування чотирьох антигіпертензивних препаратів в одному поліпілі (квадрипіл) перевершує монотерапію ірбесартаном у повній дозі для поліпшення контролю артеріального тиску (АТ) серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) без застосування ліків або лише з одним лікарським засобом на початковому етапі.

Актуальність

Метою випробування було оцінити ефективність і безпеку поліпілу (квадрипіл), що містить одну четверту дози чотирьох антигіпертензивних препаратів, порівняно з монотерапією в пацієнтів з АГ.

Дизайн дослідження

Пацієнти, які відповідали критеріям включення, були рандомізовані в подвійному сліпому режимі 1 : 1 до прийому або квадрипілу ($n = 300$), або ірбесартану 150 мг ($n = 291$). Квадрипіл містив 2,5 мг бісопрололу, 37,5 мг ірбесартану, 1,25 мг амлодипіну та 0,625 мг індапаміду.

Всього були скринтовані 743 пацієнти. Загальна кількість включених осіб становила 591. Тривалість спостереження — 52 тижні. Середній вік пацієнтів — 59 років. Жінок було 40 %. Критерії включення: вік ≥ 18 років, діагностована АГ; не лікована АГ ≥ 4 тижні з клінічним систолічним артеріальним тиском (САТ) $\geq 140/90$ мм рт.ст. або середній денний АТ $\geq 135/85$ мм рт.ст. (критерії А); хворі на АГ на монотерапії з рівнем клінічного САТ $\geq 130/85$ мм рт.ст. або середнім денним АТ $\geq 125/80$ мм рт.ст. (критерії В). Критерії виключення: протипоказання до застосування лікарських засобів, вторинні причини АГ, супутні захворювання, грудне вигодовування, жінки, які не отримували контрацепцію.

Інші характеристики: біла раса — 82 %, відсутність лікування АТ на початку — 54 %, середній офісний АТ — 153/89 мм рт.ст.

Основні результати

Первинна кінцева точка: офісний рівень АТ без присутності медичного персоналу при чотирьохкомпонентній терапії проти монотерапії на 12-му тижні становив 121/71 проти 127/79 мм рт.ст., середня різниця САТ становила $-6,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Вторинна кінцева точка застосування квадрипілу проти монотерапії: середня різниця в діастолічному АТ (ДАТ) на 12-му тижні становила $-5,8$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Контроль АТ $< 140/90$ мм рт.ст. на 12-му тижні: 76 проти 58 % ($p < 0,0001$). Середня різниця САТ/ДАТ на 52-му тижні: $-7,8/-6$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Частота запаморочення на 12-му тижні лікування: 31 проти 25,4 % ($p = 0,08$). Креатинін сироватки крові на 12-му тижні: 0,9 проти 0,85 мг/дл ($p = 0,006$).

Обговорення результатів

Результати даного випробування вказують на те, що стратегія четвертої дози чотирьох антигіпертензивних препаратів в одній таблетці (квадрипіл) перевершує монотерапію ірбесартаном у повній дозі для поліпшення контролю АТ серед пацієнтів з діагнозом АГ, які або не приймали ліків, або отримували лікування лише одним препаратом на початковому етапі. Через COVID-19 не вдалося досягти загальної мети щодо включення запланованої кількості пацієнтів. Побічні ефекти були більш-менш подібними, з невеликим (але, ймовірно, клінічно незначущим) збільшенням рівня креатиніну та калію в сироватці крові при прийомі квадрипілу. Випробування не було розраховане на клінічні кінцеві точки. Воно доповнює базу даних літератури про застосування поліпілу для лікування хронічних

серцево-судинних захворювань. Це може бути особливо корисним для пацієнтів літнього віку, в яких поліфармація та недолікування АГ зазвичай є дуже поширеними.

Посилання: Chow C.K., Atkins E.R., Hillis G.S. et al.; on behalf of the QUARTET Investigators. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomized, double-blind, active-controlled trial. Lancet. 2021 Aug 29 [Epub перед друком].

Презентовано доктором Кларою Чоу (Clara Chow) на віртуальному конгресі Європейського товариства кардіологів 27 серпня 2021 року.

Підготував Ю. Сіренко ■

Резолюція XXII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21–24 вересня 2021 р.)

XXII Національний конгрес кардіологів України був присвячений новітнім досягненням теоретичної та практичної кардіології та індивідуалізованому підходу до лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, розвитку технологій у кардіології. Особливу увагу було приділено веденню пацієнтів в умовах пандемії COVID-19.

Конгрес проходив в onsite (1500 зареєстрованих учасників) і онлайн (30 000 інтернет-підключень за період роботи) форматі.

Під час відкриття були оголошені вітання від Президента України, Кабінету Міністрів України, Верховної Ради, Національної академії наук України, Національної академії медичних наук України.

Під час роботи конгресу відбулись 13 пленарних, 16 секційних засідань, 23 круглі столи, 26 науково-практичних симпозіумів, 34 майстер-класи (клінічні семінари). Заслухані 254 доповіді, з яких 14 зроблені молодими вченими, та обговорені 9 стендових повідомлень. Провідними вітчизняними вченими прочитано 14 лекцій.

У рамках конгресу проведені: об'єднана сесія Європейського кардіологічного товариства (ESC) та Всеукраїнської асоціації кардіологів України (BAKY), об'єднане засідання Європейського кардіологічного журналу («European Heart Journal») та «Українського кардіологічного журналу», об'єднана сесія Міжнародного товариства кардіоонкології (ICOS) та BAKY, спільне засідання Всеукраїнської асоціації інтервенційних кардіологів України та Асоціації кардіохірургів України. У роботі конгресу взяли участь фахівці з Великої Британії, Ізраїлю, Іспанії, Італії, Канади, Німеччини, Польщі, Сербії, США.

Програма конгресу, висвітлюючи найбільш актуальні наукові питання і проблеми кардіологічної служби, охоплювала основні досягнення, висновки та результати новітніх міжнародних та вітчизняних досліджень. Особливу увагу приділено питанням ураження серцево-судинної системи в умовах пандемії COVID-19. Для лікарів за спеціальністю «загальна практика — сімейна медицина» організовані школи практикуючого лікаря. Традиційно розглядалися питання клінічної фармакології і ра-

ціональної фармакотерапії, невідкладних станів та застосування діагностичних біомаркерів при серцево-судинних захворюваннях.

На генеральній асамблеї заслуханий звіт президента BAKY, академіка НАМН України, професора В.М. Коваленка про роботу асоціації. Затверджені нові нормативні документи: стандарти діагностики та лікування «Серцево-судинні захворювання», міжнародна четверта редакція визначення інфаркту міокарда, рекомендації BAKY з діагностики та лікування міокардитів, рекомендації з лікування фібриляції передсердь, рекомендації з лікування суправентрикулярних тахікардій, зміни до чинної класифікації серцевої недостатності. Відбулися затвердження робочої групи з фундаментальної кардіології, вибори голови ради молодих вчених BAKY.

Серед досягнень вітчизняної кардіології конгресом відзначені:

— Участь в ініціативі Європейського товариства кардіологів «Атлас кардіології».

— Співпраця в міжнародних реєстрах із серцевої недостатності (G-CHF, HF III Registry), реєстрі хворих високого серцево-судинного ризику (DA Vinci), із сімейної (ScreenPro FH та EAS-FHSC) та гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії — Homozygous FH International Clinical Collaborators (HICC). Вперше аналіз Глобального світового реєстру із сімейної гіперхолестеринемії, до якого увійшла Україна, надрукований у журналі «Lancet» 07.09.2021 р.

— Робота регіональних реперфузійних мереж, у межах яких проводиться реперфузійна терапія з використанням первинних перкутанних втручань та фібринолітичної терапії.

— Продовження функціонування реєстру перкутанних коронарних втручань, який висвітлює найближчі та віддалені результати стентувань у пацієнтів із STEMI, NSTEMI та стабільною ішемічною хворобою серця.

— Проведення генетичного типування в міжнародних лабораторіях всіх хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

— Продовження роботи центрів із діагностики та лікування сімейних (гомозиготних та гетерозиготних) дисліпідемій у регіонах України.



*Президент НАМНУ
акад. Цимбалюк В.І.*



*Радущий М.Б., голова Комітету
Верховної Ради України з питань
здоров'я нації, медичної допомо-
ги та медичного страхування*



*Президент Асоціації
кардіологів України
акад. Коваленко В.М.*



*Член-кор.
Пархоменко О.М.*



*Член-кор.
Корнацький В.М.*



*Акад.
Лазоришинець В.В.*



*Акад.
Руденко А.В.*



*Проф.
Сіренко Ю.М.*



*Проф.
Воронков Л.С.*



*Проф.
Лутай М.І.*



*Проф.
Несукай О.Г.*



*Проф.
Коваль О.А.*



*Проф.
Мітченко О.І.*



*Проф.
Коваль С.М.*



*Д.м.н.
Рябенко Д.В.*



*Проф.
Батушкін В.В.*



*Проф.
Кожухов С.М.*



*Проф.
Копиця М.П.*



*Проф.
Кулик Л.В.*



*Проф.
Міщенко Л.А.*



*Проф.
Радченко Г.Д.*



*Проф.
Романова О.М.*



*Проф.
Таласова Т.В.*



*Проф.
Целуйко В.Й.*



*Проф.
Ягенський А.В.*



*Проф.
Чабан О.С.*



*Член-кор.
Маньковський Б.М.*



*Круглий стіл. Проф. Коваль С.М.,
проф. Долженко М.М.*



*Круглий стіл. Член-кор. Амосова К.М.,
проф. Лутай М.І.*



Круглий стіл. Проф. Яковлева Л.М., Пархоменко О.М., Сіренко Ю.М.



Круглий стіл. Проф. Сичов О.С., Ханюков О.О., Романова О.М., Таласва Т.В.



European Heart Journal



Prof. Filippo Crea
Editor-in-Chief of the European Heart Journal

OXFORD
UNIVERSITY PRESS



Спільна сесія «Українського кардіологічного журналу» та «Європейського журналу серця»



— Створення та затвердження консенсусів експертів ВАКУ з ведення пацієнтів із серцевою недостатністю та супутнім цукровим діабетом, а також із серцевою недостатністю і коморбідними станами.

— Продовження роботи освітніх ліпідних шкіл, шкіл із серцевої недостатності, проведення майстер-класів із порушень серцевого ритму, тромбозів та емболій для кардіологів та сімейних лікарів у регіонах України.

— Забезпечення співпраці з кардіохірургами, неврологами, анестезіологами-реаніматологами, судинними хірургами, ендокринологами, нефрологами, гінекологами, сімейними лікарями та андрологами щодо пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

— Сумісно з Асоціацією серцево-судинних хірургів продовжено впровадження алгоритму діагностики та післяопераційного ведення хворих із множинним коронарним атеросклерозом і цукровим діабетом 2-го типу, довгострокове вивчення особливостей прогресування коронарного атеросклерозу та перебігу ішемічної хвороби серця у хворих із гіпотиреозом після проведення аортокоронарного шунтування.

— Участь у засіданнях правління Європейського товариства кардіологів (ESC), Міжнародного (IAS) та Європейського (EAS) товариств з атеросклерозу, Європейської асоціації ритму серця (EHRA), Асоціацій з невідкладної кардіології (ACCA), інтервенційної кардіології, серцевої недостатності (HFA), робочої групи ESC із кардіоваскулярної фармакотерапії (WG CVP).

— Створення алгоритмів діагностики та лікування невідкладних серцево-судинних станів та їх видання у вигляді окремих покет-книжок.

— Видання аналізу клінічних випадків та сценаріїв у невідкладній кардіології на основі сучасних національних і міжнародних рекомендацій.

— Здійснення виїздів до Луганської та Донецької областей (Маріуполь, Краматорськ, Сєвєродонецьк) для огляду хворих, програмування кардіостимуляторів та проведення конференцій із лікарями.

— Створення науково-інформаційної платформи «Cardio Hub» та сайту cardiocongress.org.ua.

— Функціонування інтернет-сайту Української асоціації фахівців із серцевої недостатності для лікарів та пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, Асоціації аритмологів України.

— Продовження видання фахових журналів: «Український кардіологічний журнал», «Артеріальна гіпертензія», «Аритмологія», «Серцева недостатність. Клінічна практика», «Medicine Review».

Водночас залишається ряд невирішених питань:

— Відсутній державний статистичний реєстр хворих на гострий коронарний синдром із підйомом сегмента ST та без нього, порушення ритму

серця, легенеvu артеріальну гіпертензію, гостру та хронічну серцеву недостатність, венозний тромбоемболізм.

— Не узгоджені правові стосунки лікаря і пацієнта на державному рівні.

— Недостатня пропаганда здорового способу життя та значення чинників ризику серцево-судинних захворювань у засобах масової інформації.

— Відсутня належна підтримка проведення популяційних досліджень, спрямованих на виявлення медико-соціальних чинників ризику серцево-судинних захворювань серед населення України.

— Недостатньо проводиться оцінка серцево-судинного ризику та корекція чинників ризику у хворих на артеріальну гіпертензію.

— Обмежена кількість імплантацій кардіовертерів-дефібриляторів та пристроїв для ресинхронізувальної терапії.

— Відсутня реімбурсація лікування хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, попри внесення її в перелік орфанних захворювань.

— Недостатня об'єктивізація причин смерті, що призводить до необґрунтованого завищення даного показника в структурі смертності від хвороб системи кровообігу і спотворення статистичної звітності, що суттєво вирізняє Україну.

Під час обговорення виступів та дискусій на конгресі були визначені такі **перспективні напрями наукових досліджень і заходи в практичній кардіології**:

— Впровадження Державної програми профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2022–2025 роки.

— Подальший перегляд стандартів профілактики, діагностики та лікування серцево-судинних захворювань згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів.

— Впровадження категорій складності серцево-судинних хвороб відповідно до рівнів надання медичної допомоги.

— Підтримка та стимулювання впровадження цифрових технологій у кардіології.

— Формування позитивної мотивації в населення щодо необхідності профілактики артеріальної гіпертензії і корекції основних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, поширення санітарно-просвітницьких матеріалів, що пропагують здоровий спосіб життя з використанням можливостей радіо, телебачення, преси. Створення методичного забезпечення для організації профілактики серцево-судинних захворювань на державному рівні.

— Співпраця із сімейними лікарями, неврологами, ендокринологами та нефрологами щодо пацієнтів із високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень для ефективного лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень.

— Продовження співпраці з провідними фахівцями військової медицини та міністерством у спра-

вах ветеранів із метою зниження захворюваності і смертності.

— Подальше проведення майстер-класів з аритмології, венозного тромбоемболізму, із серцевої недостатності, ліпідних шкід у різних регіонах України з акцентом на освіту лікарів первинної ланки.

— Активне впровадження інвазивних та апаратних методів діагностики та лікування порушень ритму і провідності серця, хронічної серцевої недостатності (радіочастотна абляція, багатоканальна кардіостимуляція та імплантація кардіовертерів-дефібриляторів). Продовження роботи з виявлення пацієнтів, які потребують імплантації кардіостимуляторів, кардіовертерів-дефібриляторів, пристроїв для ресинхронізуючої терапії з метою повного забезпечення вторинної профілактики раптової серцевої смерті.

— Створення нових національних рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань, кардіостимуляції та ресинхронізаційної терапії, діагностики та лікування серцевої недостатності.

— Створення спільних з Асоціацією анестезіологів та серцево-судинних хірургів України стандартів діагностики та надання допомоги при невідкладних станах.

— Створення разом з асоціаціями неврологів, анестезіологів України національних рекомендацій із лікування гіпертензивних станів.

— Участь у розробці національних стандартів і протоколів щодо діагностики та лікування гострого та хронічних коронарних синдромів.

— Продовження досліджень органопротекторних властивостей біологічно активних сполук рослинного походження (біофлавоноїду кверцетину у внутрішньовенній і таблетованих формах) в умовах пандемії COVID-19 та впровадження їх результатів у клінічну практику.

— Розширення генетичного типування хворих із сімейною гіперхолестеринемією.

— Продовження досліджень із визначення ранніх маркерів атеросклеротичного ураження судин, ролі певних клітинних субпопуляцій у патогенетичних механізмах розвитку гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця, аритмій серця, артеріальної гіпертензії, пошуку нових інформативних молекулярно-генетичних маркерів серцево-судинної патології.

— Продовження формування бази даних, що залучаються до міжнародного ScreenPro FH та європейського EAS-FHSC реєстрів хворих із сімейною

гіперхолестеринемією, та залучення регіональних центрів до формування Національного реєстру.

— Впровадження інноваційних ліпідознижувачих лікарських засобів із парентеральним шляхом введення, включно з модуляцією інтерференції РНК.

— Розробка і впровадження методів регенеративної медицини в лікування хворих з кардіоміопатіями.

— Вивчення особливостей патогенезу та клінічного перебігу уражень серцево-судинної системи у хворих (в тому числі медичних працівників), які перенесли COVID-19-інфекцію, та розробка принципів діагностики, лікування та прогнозування розвитку ускладнень.

— Продовження і розширення реєстру інтервенційних коронарних втручань з метою ефективного аналізу результатів роботи.

— Продовження участі ВАКУ в ініціативі Європейського кардіологічного товариства «Атлас кардіології».

— Продовження участі ВАКУ у Європейській ініціативі «Дефібрилятор для життя».

— Видання спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів посібників та настанов, які забезпечують етапність та спадкоємність кардіологічної та кардіохірургічної допомоги хворим.

— Продовження імплементації наукових і практичних розробок щодо вдосконалення диференціальної діагностики міокардиту та інших некоронарних захворювань, зокрема кардіоміопатій, рідкісних та орфанних захворювань серця та запровадження нових технологій фармакотерапевтичної інтервенції.

— Підтримка ініціативи щодо створення експертних центрів із діагностики та лікування легеневої гіпертензії, у тому числі хірургічних центрів для лікування хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії; створення єдиного реєстру пацієнтів із легеневою гіпертензією, які потребують специфічної її терапії.

— Забезпечення кваліфікованої системи відбору пацієнтів для трансплантації серця і легень та створення рекомендацій щодо їх спостереження.

— Введення пацієнторієнтованого підходу до лікування із впровадженням матеріалів на електронних носіях в єдиній інформаційній медичній системі.

Матеріал наданий організаторами конгресу ■

У Києві з успіхом пройшла ювілейна 30-та Міжнародна виставка Public Health 2021

Із 6 по 8 жовтня в Міжнародному виставковому центрі в Києві відбулася ювілейна Міжнародна медична виставка Public Health 2021. Цьогоріч виставка продемонструвала ринку ефективність прямих комунікацій для налагодження та зміцнення контактів між представниками усіх сегментів галузі охорони здоров'я. Це не просто майданчик для презентації нових продуктів та технологій, а дієвий інструмент для пошуку партнерів та укладання вигідних угод, це сприятливе середовище для проведення переговорів, що веде до нового рівня ділового та професійного розвитку.

Свою продукцію представили 268 учасників, серед яких відомі світові виробники й постачальники діагностичного, лікувального, реабілітаційного та іншого медичного обладнання, матеріалів та технологій. Гідне місце серед світових лідерів зайняли вітчизняні підприємства, продемонструвавши інноваційність та конкурентоспроможність продукції. Незважаючи на ситуацію у світі, до виставки змогли доєднатися прямі виробники з Чехії, Індії, Німеччини, Польщі, Румунії. Генеральний партнер виставки — Protech Solution.

Цього року традиційну експозицію медичної виставки Public Health було доповнено спеціалізованою виставкою LabExpo, у якій взяли участь понад 40 провідних виробників та постачальників лабораторного обладнання та витратних матеріалів. Одночасне представлення ключових складових лікувальних закладів надало можливість керівникам закладів охорони здоров'я ознайомитися з пропозиціями комплексного оснащення лікарні сучасним високоточним обладнанням.

Візитною картою медичної виставки Public Health є потужна ділова програма Public Health Congress&Events. Протягом трьох днів відбулися 84 науково-практичні заходи для медичних фахівців різних спеціалізацій. Заходи були організовані в партнерстві з Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України, Українською військово-медичною академією, Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця, Тернопільським національним медичним університетом ім. І.Я. Горбачевського, Київським медичним університетом, Українським центром трансплант-координації МОЗ та профільними професійними асоціаціями й організаціями.



Родзинкою виставки стала відзнака Public Health Awards, яку започаткували Premier Expo разом із ГО «Медичні лідери». Головною ідеєю відзнаки став вибір кращого медичного закладу країни в номінаціях шляхом оцінювання об'єктивних показників їх діяльності. Такий підхід створив прецедент застосування порівняльного бенчмаркінгу в державній системі охорони здоров'я, популяризації успішних практик та мотивації до розвитку закладів галузі. Заявки подали 212 медичних закладів, переможці отримали заслужену оцінку та визнання з боку медичної спільноти. Офіційну підтримку Public Health Awards надала Національна служба здоров'я України.

Переможцями в номінаціях стали:

- «Кращий заклад первинної медичної допомоги» — КП «КНП Вознесенський міський центр первинної медико-санітарної допомоги»;
- «Кращий заклад спеціалізованої медичної допомоги» — КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»;
- «Краща приватна медична практика» — «Медична практика для родини «ФОП Татарникова О.Ю.».

Дотримуючись міжнародних стандартів проведення виставок в умовах COVID-19, організатор уперше в Україні провів безкоштовне експрес-тестування всіх учасників і відвідувачів Public Health для їх безпечного перебування та роботи на виставці.

Дані Міжнародної медичної виставки Public Health 2021

Організатор: «Прем'єр Експо», Hyve Group.

Місце проведення: Київ, Міжнародний виставковий центр, Броварський пр-т, 15.

— 268 експонентів;

— 6 країн-учасниць: Україна, Індія, Німеччина, Польща, Чехія, Румунія;

— 10 000 кв.м;

— 7409 відвідувачів, медичних спеціалістів;

— 84 заходи Public Health Congress&Events;

— 27 партнерів — співорганізаторів заходів;

— 4840 відвідувачів заходів.

До зустрічі 5–7 жовтня на Public Health 2022! ■

Оцінка контролю артеріального тиску в дорослих осіб, які взяли участь у програмі самостійного контролю артеріального тиску за допомогою мобільних технологій

Reference: Gazit T., Gutman M., Beatty A.L. Assessment of Hypertension Control Among Adults Participating in a Mobile Technology Blood Pressure Self-management Program. JAMA Netw. Open. 2021. 4(10). e2127008. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.27008.

Питання до вивчення: як вплинула програма самостійного контролю артеріального тиску (АТ) за допомогою мобільних технологій на якість довгострокового контролю АТ?

Результати: у даному когортному дослідженні в США брали участь 28 189 дорослих із підвищеним АТ або з артеріальною гіпертензією (АГ), які брали участь у програмі самостійного контролю АТ за допомогою моніторингу АТ та підключеного додатка для смартфона з розробленим клініцистами цифровим наставництвом, більшість учасників досягли та підтримували більш низький рівень АТ протягом періоду спостереження, що тривав до 3 років.

Значення: отримані результати свідчать про те, що програми самостійного контролю АТ за допомогою мобільних технологій можуть бути корисними для реального моніторингу та контролю АТ.

Актуальність. Раніше було не доведено, чи допомагають програми самостійного контролю АТ за допомогою мобільних технологій у контролі АТ.

Об'єкт дослідження. Вивчити, чи пов'язана участь у програмі самостійного контролю АТ за допомогою моніторингу АТ і під'єданого додатка для смартфона з клінічним цифровим коучингом із контролем АТ протягом періоду спостереження тривалістю 3 роки.

Дизайн, методи та учасники. У дане когортне дослідження включали дорослих осіб у США з підвищеним рівнем АТ або з АГ у період із 1 січня 2015 року по 1 липня 2020 року. Програму самостійного контролю АГ надавали у складі комплексного плану здорового способу життя через роботодавця учасника (або його дружини).

Критерії. Прихильність до програми, що визначали за середньою кількістю сеансів застосування.

Основні результати та їх оцінка. Систолічний і діастолічний АТ, виміряний за допомогою моніторингу АТ, затвердженого Управлінням із контролю харчових продуктів і медикаментів США, розподіляли на такі категорії: нормальний (систолічний АТ < 120 мм рт.ст.), підвищений (систолічний АТ

120–129 мм рт.ст.), АГ 1-го ступеня (систолічний АТ 130–139 мм рт.ст.) та АГ 2-го ступеня (систолічний АТ ≥ 140 мм рт.ст.). Інші характеристики включали вік, стать, депресію, тривожність, цукровий діабет, високий рівень холестерину, куріння, регіон проживання, індекс депривації території, вагу і фізичну активність, рівень якої оцінювали за допомогою пристроїв, що носяться (кількість кроків на день).

Результати. У 28 189 учасників (медіана (IQR) віку 51 [43–58] рік, 9424 жінки (40,4 %), 13 902 чоловіки (59,6 %)), медіана (IQR) вихідного систолічного АТ становила 129,5 [120,5–139] мм рт.ст., а діастолічного АТ — 81,7 [75,7–88,4] мм рт.ст. Відбулося покращення систолічного рівня АТ за 1 рік принаймні на 1 категорію в 495 з 934 учасників (53,0 %) із підвищеним на початку рівнем АТ, у 673 із 966 (69,7 %) учасників із АГ 1-го ступеня та в 920 із 1075 (85,7 %) учасників із АГ 2-го ступеня. В учасників програми протягом 3 років відбулося зниження рівня систолічного АТ в середньому на (SEM) 7,2 (0,4), 12,2 (0,7) і 20,9 (1,7) мм рт.ст. порівняно з вихідним рівнем у тих, у кого на початку дослідження були АГ 1-го та 2-го ступеня відповідно. Вищий рівень взаємодії із додатком асоціювався з нижчим рівнем систолічного АТ згодом (група з високим рівнем взаємодії: 131,2 мм рт.ст.; 95% ДІ, 115,5–155,8 мм рт.ст.; група прихильності середнього рівня: 133,4 мм рт.ст.; 95% ДІ 116,3–159,5 мм рт.ст.; група низького рівня взаємодії: 135,5 мм рт.ст.; 95% ДІ, 117,3–164,8 мм рт.ст.; $P < 0,001$). Дані результати зберігалися також після внесення поправки за віком, статтю, рівнями депресії та тривожності, наявності цукрового діабету, високого рівня холестерину, куріння, рейтингу індексу депривації області та регіону США, що частково асоціювалося з більшою фізичною активністю. Дуже високий рівень АТ (систолічний АТ > 180 мм рт.ст.) виявили 11 637 разів у 3778 учасників. Вищий рівень взаємодії із додатком асоціювався з меншим ризиком виявлення дуже високого АТ; оцінена ймовірність виявлення дуже високого АТ була більшою в групі з низьким рівнем взаємодії (1,42 %; 95% ДІ, 1,26–1,59 %) порівняно з групою середнього ступеня взаємодії (0,79 %; 95% ДІ, 0,71–0,87 %; $P < 0,001$) та з групою з високим рівнем взаємодії (0,53 %; 95% ДІ, 0,45–0,60 %; $P < 0,001$ для порівняння з обома групами).

Висновки та актуальність. Результати даного дослідження свідчать про те, що програми самостійного контролю гіпертензії за допомогою мобільних додатків допоможуть підтримувати довготривалий контроль АТ і дуже високу частоту виявлення АГ. Такі програми можуть покращити моніторинг і контроль АТ у дійсній практиці.

**USPSTF виключає з рекомендацій
прийом аспірину для осіб старше 60 років
як первинну профілактику
серцево-судинних захворювань**

Reference: USPSTF Draft Recommendation Statement.
Published online October 12, 2021. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-recommendation/aspirin-use-to-prevent-cardiovascular-disease-preventive-medication>.

Був опублікований новий проєкт рекомендацій робочої групі з профілактики захворювань у США (USPSTF — United States Preventive Services Task Force) щодо використання аспірину для первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), і ймовірно, що в документі буде обмежено популяції хворих, в яких його призначення варто розглядати.

«USPSTF висловила помірну впевненість стосовно того, що чиста користь від використання аспірину як первинної профілактики ССЗ у дорослих у віці від 40 до 59 років, які мають 10% або вище 10-річний ризик ССЗ, незначна», — зазначили автори у тексті рекомендації. Вони дійшли висновку, що для даних пацієнтів рішення про застосування аспірину «має бути індивідуальним».

«Найбільша користь, найімовірніше, буде у пацієнтів, які не схильні до підвищеного ризику кровотечі і готові щодня приймати низькі дози аспірину», — написали вони.

Однак для літніх осіб «USPSTF із помірною впевненістю дійшла висновку, що початок застосування аспірину для первинної профілактики ССЗ у пацієнтів віком 60 років і старше не дає чистої користі», — підсумувала робоча група.

Нові рекомендації були опубліковані в онлайн-виданні і будуть доступні для громадського обговорення до 8 листопада. Вони також зазначили, що після завершення обговорень нова редакція замінить версію рекомендацій USPSTF 2016 року стосовно використання аспірину для запобігання ССЗ та колоректальному раку (КРР).

У даному документі робоча група рекомендувала розпочати застосування низьких доз аспірину для первинної профілактики як ССЗ, так і КРР у пацієнтів віком 50–59 років, які мали 10% або вище 10-річний ризик ССЗ, але при цьому у яких не був високий ризик кровотечі, очікувана тривалість життя становила щонайменше 10 років і які були готові щодня приймати низькі дози аспірину протягом щонайменше 10 років, при цьому рішення про початок прийому аспірину має бути індивідуальним.

На момент написання рекомендацій було виявлено, що для пацієнтів старшого та молодшого віку доказів виявилось «недостатньо для оцінки балансу користі та шкоди від початку застосування аспіри-

ну з метою первинної профілактики ССЗ та КРР у пацієнтів молодше 50 років або в пацієнтів віком 70 років або старше».

У новому проєкті документа «USPSTF змінила ці вікові діапазони та класи своїх рекомендацій стосовно призначення аспірину». Окрім рекомендацій стосовно профілактики ССЗ, вона також змінила попередні рекомендації щодо призначення аспірину з метою профілактики КРР з огляду на дані, отримані в результаті великих досліджень первинної профілактики ССЗ.

На основі нового аналізу доказів популяційних досліджень первинної профілактики ССЗ, даних довгострокового подальшого дослідження жіночого здоров'я (Women's Health Study — WHS) (за даними особистої переписки авторів із J.E. Buring від 23 листопада 2020 року) та результатів нових досліджень USPSTF дійшла висновку, що «існуючої бази стосовно того, що вживання низьких доз аспірину знижує захворюваність або смертність, недостатньо».

Оптимальна доза

Щодо вибору оптимальної дози аспірину як первинної профілактики ССЗ робоча група написала, що результати були подібними як при низькій дозі (≤ 100 мг/добу), так і при всіх інших дозах, які вивчалися в дослідженнях із профілактики ССЗ (від 50 до 500 мг/добу). «Прагматичним підходом було б призначення 81 мг/добу, що найбільш часто призначається в Сполучених Штатах», — повідомила робоча група.

USPSTF порадила використовувати об'єднані когортні рівняння АСС/АНА для оцінки серцево-судинного ризику, але вказала, що дані рівняння не ідеальні для прогнозування індивідуального ризику, а тому робоча група запропонувала використовувати дані шкали ризику як відповідну точку для обговорення з відповідними пацієнтами їх бажання приймати аспірин щоденно. Вони відзначають, що переваги від початку прийому аспірину є більшими для осіб із більш високим ризиком розвитку ССЗ (наприклад, для тих, у кого 10-річний ризик ССЗ $> 15\%$ або $> 20\%$).

«Рішення про початок прийому аспірину слід ґрунтувати на спільно прийнятому рішення клініцистом та пацієнтом щодо потенційної користі та шкоди. Пацієнти, які очікують на потенційну користь більше, ніж на потенційну шкоду, можуть розпочати прийом низьких доз аспірину. Пацієнти, які орієнтуються більше на потенційну шкоду або дискомфорт від щоденного профілактичного прийому ліків, і менше на потенційну користь, можуть відмовитись від прийому низьких доз аспірину», — повідомила робоча група.

У ній також зазначили, що ризик кровотечі помірно зростає з віком. «Для осіб, які почали приймати аспірин, чиста користь продовжує зростати з

часом за відсутності кровотечі. Однак чиста користь стає нижчою з віком через підвищення ризику кровотечі, а тому дані моделювання свідчать, що доцільно розглянути питання про припинення прийому аспірину приблизно у віці 75 років», — написано в повідомленні.

Систематичний огляд

Оновлений проект рекомендацій базується на новому систематичному огляді, проведеному на замовлення USPSTF стосовно ефективності аспірину для зниження ризику ССЗ (інфаркт міокарда та інсульт), серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин в осіб без ССЗ в анамнезі.

У систематичному огляді також досліджували вплив прийому аспірину на захворюваність і смертність від КРР у групах первинної профілактики ССЗ, а також шкоду від прийому аспірину, особливо пов'язану з кровотечею. На додаток до систематичного огляду фактичних даних USPSTF замовила дослідження з використанням мікросимуляційного моделювання для оцінки чистого балансу користі та шкоди від застосування аспірину з метою первинної профілактики ССЗ та КРР у пацієнтів, стратифікованих за віком, статтю та рівнем ризику ССЗ. Вхідні дані параметрів дослідження моделювання ґрунтувалися на результатах систематичного огляду, а основним результатом була чиста користь, що оцінювали як роки життя та роки життя з поправкою на якість.

USPSTF виявила 13 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), у яких повідомляли про переваги прийому аспірину як первинної профілактики ССЗ та смерті. Загальна кількість учасників становила 161 680, у більшості досліджень використовували низькі дози аспірину (100 мг/добу або менше) або прийом через день. У дані 13 досліджень первинної профілактики була включена збалансована кількість учасників чоловічої та жіночої статі, спостерігався широкий розподіл за віком із середнім віком від 53 років у дослідженні Physicians' Health Study до 74 років у дослідженні ASPREE.

Ці дані продемонстрували, що прийом аспірину з метою первинної профілактики ССЗ асоціювався зі зниженням ризику інфаркту міокарда та інсульту, але не серцево-судинної смертності або смертності від усіх причин. Коли в аналіз включили дослідження з використанням усіх доз аспірину порівняно з дослідженнями з використанням низьких доз аспірину, були отримані подібні результати.

USPSTF також розглянула результати 14 РКД у групах первинної профілактики ССЗ, у яких повідомляли про шкоду аспірину та кровотечі. Коли включили результати досліджень, які повідомляли про шкоду вживання низьких доз аспірину (≤ 100 мг/день), що є найбільш релевантним для сучасної практики, об'єднаний аналіз 10 досліджень

демонстрував, що вживання аспірину було пов'язане зі збільшенням на 58 % великих шлунково-кишкових кровотеч, а сукупний аналіз 11 досліджень продемонстрував збільшення ризику внутрішньочерепних крововиливів у групі аспірину на 31 % порівняно з групою контролю. Прийом низьких доз аспірину не асоціювався зі статистично достовірним підвищенням ризику летального геморагічного інсульту.

Дані свідчать про те, що підвищений ризик кровотечі, пов'язаний із прийомом аспірину, виникає відносно швидко після початку його прийому, і отримані дані не свідчать про те, що аспірин має різний відносний ризик кровотечі залежно від віку, статі, наявності цукрового діабету, рівня ризику ССЗ або раси чи етнічної приналежності. Автори повідомили, що, розглядаючи дані, орієнтуючись на вік пацієнтів, вони побачили, що збільшення відносного ризику кровотечі достовірно не відрізняється від збільшення абсолютного ризику, а отже, і величина шкоди, пов'язаної з кровотечею, підвищується з віком, особливо в дорослих віком 60 років і старше.

Мікросимуляційна модель оцінки величини чистої вигоди від застосування низьких доз аспірину включала результати систематичного огляду. Дані моделювання продемонстрували, що прийом аспірину як чоловіками, так і жінками віком 40–59 років із 10 % або більше 10-річним ризиком ССЗ, як правило, дає помірну чисту користь для тривалості життя, скорегованої як за якістю життя, так і за результатами розрахунку приблизної тривалості життя. Початок прийому аспірину в осіб віком 60–69 років призвів до скорегованого за якістю років життя, які коливаються від незначно негативних до незначно позитивних залежно від рівня ризику ССЗ, а отримані роки життя, як правило, негативні.

У осіб віком 70–79 років початок прийому аспірину призвів як до втрати тривалості життя, скорегованої за якістю життя, так і до розрахункової тривалості життя практично при всіх змодельованих рівнях ризику ССЗ (тобто до 20% 10-річного ризику ССЗ). Таким чином, USPSTF визначила, що використання аспірину має лише незначену чисту користь для осіб віком 40–59 років із 10% або вище 10-річним ризиком ССЗ, а початок прийому аспірину у віці 60 років і старше не має чистої користі.

Якщо розглядати чисту користь від постійного прийому аспірину до припинення прийому аспірину у віці 65, 70, 75, 80 або 85 років протягом усього життя, то дані моделювання свідчать про те, що, як правило, існує незначна додаткова чиста користь протягом усього життя від продовження прийому аспірину після 75–80 років.

Члени робочої групи визначили, що чиста користь від продовження прийому аспірину пацієнтом у віці 60 або 70 років не така ж, як і

чиста користь від початку прийому аспірину людиною віком 60 або 70 років. Частково це пояснюється тим, що ризик ССЗ сильно залежить від віку. USPSTF пояснила, що пацієнти, які відповідають критеріям для призначення аспірину в молодшому віці (тобто $\geq 10\%$ 10-річний ризик ССЗ у віці 40–50 років), зазвичай мають навіть більший ризик ССЗ у віці 60–70 років порівняно з пацієнтами, які вперше досягли 10% або вище 10-річного ризику ССЗ у віці 60 або 70 років, а тому для них користь від продовження прийому аспірину може бути навіть вище, ніж у пацієнтів із нижчим ризиком, які також розпочали прийом аспірину.

**Разова добова доза ривароксабану
може асоціюватися з вищим ризиком
кровотечі, ніж інші пероральні
антикоагулянти**

Reference: Rivaroxaban's single daily dose may lead to higher bleeding risk than other DOACs. Publish date: October 11, 2021. <https://www.mdedge.com/internalmedicine/article/247271/hematology/rivaroxabans-single-daily-dose-may-lead-higher-bleeding>

Дослідження, у якому порівнювали три типи прямих пероральних антикоагулянтів (ПОАК), продемонструвало, що ривароксабан асоціювався з набагато більшим ризиком загальної та великої шлунково-кишкової кровотечі, ніж апіксабан або дабігатран.

Провідні автори дослідження — Арнар Брагі Інґасон, MD, і Ейнар С. Бйорнссон, MD, PhD, зазначили в електронному листі, що результати, опубліковані у виданні «Annals of Internal Medicine», можуть допомогти при виборі ПОАК у групі пацієнтів високого ризику з наявними в анамнезі виразковою хворобою або перенесеною великою шлунково-кишковою кровотечею. ПОАК призначають при таких станах, як фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія та ішемічний інсульт, але вони також, як відомо, викликають шлунково-кишкові кровотечі. Попередні дослідження продемонстрували, що ривароксабан має вищий ризик шлунково-кишкової кровотечі, ніж інші ПОАК.

Дані дослідження, в яких використовувалися великі адміністративні бази даних, «мали притаманний для них ризик упередженості відбору даних через страховий статус, вік та супутні захворювання внаслідок їх походження зі страхових/адміністративних баз даних. Крім того, їм бракувало фенотипових деталей стосовно шлунково-кишкової кровотечі», — повідомили Бйорнссон та Інґасон, співробітники університетської лікарні Ландспіталі, Рейк'явік, Ісландія.

**Добова доза
може збільшити ризик**

Ривароксабан призначають у вигляді однократної добової дози на відміну від схеми прийому апіксабану та дабігатрану двічі на добу. «Ми припустили, що це може призвести до більшої дисперсії концентрації препарату в плазмі крові, що робить цих пацієнтів більш сприйнятливими до шлунково-кишкової кровотечі», — повідомили дослідники.

Використовуючи дані Ісландського реєстру лікарських засобів, національну базу даних про амбулаторні призначення, дослідники порівняли частоту шлунково-кишкових кровотеч серед пацієнтів, які почали прийом апіксабану, дабігатрану та ривароксабану з 2014 по 2019 рік. Загалом були включені 5868 пацієнтів, які приймали один із ПОАК. Серед даних учасників 3217 приймали ривароксабан, 2157 — апіксабан, 494 — дабігатран. Для порівняння шлунково-кишкової кровотечі дослідники використовували зворотне зважування ймовірності, оцінки виживання Каплана — Маєра та регресію Кокса. Порівняно з дабігатраном прийом ривароксабану асоціювався з підвищенням на 63–104 % загального ризику шлунково-кишкової кровотечі та на 39–95 % ризику тяжкої шлунково-кишкової кровотечі. Ривароксабан також мав на 40–42 % вищий загальний ризик шлунково-кишкової кровотечі та на 49–50 % вищий ризик тяжкої шлунково-кишкової кровотечі порівняно з апіксабаном.

Дослідників здивувала низька частота кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в групі дабігатрану порівняно з двома іншими препаратами. «Однак ці результати слід інтерпретувати в контексті того, що група дабігатрану була відносно невеликою», — повідомили Бйорнссон та Інґасон електронною поштою.

Загалом когорта дослідження була невеликою порівняно з попередніми реєстровими дослідженнями. Автори аналізу також не враховували соціально-економічний статус або фактори способу життя, такі як вживання алкоголю або куріння. «Однак, оскільки вартість усіх ПОАК в Ісландії подібна, упередженість відбору через соціально-економічний статус мало ймовірна», — написали дослідники у своїй роботі. «Зараз ми працюємо над порівнянням частоти тромбоемболій та загальних серйозних кровотеч між препаратами», — відзначили автори.

**Лікарі повинні враховувати
локалізацію кровотечі**

Хоча це і було ретроспективне дослідження, робота, виконана Інґасон та співавт., «імовірно настільки близька, наскільки це можливо, до рандомізованого дослідження», сказав Дон С.

Рокі, доктор медичних наук, професор медицини Медичного університету Південної Кароліни, Чарльстон, в інтерв'ю. «З точки зору клініциста, важливо враховувати, що ПОАК можуть відрізнятися за тим, де в шлунково-кишковому тракті відбувається кровотеча», — сказав Рокі. У дослідженні найбільші відмінності спостерігалися за частотою кровотечі у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, де ривароксабан випереджав апіксабан і дабігатран. Він припустив, що пацієнтам, які мають ризик кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, можливо буде доцільним розглянути призначення дабігатрану або апіксабану. «Обмеженням даного дослідження є те, що воно, найімовірніше, недостатньо потужне», — сказав Рокі. Також він додав, що не було показано, скільки смертей відбулося безпосередньо від шлунково-кишкової кровотечі або як ускладнення шлунково-кишкової кровотечі. У дослідженні також не виділяли відмінностей між серйозними кровотечами серед ПОАК, зокрема у верхніх або нижніх відділах шлунково-кишкового тракту.

Інші дослідження продемонстрували подібні результати

Інгасон і Бйорнссон повідомили, що їх робота доповнює попередні дослідження, а Ніна С. Абрахам, MD, MSc, яка провела дослідження, подібне до цього, погодилася з таким твердженням.

«За останні 4 роки в переважній більшості досліджень було продемонстровано, що ривароксабан, найімовірніше, викликає шлунково-кишкові кровотечі», — сказала в інтерв'ю Абрахам, професор медицини і консультант відділу гастроентерології та гепатології клініки Майо.

У 2017 році порівняльне дослідження, у співавторстві якого була і Абрахам, безпеки прийому ривароксабану, апіксабану та дабігатрану в набагато більшій когорті в США з 372 380 пацієнтів, продемонструвало, що ривароксабан мав найгірший профіль частоти шлунково-кишкової кровотечі. Апіксабан був на 66 % безпечнішим за ривароксабан і на 64 % — за дабігатран для запобігання шлунково-кишковим кровотечам. «Я вважаю, що наша група була першою, хто провів це дослідження і показав клінічно значимі відмінності шлунково-кишкової безпеки доступних прямих пероральних антикоагулянтів», — сказала вона. За словами Абрахам, інші дослідники опублікували подібні результати, а тому тема нового дослідження не потребує подальшого вивчення. «Настав час лікарям зробити кращий вибір, призначаючи прямий пероральний антикоагулянт своїм пацієнтам з фібриляцією передсердь, і це не ривароксабан», — сказала вона.

Тривалість сну та ризик гіперліпідемії: систематичний огляд та метааналіз проспективних досліджень

Reference: Zhang J., Zhang J., Wu H., Wang R. Sleep duration and risk of hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep Breath.* 2021, Oct 7. doi: 10.1007/s11325-021-02504-y. Epub ahead of print. PMID: 34618292.

Мета: сучасні дослідження показали, що зв'язок між тривалістю сну та ризиком гіперліпідемії залишався незрозумілим. Метою даного систематичного огляду ставив було оцінити відповідні проспективні дослідження та зробити певний висновок.

Методи: був здійснений пошук у трьох базах даних проспективних досліджень взаємозв'язку між тривалістю сну та ризиком гіперліпідемії від їх початку до жовтня 2020 року.

Результати. Автори визначили дванадцять досліджень за участю 114 439 учасників. Тривалість періоду спостереження щодо випадків гіперліпідемії коливалася від 200 днів до 10 років. Ані довга (BP 1,00, 95% ДІ 0,90–1,11, $P > 0,05$), ані коротка (BP 0,99, 95% ДІ 0,94–1,05, $P > 0,05$) тривалість сну не мали значимої асоціації з підвищенням ризику гіперліпідемії в дорослих. Однак більша тривалість сну була чітко пов'язана з низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (BP 0,19, 95% ДІ –0,03–0,40, $P < 0,05$) і високим вмістом тригліцеридів (BP –0,20, 95% ДІ –0,43–0,03, $P < 0,05$) у дітей та підлітків.

Висновок. Для більшої тривалості сну були виявлені сильні взаємозв'язки з більш низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності і більш високим рівнем тригліцеридів у дітей та підлітків. Механізми, що лежать в основі даної асоціації, заслуговують на вивчення в майбутніх дослідженнях.

FDA ставить нову мету щодо зниження споживання солі в повсякденному раціоні американців

Reference: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/sodium-reduction>.

13 жовтня 2021 р. Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) опублікувало постанову, у якій вони наполягають на зниженні споживання солі в середньому на 12 % у продуктах харчування, починаючи від упакованого м'яса і закінчуючи сиром, намагаючись таким чином знизити зростаючу епідемію проблем зі здоров'ям, яким можна запобігти.

У далекосяжних рекомендаціях FDA очікує добровільне швидке зниження до цільового вмісту натрію для виробників продуктів харчування, мережеских ресторанів й операторів громадського харчування, зосереджуючись переважно на оброблених продуктах харчування та їжі на винос. Агентство хоче скоротити споживання натрію в середньому до 3000 міліграмів на день порівняно з 3400 мг протягом наступних двох із половиною років. Але середнє споживання все одно буде вищим, ніж рекомендований ліміт дієтичних рекомендацій для американців у 2300 мг на день, для будь-кого старше 14 років.

Рішення, найімовірніше, вплине на промисловість упакованих продуктів харчування та основних гравців PepsiCo Inc. (PEP.O), Kraft Heinz Co. (KHC.O) і Campbell Soup (CPB.N). Мережі швидкого харчування, які люблять американці, наприклад McDonald'sCorp. (MCD.N), також будуть у першій черзі.

Експерти в галузі охорони здоров'я, однак, сказали, що регуляторам слід зайняти більш жорстку позицію. «Нові цільові рівні FDA є важливим кроком вперед, але зниження споживання натрію до 3000 мг на день недостатньо, — йдеться в заяві Американської кардіологічної асоціації. — Ми закликаємо FDA дотримуватися існуючих цільових рівнів і вжити заходів, аби ще більше знизити кількість солі в продуктах харчування та допомогти людям в Америці досягти належного споживання натрію».

Більше споживання солі пов'язують із підвищенням артеріального тиску, що є основною причиною серцевих нападів та інсультів. За даними агентства, понад 4 із 10 дорослих американців страждають від підвищення артеріального тиску, а зниження споживання натрію може запобігти сотням тисяч передчасних смертей і захворювань у найближчі роки. Діти та підлітки також частіше мають підвищений артеріальний тиск при більшому споживанні натрію. Дослідження показують, що на підвищення споживання натрію впливають звички харчування на ранньому етапі життя, які надалі можуть поширюватися на дорослі роки, хоча смакові звички також можна пристосувати до зниження вмісту натрію в продуктах. Американці споживають приблизно одну третину своїх харчових калорій і витрачають близько половини своїх доларів на їжу поза домом, тому важливо, аби ресторани були частиною даного процесу, як і решта харчової промисловості. Залучати до ініціативи ресторанні продукти необхідно для досягнення цілей зниження вмісту натрію та для того, аби люди адаптували свої смакові рецептори незалежно від того, чи їдять вони вдома чи поза домом.

У FDA заявили, що повільні зниження споживання натрію, яке вони планують здійснити протягом наступних кількох років, істотно зменшать кількість захворювань, пов'язаних із харчуванням,

і що планують випустити наступні оновлення цільових рівнів задля подальшого поступового зниження вмісту натрію. «Ми будемо стежити за цим впродовж наступного часу... Дивитися, у кого це краще виходить, які групи продуктів харчування будуть залучені до зниження цілей і коли», — сказала Джанет Вудкок, виконуюча обов'язки комісара FDA під час медіа-дзвінка. «Сподіваюся, що до кінця двох з половиною років ми матимемо гарне уявлення про те, яким має бути наш план для наступної ітерації». FDA також повідомило, що більшість споживаного натрію надходить з оброблених, упакованих і готових продуктів, а не з кухонної солі, доданої в їжу під час приготування їжі або її споживання, що ускладнює контроль за кількістю споживання натрію.

FDA заохочує компанії досягти короткострокових цілей за два з половиною роки (зверніть увагу, що деякі продукти харчування вже відповідають короткостроковим цілям). Ми очікуємо, що якщо харчова промисловість досягне даних початкових цілей у великій кількості, це зменшить середнє споживання натрію приблизно до 3000 мг на день. Інститут харчового маркетингу, торгова група, що представляє харчову промисловість, заявила, що підтримує рішення FDA продовжити рекомендований період часу для підприємств для досягнення добровільних цілей щодо вмісту натрію, і що вони готові до перегляду рекомендації та шукають відгуків своїх членів.

Агентство повідомило, що користь для здоров'я від обмеження споживання солі, за оцінками дослідників, призведе з часом до зниження на десятки тисяч випадків серцевих захворювань та інсультів щороку, а також до мільярдів доларів заощадження у сфері охорони здоров'я.

Сіль є поширеним інгредієнтом майже в кожному продукті. Агентство зосередилося на 163 категоріях оброблених, упакованих і готових продуктів, включаючи різні види сиру, солоні огірки, горіхи, соуси, м'ясні продукти, крекери та продукти з птиці, — на всьому, що американці люблять їсти. Тим більше під час пандемії.

**Офісний, центральний та амбулаторний
рівні артеріального тиску
для прогнозування першого інсульту
в літніх осіб: когортне дослідження
в громаді**

Reference: Matsumoto K., Jin Z., Homma S. et al. Office, Central, and Ambulatory Blood Pressure for Predicting First Stroke in Older Adults: A Community-Based Cohort Study. *Hypertension*. 2021. 78. 3. 851-858.

Артеріальна гіпертензія є найбільш поширеним фактором ризику інсульту, що можна модифікувати. Офісного вимірювання артеріального

тиску (АТ) недостатньо для визначення впливу артеріальної гіпертензії на ризик інсульту. Мета дослідників полягала в тому, аби порівняти ризик інсульту для офісного, центрального та амбулаторного вимірювання артеріального тиску в проспективній когорті переважно літніх осіб. Учасникам дослідження CABL (Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions — серцево-судинні аномалії та ураження мозку; $n = 816$; середній вік — $70,8 \pm 9,0$ року; 39,8 % становили чоловіки) були проведені аплаційна тонометрія променевої артерії для визначення центрального АТ та 24-годинне амбулаторне моніторування АТ. Під час спостереження протягом $9,6 \pm 3,1$ року інсульт трапився в 76 учасників (9,3 %). За результатами багаторфакторної конкурентної моделі ризику виявилось, що серед показників офісного АТ лише діастолічний рівень АТ асоціювався з ризиком інсульту ($P = 0,016$). Значимого взаємозв'язку з ризиком інсульту для жодного показника центрального АТ виявлено не було. І навпаки, після внесення поправок за основними клінічними факторами виявилось, що всі

рівні за даними амбулаторного моніторування, систолічний та діастолічний рівні АТ достовірно асоціювалися з інсультом (усі $P < 0,005$). У додатковій багаторфакторній конкурентній моделі ризику, що включала як амбулаторний систолічний, так і діастолічний АТ, що отримані в один і той же час дня, виявилось, що діастолічний АТ був сильніше пов'язаний з інсультом, ніж систолічний АТ протягом 24-годинного, денного та нічного періодів (усі $P < 0,05$). Таким чином, у переважно старшій популяційній когорті офісний діастолічний рівень АТ асоціювався з ризиком інсульту слабо; жоден показник центрального АТ не був прогностичним маркером щодо інсульту. Проте всі амбулаторні значення систолічного та діастолічного АТ достовірно асоціювалися з інсультом за результатами багаторфакторних конкуруючих аналізів ризику. Крім того, діастолічний рівень АТ, за даними амбулаторного моніторування, виявився сильнішим предиктором інсульту, ніж амбулаторний систолічний АТ.

Підготувала к.м.н. О. Торбас ■

Фіксовані комбінації препаратів — основа сучасної антигіпертензивної терапії

Понад 30 % населення України страждає на артеріальну гіпертензію (АГ), що спричиняє 51 % смертей від інсульту і 45 % — від ішемічної хвороби серця (ІХС). Головне завдання лікування при АГ — досягнення та підтримка цільового рівня артеріального тиску (АТ). З огляду на це одним із найважливіших факторів є застосування комбінованої антигіпертензивної терапії. Перевагами комбінованого призначення лікарських засобів над монотерапією вважають: синергічне посилення антигіпертензивного ефекту кожного медикаменту та потенційне зниження побічних ефектів, зумовлене тим, що кожен із засобів застосовується при цьому в нижчих дозах. Крім того, лікарські засоби на основі фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів дають змогу поліпшити комплаєнс терапії і знизити вартість лікування.

20 жовтня за підтримки Видавничого дому «Заславський», журналу «Артеріальна гіпертензія», газети «Новини медицини та фармації», медичного порталу <http://www.mif-ua.com> відбулася фахова школа з онлайн-трансляцією «UkraineCardioGlobal-2021. Session 4», у рамках якої розглядалися найважливіші аспекти лікування артеріальної гіпертензії, у тому числі застосування комбінованої антигіпертензивної терапії.

Із доповіддю «Фіксовані комбінації препаратів як основа сучасної антигіпертензивної терапії» виступив доктор медичних наук, професор, завідувач відділення симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» **Юрій Миколайович Сіренко**.

Головна мета лікування пацієнтів з АГ — максимально можливе зниження потенційного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, що досягається шляхом підтримання цільового рівня артеріального тиску.

У метааналізі, що включав 123 дослідження за участю 613 815 пацієнтів (Ettehad D. et al., 2015), було показано, що стандартизований ефект зниження систолічного артеріального тиску на кожні 10 мм рт.ст. призводить до зменшення ризику інфаркту міокарда, коронарної хвороби, інсульту, серцевої й ниркової недостатності та загальної смертності.

У рандомізованому когортному дослідженні SPRINT порівнювали два цільові рівні систолічного

артеріального тиску (САТ) — < 140 та < 120 мм рт.ст. у 9361 пацієнта з високим кардіоваскулярним ризиком, виключаючи пацієнтів із цукровим діабетом або попереднім інсультом. Більш інтенсивне зниження АТ (досягнення САТ 121 проти 136 мм рт.ст.) було пов'язане зі зниженням числа великих кардіоваскулярних подій на 29 % та зниженням смертності від усіх причин на 33 %. Цей результат підтверджує сприятливі результати більш інтенсивної порівняно з менш інтенсивною стратегією антигіпертензивної терапії у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком.

У дослідженні STEP (Zang W. et al., 2021) за участю 8511 пацієнтів з АГ зниження САТ менше від 130 мм рт.ст. на 36 % зменшувало частоту комбінованої кінцевої точки, а також загальну смертність від кардіоваскулярних подій.

Таким чином, усі ці дослідження демонструють доведену користь від інтенсивного зниження артеріального тиску щодо зменшення як кардіоваскулярних подій, так і загальної смертності.

Тому у 2017 році в американських рекомендаціях із ведення пацієнтів з АГ (ACC/АНА) вказується на те, що цільовим рівнем АТ є рівень, менший від 130/80 мм рт.ст. Причому такі цифри артеріального тиску рекомендуються і для пацієнтів із клінічним серцево-судинним захворюванням (ССЗ) або 10-річним кардіоваскулярним ризиком, і для хворих без клінічних проявів ССЗ і серцево-судинного ризику.

У 2018 році були опубліковані європейські рекомендації ESH/ESC, у яких були прийняті такі положення:

— початковою метою лікування АГ повинно бути зниження рівня АТ < 140/90 мм рт.ст. (ІА);

— при забезпеченні доброї переносимості лікування в подальшому слід зменшувати АТ до 130/80 мм рт.ст. або нижче в більшості пацієнтів (ІА);

— рівень діастолічного АТ < 80 мм рт.ст. повинен розглядатися як цільовий для усіх хворих на АГ незалежно від рівня, ризику та коморбідності (ІІа, b).

Слід відмітити, що зниження діастолічного артеріального тиску менше від 90 мм рт.ст. досягається значно легше, ніж зниження систолічного АТ менше за 140 мм рт.ст., що було доведено в дослідженні G. Mancia (2002), у якому вивчалася зниження САТ

і ДАТ у численних рандомізованих контрольованих дослідженнях із різними препаратами.

В Україні ефективність лікування артеріальної гіпертензії для чоловіків і жінок в середньому становить 14 %, у сільській місцевості — близько 8 %. Тобто реалії застосування антигіпертензивної терапії дуже далекі від того, що рекомендують американські та європейські гайдлайни.

В епідеміологічному дослідженні ДІАГНОЗ (Маньковський Б., 2011) проводилась оцінка лікування АГ у хворих із цукровим діабетом 2-го типу. Його результати показали, що на прийомі в лікаря рівень АТ < 130/80 мм рт.ст. реєстрували лише в 0,5 % пацієнтів, < 140/90 мм рт.ст. — у 10,5 %, > 140/90 мм рт.ст. — у 89 % пацієнтів. Це свідчить про необхідність призначення хворим з АГ комбінованої терапії.

За результатами масштабного дослідження, проведеного у 26 країнах Європи, Середнього Сходу, Азії, що охоплювало понад 18 тис. пацієнтів з АГ на первинній ланці лікування, вивчали необхідність комбінованої терапії. Виявилося, що 30 % респондентів достатньо монотерапії, 40 % досягають цільового рівня АТ на подвійній комбінації та 30 % потребують лікування трьома і більше лікарськими засобами (Volpe et al., 2010).

Також доведено, що застосування комбінації препаратів дозволяє отримати більшу ефективність, ніж при підвищенні дози одного препарату. У дослідженні Wald et al. (2009) оцінювалася ефективність зниження артеріального тиску при призначенні комбінованої антигіпертензивної терапії або подвоєних доз її компонентів. Результати дослідження показали, що подвоєння дози забезпечує підвищення ефективності терапії на 20 %, тоді як додавання ще одного антигіпертензивного препарату — у 2 рази. До того ж при застосуванні комбінації призначають препарати в нижчих дозах, що асоціюється з більшою безпекою лікування. При збільшенні кількості компонентів ефект зниження АТ наростає. Саме це забезпечує зниження ризику серцево-судинних захворювань.

Це підтверджується роботою S.E. Kjeldsen et al. (2012), у якій було доведено, що один антигіпертензивний препарат знижує САТ і ДАТ на 5 мм рт.ст., два — на 10 і 8 мм рт.ст., три — на 15 і 12 мм рт.ст. відповідно. Тобто призначення двох антигіпертензивних препаратів збільшує ефективність терапії удвічі, трьох — утричі, що забезпечує кращий контроль артеріального тиску.

Крім того, доведено, що застосовувати фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів набагато ефективніше: це підвищує прихильність до лікування (Bangalore S. et al., 2007). Але на практиці дуже часто лікарі призначають пацієнтам один препарат уранці, другий — опівдні, третій — увечері. Водночас ефективність антигіпертензивної терапії залежить не тільки від того, що лікар призначив пацієнту, а й від того, як хворий буде приймати призначені

препарати. Результати дослідження за участю пацієнтів, які приймали вільні та фіксовані комбінації, показали абсолютно дзеркальний рівень прихильності: 55,1 % — до фіксованої й лише 15,9 % — до вільної комбінації (Levi M. et al., 2016). При застосуванні лише однієї таблетки ймовірність того, що пацієнт буде ретельно приймати антигіпертензивну терапію, суттєво підвищується — майже на 24 % порівняно з вільними комбінаціями (Bangalore S. et al., 2007). Тож лише за рахунок застосування фіксованих комбінацій можливо реально збільшити кількість хворих, які досягли цільового рівня АТ.

На сьогодні ESH/ESC (2018) розробили основну терапевтичну стратегію щодо медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії, згідно з якою першим кроком є призначення подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів: інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) + блокатор кальцієвих каналів (БКК) або діуретик. Монотерапія може бути застосована у хворих низького кардіоваскулярного ризику, при 1-му ступені АГ або в осіб дуже похилого віку (> 80) та тендітних пацієнтів.

Коли не вдається контролювати АТ, вторим кроком є застосування потрібної комбінації — ІАПФ або БРА + БКК або діуретик, краще в одній таблетці. При неможливості контролю АТ третім кроком є використання потрібної комбінації + спіронолактон або інші засоби. Для лікування резистентної АГ пріоритетним є додавання до потрібної комбінації 25–50 мг спіронолактону або іншого діуретика, α - або β -адреноблокатора. Бета-адреноблокатори слід розглядати на будь-якому етапі лікування за наявності показань для їх застосування: ІХС, хронічна серцева недостатність, після інфаркту міокарда, фібриляція передсердь, у вагітних молодих жінок або жінок, які планують вагітність. У британських рекомендаціях до цієї категорії також відносяться пацієнти із симпатикотонією.

Останніми роками зростає інтерес до комбінаційної терапії і в Україні. Так, у 2000 році монотерапія використовувалася в 57,5 %, комбінаційна терапія — у 42,5 % пацієнтів. У 2010 році ці показники становили 48,4 та 51,6 % відповідно, у 2015 році — 39,2 і 60,8 % (Kvasha O.O. et al., 2017). Тобто частка призначення комбінаційної терапії останніми роками зросла на 20 %, що виглядає набагато оптимістичніше.

Доведено, що початкова комбінована терапія забезпечує вирішальні довгострокові переваги в гіпертензивній популяції загалом: зокрема, частіше досягнення цільових рівнів АТ через 1 рік від початку лікування та значно нижчу частоту припинення лікування порівняно з монотерапією. Швидша відповідь АТ на початкову комбіновану терапію, ймовірно, пов'язана з позитивним психологічним впливом на пацієнтів, що може підвищувати їх вмотивованість до продовження лікування. У свою чергу, довгострокове підвищення прихильності до антигіпертензивної терапії асоціюється з прогрес-

сивним зменшенням ризику серцево-судинних подій, тобто з поліпшенням прогнозу.

Нещодавно в італійському дослідженні було продемонстровано, що стартова комбінована терапія ефективно долає терапевтичну інертність. Якщо пацієнтам початково призначали один антигіпертензивний препарат, монотерапія залишалася найчастішим варіантом протягом 3-річного періоду спостереження. Натомість у разі стартового призначення комбінованої терапії через 3 роки більшість пацієнтів продовжували отримувати комбіновану терапію, що супроводжувалося кращим контролем АТ.

Для початкової комбінованої терапії пропонується схема з чотирьох препаратів: БРА II, інгібітори АПФ, БКК та діуретики. При цьому користь від призначення БКК відмічається при метаболічних порушеннях, подагрі, ІХС (стенокардії), хронічному обструктивному захворюванні легень, хронічній хворобі нирок, непереносимості діуретиків або виборі пацієнта. Діуретик переважно призначається при гіпергідратації (затримка рідини при ЦД, ожирінні), набряках на ногах, тахікардії, тахіаритмії, гіперкаліємії, хронічній серцевій недостатності та непереносимості БКК. ІАПФ та БРА не слід комбінувати при лікуванні пацієнтів з АГ у зв'язку з відсутністю додаткової користі щодо терапевтичних результатів та підвищенням ризику виникнення ниркових побічних ефектів.

У дослідженні ACCOMPLISH за участю 11 506 пацієнтів високого серцево-судинного ризику було доведено, що стартова фіксована комбінація є запорукою високої ефективності лікування (Jamerson K. et al., 2008). У цьому дослідженні пацієнти приймали антигіпертензивну терапію — монотерапію чи вільні комбінації. Цільовий АТ був досягнутий у 37 % випадків. Після переведення пацієнтів на фіксовану комбінацію двох антигіпертензивних препаратів ефект лікування підвищився майже вдвічі незалежно від застосовуваних у комбінації препаратів (72 та 73 % при застосуванні комбінації ІАПФ + діуретик та ІАПФ + антагоніст кальцію (АК) відповідно). Це також продемонструвало еквівалентність комбінації ІАПФ + діуретик і ІАПФ + АК як у контролі АТ, так і в запобіганні серцево-судинним ускладненням.

У дослідженні ONTARGET було проведено пряме порівняння ІАПФ та БРА II. Пацієнти були рандомізовані на три групи: 1-ша — прийом 10 мг раміприлу (n = 8576), 2-га — 80 мг телмісартану (n = 8542) і 3-тя — двох препаратів (n = 8502). Дослідження не виявили значимої різниці в ефективності ІАПФ і БРА II щодо зниження кардіоваскулярних подій (інсульту та інфаркту міокарда). Спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II не показало сприятливого впливу на результат ниркових та/або серцево-судинних захворювань і на смертність від них, а порівняно з монотерапією підвищився ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії.

Ці результати підтверджуються результатами одного з останніх метааналізів (Franz H. et al., 2018), у якому було показано, що БРА II та ІАПФ мають однакову ефективність щодо зниження серцево-судинного й ренального ризику в пацієнтів з АГ. На користь БРА II свідчить і те, що їх прийом супроводжується меншою частотою відміни препарату. Це пов'язано з більшою безпекою БРА II. Тому вони рідше відміняються пацієнтом, відповідно, результат антигіпертензивної терапії буде кращим.

Як свідчать результати епідеміологічних досліджень у Європі, призначення ІАПФ і БРА II становить 50 і 50 % для обох препаратів. У Франції і Японії найчастіше використовуються БРА II — у 70 % випадків, ІАПФ — у 30 %.

У фіксованій комбінації частіше призначається блокатор кальцієвих каналів амлодипін, і це не випадково. Амлодипін не програв у жодному рандомізованому дослідженні, має широкі показання для призначення (АГ, ІХС, атеросклероз тощо), не метаболізується в печінці, тому має високу біодоступність, тривалий період виведення, метаболічно нейтральний, має незначне число побічних ефектів.

У травні 2009 р. FDA схвалило першу потрійну комбінацію амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду (ГХТ) в одній таблетці. На фармацевтичному ринку України ця комбінація представлена препаратом Комбісарт Н («Київський вітамінний завод»). Також є подвійна комбінація валсартану/амлодипіну — препарат Комбісарт («Київський вітамінний завод»).

Схвалення комбінації амлодипіну/валсартану/гідрохлортіазиду базувалося на результатах проспективного рандомізованого подвійного сліпого дослідження (Kafrawy N.E. et al., 2009), у якому оцінювалася ефективність і безпека щоденного одноразового прийому потрійної комбінації порівняно з трьома варіантами двокомпонентної терапії (амлодипін/валсартан, валсартан/гідрохлортіазид або амлодипін/гідрохлортіазид).

Частка пацієнтів, які досягли цільового АТ < 140/90 мм рт.ст., була значно вищою в групі потрійної терапії (70,8 vs 48,3 % — у групі валсартану/ГХТ, 54,1 % — у групі амлодипіну/валсартану і 44,8 % — у групі амлодипіну/ГХТ, p < 0,0001 для всіх груп порівняння).

D.A. Calhoun et al. (2014) протягом 8 тижнів лікували 2271 пацієнта з помірною гіпертензією потрійною (амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид із титруванням дози до 10/320/25 мг) або подвійною терапією (амлодипін/валсартан, амлодипін/ГХТ, валсартан/ГХТ). Досягнення цільових рівнів АТ було відзначене в 71 % пацієнтів на потрійній терапії і 45–54 % пацієнтів на подвійній терапії.

У вітчизняному відкритому рандомізованому дослідженні ТРИМАРАН була оцінена терапевтична ефективність та безпека комбінованого препарату Комбісарт Н (фіксована потрійна комбінація валсартану/амлодипіну/гідрохлортіазиду виробництва

АТ «Київський вітамінний завод») і Комбісарт (подвійна фіксована комбінація валсартану/амлодипіну виробництва АТ «Київський вітамінний завод») у лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступеня.

До участі були залучені 50 пацієнтів з АГ 2–3-го ступеня. Дизайн дослідження передбачав призначення 25 хворим комбінації 160 мг валсартану та 5 мг амлодипіну з переходом надалі на 160 мг валсартану + 10 мг амлодипіну через 1 міс. у разі неефективності. Інші 25 хворих розпочинали лікування з поєднаного застосування 160 мг валсартану, 5 мг амлодипіну та 12,5 мг ГХТ із подальшим прийомом аналогічної комбінації з подвоєною дозою амлодипіну (10 мг) через 1 міс. у разі неефективності. При оцінці через 2 міс. у разі відсутності достатнього антигіпертензивного ефекту пацієнтів із подвійної комбінації переводили на потрійну, а в разі її неефективності поєднували Комбісарт Н із Комбісартом (рис. 1). На початку дослідження групи застосування Комбісарту та Комбісарту Н не відрізнялися за співвідношенням статей, тривалістю АГ, віком, масою тіла, офісними та добовими показниками артеріального тиску і частотою серцевих скорочень. Середній офісний АТ у групі Комбісарту становив $159,4 \pm 3,3/96,1 \pm 2,8$ мм рт.ст., а в групі Комбісарту Н — $162,9 \pm 2,6/98,9 \pm 2,3$ мм рт.ст. Середні показники, отримані в процесі добового монітування,

були дещо нижчими — $139,9 \pm 1,9/92,7 \pm 1,9$ мм рт.ст. та $142,2 \pm 2,5/93,1 \pm 2,1$ мм рт.ст. відповідно.

Результати дослідження показали, що на фоні терапії валсартаном/амлодипіном (Комбісарт) зниження офісного САТ на етапах 1, 2 і 3 місяці становило 19, 34 і 35 мм рт.ст. відповідно для всіх значень. Аналогічні, але більш виражені зміни спостерігались на фоні потрійної комбінованої терапії валсартаном/амлодипіном/гідрохлортіазидом (Комбісарт Н). Так, зниження офісного САТ на етапах 1, 2 і 3 місяці становило 15, 34 і 42 мм рт.ст. відповідно для всіх значень. Різниця через 3 місяці становила 7 мм рт.ст. між групами в кінці періоду лікування.

При аналізі динаміки АТ при добовому монітуванні в пацієнтів, які приймали подвійну комбінацію валсартану/амлодипіну порівняно з потрійною комбінацією валсартану/амлодипіну/гідрохлортіазиду, було виявлено достовірне значне зниження 24САТ/ДАТ на фоні терапії валсартаном/амлодипіном — $18,0/16,1$ мм рт.ст., за денний і нічний періоди — $19,4/17,8$ мм рт.ст. і $17,0/12,1$ мм рт.ст. відповідно для всіх значень. Аналогічні, але більш виражені зміни спостерігались на фоні потрійної комбінованої терапії комбінацією валсартану/амлодипіну/гідрохлортіазиду. Так, зниження 24САТ/ДАТ через 3 місяці терапії становило $23,8/20,7$ мм рт.ст., а зниження АТ за денний і нічний періоди — $27,4/22,6$ мм рт.ст. і $20,5/18,2$ мм рт.ст. відповідно



Рисунок 1. Схема призначення лікування

для всіх значень. Різниця через 3 місяці становила 5,6/4,6 мм рт.ст., 8/4,8 мм рт.ст. і 3,5/6,1 мм рт.ст. відповідно за весь період, денний і нічний період між групами в кінці періоду лікування (рис. 2, 3).

Досягнення цільового рівня офісного АТ у кінці періоду спостереження в цілому по групі спостерігалось у 93,3 % пацієнтів: у групі подвійної терапії — 90,9 %, у групі потрійної комбінації — 95,7 % пацієнтів.

Досягнення цільового рівня АТ при добовому моніторингу становило в цілому по групі 86 %. У групі подвійної терапії валсартаном/амлодипіном досягнення цільового АТ становило 77,3 %, у групі потрійної комбінації валсартаном/амлодипіном/гідрохлортіазидом — 95,2 %. Отже, потрійна фіксована комбінація була більш ефективною щодо зниження АТ при офісному вимірюванні й добовому моніторингу через 3 місяці лікування.

Серед побічних ефектів у 6 % випадків спостерігалось відчуття серцебиття/синусова тахікардія, у 2 % — епізод артеріальної гіпотензії. У 4 % випадків потрібна була відміна терапії, що було пов'язане з набряком Квінке (1 пацієнт) і набряком нижніх кінцівок (1 пацієнт).

Таким чином, подвійна терапія амлодипіном/валсартаном (Комбісарт) може бути першим кроком у призначенні антигіпертензивної терапії. Наступним кроком є використання потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид (Комбісарт Н).

Крім того, у європейських рекомендаціях ESH/ESC (2018) підкреслюється необхідність лікування факторів серцево-судинного ризику, асоційованих з артеріальною гіпертензією:

— оцінка серцево-судинного ризику за системою SCORE рекомендована хворим на АГ, які не мають високого або дуже високого ризику через наявність серцево-судинних захворювань, захворювань нирок або діабету (ІВ);

— для пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком рекомендовані статини для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) або зниження ≥ 50 %, якщо початковий рівень холестерину ЛПНЩ становить 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл) (ІВ);

— для пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком рекомендовані статини для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ $< 2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) або зниження ≥ 50 %, якщо початковий рівень холестерину ЛПНЩ становить 2,6–5,2 ммоль/л (100–200 мг/дл) (ІВ);

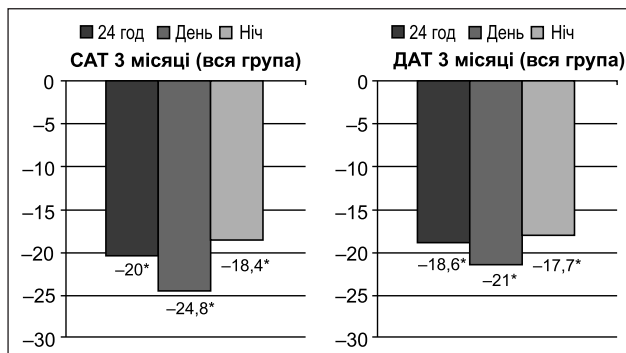


Рисунок 2. Динаміка АТ при добовому моніторингу (вся група, n = 49)

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з початком.

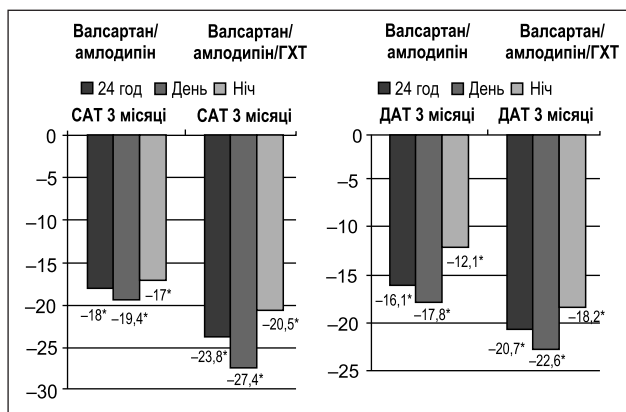


Рисунок 3. Динаміка АТ при добовому моніторингу (окремо по групах)

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з початком.

— для пацієнтів із низьким ступенем серцево-судинного ризику призначення статинів слід розглядати для досягнення рівня холестерину ЛПНЩ $< 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл) (ІС);

— для вторинної профілактики у хворих на АГ рекомендується антитромбоцитарна терапія, зокрема ацетилсаліцилова кислота в низькій дозі (ІА);

— у пацієнтів з АГ без серцево-судинних захворювань аспірин не рекомендується для первинної профілактики (ІА).

Таким чином, у даний час лікування пацієнта з артеріальною гіпертензією вимагає призначення дво- або трикомпонентного антигіпертензивного препарату (залежно від тяжкості АГ), статину та антитромботичного препарату (за показаннями).

Підготувала Тетяна Чистик ■

Комбісарт | Комбісарт Н

Дві комбінації для різних рівнів АТ



-33 % ↓
ЗАГАЛЬНА СМЕРТНІСТЬ

-50 % ↓
РИЗИК ІНСУЛЬТУ

-33 % ↓
РИЗИК ЦД



Щоденний прийом *Комбісарту* або *Комбісарту Н*
дозволяє уникнути розвитку серцево-судинних ускладнень^{1, 2}

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор® Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al, JACC Vol. 25, No. 1231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор®, Конкор® Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор® Кор), 5 або 10 (Конкор®) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання мі-

окарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. UA-CONC-PUB-012021-034, UA-CONCO-00003.

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK  **acino**
Швейцарські стандарти якості