

Л-АКК

**ЗАРЯДЖАЄ,
ЗМІЦНЮЄ,
ОЧИЩУЄ!**



1 L- АРГІНІН (500 МГ/КАПС)

- Збільшує вироблення оксиду азоту NO в ендотелії судин;
- Стимулює холінергічну нейромедіацію та нейропластичність;
- Має антиоксидантний, протизапальний, антиапоптотичний ефекти.

2 L- КАРНІТИН (100 МГ/КАПС)

- Транспортує довголанцюгові жирні кислоти в мітохондрії;
- Має антиапоптотичну дію;
- Бере участь в біосинтезі ацетилхоліну.

3 КВЕРЦЕТИН (100 МГ/КАПС)

- Потужний мультимодальний антиоксидант;
- Володіє кардіо- та нейропротекторною активністю;
- Сприяє елімінації старіючих клітин ("справжній" сенолітик).

ПОКАЗАНИЙ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ТА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ:

- ★ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ І-ІІІ СТ., ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ;
- ★ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ;
- ★ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ ТА ЙОГО НАСЛІДКІВ;
- ★ РЕТИНОПАТІЇ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ, КАТАРАКТИ, ГЛАУКОМИ;
- ★ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ;
- ★ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ;
- ★ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЇЇ УСКЛАДНЕНЬ;
- ★ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХОЗЛ;
- ★ З МЕТОЮ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ НЕЙРОГЕРОПРОТЕКЦІЇ.



ФОРМА ВИПУСКУ:

- КАПСУЛИ №30

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:

- ПО 2 КАПСУЛИ 2 ДЕСЬ У ДЕНЬ ПІД ЧАС ЧИ ПІСЛЯ ЇЖИ. МІНІМАЛЬНИЙ КУРС ПРИЙОМУ – 4 ТИДНІВ.



ТОВ «Українська Фармацевтична
Компанія»
02125, м.Київ, вул. Старосільська,1 У
Тел.: (044) 503-08-40; www.ufk.kiev.ua
ТУ У 10.8-39214606-008:2018



- Європейськi керiвництва
- Лекцiї, огляди
- Оригiнальнi дослiдження, клiнiчнi випадки

- Офiцiйнi сторiнки, новини, коментарi

«ЛІКИ УКРАЇНИ»

№ 2–3 (258–259) 2022

Науково-практичний журнал для лікарів та провізорів. Заснований у 1996 р.

Виходить 10 разів на рік

Головний редактор: Чайковський Ю. Б.**Редакційна рада**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. М., Бенца Т. М., Біловол О. М., Ветютнева Н. О., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач І. Ю., Господарський І. Я., Дуда О. К., Жарінов О. Й., Журавльова Л. В., Заболотний Д. І., Зіменковський Б. С., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Кузнецова С. М., Лизогуб В. Г., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., Феценко Ю. І., Целуйко В. Й., Шунько Є. Є., Ягенський А. В., Алієва Е. (Азербайджан), Гюргадзе О. Р. (Грузія), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилкова Н. (США), Зіммет П. (Австралія), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Італія), Сегал П. (Ізраїль), Сливка Ю. (США), Сміт П. (США), Хертоге Т. (Бельгія), Грехем Я. (Ірландія), Чатурведи А. (Індія)

Видається за наукової підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Журнал «Ліки України» включений до міжнародних наукометричних та спеціалізованих баз даних: Index Copernicus (Польща), Google Scholar, Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова», УРЖ «Джерело»

Журнал «Ліки України» є науковим фаховим виданням з медичних і фармацевтичних наук з 09.06.1999 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Передплатний індекс 40543

Засновник і видавець: ТОВ «Медікс Груп»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №20786-10586ПР від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 17.06.2022 р.

Адреса редакції та видавця: 03035, м. Київ, вул. Митрополита Василя Липківського, буд. 45, тел. (044) 246-09-60, 246-09-61
e-mail: info@health-medix.com, www.lu-journal.com.ua

Віддруковано в ТОВ «Друкарня «Літера»: 04119, Київ, вул. Сім'ї Хохлових, 8-А.

© – матеріал, що публікується на правах реклами.

Відповідальність за достовірність, зміст і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською, англійською).

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело і дотриманням вимог законодавства.

Начальник видавничого відділу: Корост Я.

Випусковий редактор: Мотрук Д.

Дизайн і верстка: ТОВ «Медікс Груп»

Розповсюдження: ТОВ «Медікс Груп»

© «ЛІКИ УКРАЇНИ», 2022

© ТОВ «МЕДІКС Груп», 2022

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2022



«ЛЕКАРСТВА УКРАИНЫ»

№ 2–3 (258–259) 2022

Научно-практический журнал для врачей и фармацевтов. Основан в 1996 г.

Выходит 10 раз в год

Главный редактор: Чайковский Ю. Б.**Редакционный совет**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. Н., Бенца Т. М., Беловол А. Н., Ветютнева Н. А., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач И. Ю., Господарский И. Я., Дуда А. К., Жаринов О. И., Журавлева Л. В., Заболотный Д. И., Зименковский Б. С., Зозуля И. С., Иванов Д. Д., Колесник Т. В., Кузнецова С. М., Лизогуб В. Г., Маньковский Б. Н., Медведь В. И., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько Н. Д., Фадеенко Г. Д., Феценко Ю. И., Целуйко В. И., Шунько Е. Е., Ягенский А. В., Алиева Е. (Азербайджан), Гиоргадзе О. Р. (Грузия), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилков Н. (США), Зиммет П. (Австралия), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Италия), Сегал П. (Израиль), Сливка Ю. (США), Смит П. (США), Хертоге Т. (Бельгия), Грехем Я. (Ирландия), Чатурведи А. (Индия)

Издается при научной поддержке Национального университета здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца

Журнал «Лекарства Украины» включен в международные наукометрические и специализированные базы данных: Index Copernicus (Польша), Google Scholar, Общегосударственную реферативную базу данных «Україніка наукова», УРЖ «Джерело» Журнал «Лекарства Украины» является научным профессиональным изданием по медицинским и фармацевтическим наукам с 09.06.1999 г.

Рекомендовано Ученым советом Национального университета здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика МЗ Украины

Подписной индекс 40543

Основатель и издатель: ТОВ «Медикс Групп»**Свидетельство о государственной регистрации** КВ №2078610586ПР от 13.06.2014 года, выданное Министерством юстиции Украины

Тираж 12 000 экземпляров. Цена договорная

Подписано в печать: 17.06.2022 г.

Адрес редакции и издателя: 03035, г. Киев, ул. Митрополита Василя Липковского, д. 45. Тел. (044) 2460960, 2460961

email: info@healthmedix.com. www.lu-journal.com.ua

Отпечатано в ООО «Типография «Литера»: 04119, Киев, ул. семьи Хохловых, 8А.

© – материал, публикующийся на правах рекламы.

Ответственность за достоверность, содержание и орфографию рекламных материалов несет рекламодатель. Материалы публикуются на языке оригинала (украинском, русском, английском). Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов статей.

Ⓛ – Информация для врачей и фармацевтов. Подлежит распространению на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Перепечатка или иное воспроизведение в любой форме в целом или частично статей, иллюстраций, рекламных или иных материалов разрешено только с письменного согласия редакции и со ссылкой на источник и соблюдением требований законодательства.

Начальник издательского отдела: Корост Я.**Выпускающий редактор:** Мотрук Д.**Дизайн и верстка:** ООО «Медикс Групп»**Распространение:** ООО «Медикс Групп»

© «ЛЕКАРСТВА УКРАИНЫ », 2022

© ООО «МЕДИКС ГРУПП», 2022

«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 2–3 (258–259) 2022

Scientific and practical journal for physicians and pharmacutists. Founded in 1996

Is published 10 times a year

Chief editor: Ju. B. Chaikovskiy**Editorial Council**

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetitneva N. O., Voronenko Ju. V., Hoida N. H., Golovach I. Yu., Gospodarsky I. Ya., Duda O. K., Zharinov O. Y., Zhuravliova L. V., Zabolotnyi D. I., Zimenkovskiy B. S., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Kuznetsova S. M., Lyzogub V. G., Mankovskiy B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., Feschchenko Yu. I., Tseluiko V. J., Shapovalov V. V., Shunko Je. Je., Alieva E. (Azerbaijan), Giorgadze E. R. (Georgia), Robert Goldman (USA), Davydovych N. (Canada), Danylkova N. (USA), Paul Zimmet (Australia), Crudu D. (Moldova), Sakalosh V. (Italy), Segal P. (Israel), Slyvka Y. (USA), Smith P. (USA), Hertoge T. (Belgium), Ian Graham (Ireland), Anoop Chaturvedi (India)

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik National University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine, O. O. Bogomolets National Medical University

The journal «Medicine of Ukraine» is included in the international scientometric and specialized databases: Index Copernicus (Poland), National referral database «Ukraine Science», URZH «Source»

«Medicine of Ukraine» journal is a scientific specialized publication of medical and pharmaceutical sciences since 09.06.1999

Is recommended by Scientific Council of P. L. Shupik University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine

Prepay index 40543

Founder and publisher: LLC «Medix Group»**Certificate of state registration of a legal entity** KV №20786-10586PR of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine

Circulation 12 000 issues. Negotiated price

Date of going to print 17.06.2022

Editorial office and publisher address: 03035, # 45, Metropolitan Vasyl Lipkovsky, Kyiv. Tel.: (044) 246-09-60, 246-09-61

E-mail: info@health-medix.com. www.lu-journal.com.ua

Published in LLC«Drukarnia«Litera» 04119, 8-A Simyi Khohlovykh str., Kyiv

© – sponsored features

Advertiser is responsible for accuracy, content, and spelling of promotional material. Articles are published in the original language (Ukrainian, Russian, English). Editorial board does not always share the opinions of the authors of articles.

① – Information for physicians and pharmacists. Is to be distributed at specialized seminars, conferences and symposia on medical subjects. May not be reproduced in any form in whole or in part, including articles, illustrations, advertisements or other materials without express written permission from the editorial board, only with reference and compliance with legislation.

Head of the publications department: Ya. Korost**Production editor:** D. Motruk**Design and layout:** LLC «Medix Group»**Distribution:** LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2022

© LLC «MEDIX Group», 2022

Зміст

ЄВРОПЕЙСЬКІ КЕРІВНИЦТВА

РЕКОМЕНДАЦІЇ ESC З ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ
ТА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ 2021 РОКУ6

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

НЕЙРОГЕРОПРОТЕКЦІЯ
У НЕВРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ:
НОВІ МОЖЛИВОСТІ
С. Г. Бурчинський, М. А. Калініченко.....25

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ
СЕЧОСТАТЕВИМ ІНФЕКЦІЯМ
ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ
ІНГІБИТОРАМИ НЗКГТ-2
О. А. Коваль31

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

ПОТЕНЦІАЛ ВИКОРИСТАННЯ
ЕНДОФІТІВ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ
ГАЛУЗІ
А. В. Ерхова, М. Г. Катинська37

ОЦІНКА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ
ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ, ХВОРИХ
НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ,
НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ
І. М. Ткачук41

ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

ЯК УКРАЇНСЬКИМ БІЖЕНЦЯМ
ЗА КОРДОНОМ ПІДТВЕРДИТИ
ВАКЦИНАЦІЮ? ПОЯСНЮЄ МОЗ.....45

ОПРИЛЮДНЕНО НОВИЙ ПРОЕКТ
ЗАКОНУ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ
КАНАБІСУ В МЕДИЧНИХ ЦІЛЯХ45

ЛІКАРНІ, ЩО ЗДІЙСНЮЮТЬ
МЕДИЧНУ ПРАКТИКУ, МАЮТЬ
БУТИ ЗАРЕЄСТРОВАНІ
В БАЗІ ДАНИХ eHEALTH.....46

Содержание

ЕВРОПЕЙСКИЕ РУКОВОДСТВА

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ 2021 ГОДА6

ЛЕКЦИИ, ОБЗОРЫ

НЕЙРОГЕРОПРОТЕКЦИЯ
В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
С. Г. Бурчинский, Н. А. Калиниченко25

ОСНОВНЫЕ МЕРЫ
ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ
МОЧЕПОЛОВОЙ ИНФЕКЦИИ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНГИБИТОРАМИ НЗКГТ-2
Е. А. Коваль31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

ПОТЕНЦИАЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ЭНДОФИТОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ОБЛАСТИ
А. В. Ерхова, М. Г. Катинская37

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ
К ЛЕЧЕНИЮ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ
И. М. Ткачук41

ОФИЦИАЛЬНЫЕ СТРАНИЦЫ, НОВОСТИ, КОММЕНТАРИИ

КАК УКРАИНСКИМ БЕЖЕНЦАМ
ЗА ГРАНИЦЕЙ ПОДТВЕРДИТЬ
ВАКЦИНАЦИЮ? ОБЪЯСНЯЕТ МОЗ.....45

ОБНАРОДОВАН НОВЫЙ ПРОЕКТ
ЗАКОНА ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
КАННАБИСА В МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ ..45

БОЛЬНИЦЫ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЕ
МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ, ДОЛЖНЫ
БЫТЬ ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ
В БАЗЕ ДАННЫХ eHEALTH.....46

Contents

EUROPEAN GUIDELINES

ESC RECOMMENDATIONS
FOR THE DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF ACUTE AND
CHRONIC HEART FAILURE IN 20216

LECTURES, REVIEWS

NEUROGEROPROTECTION
IN NEUROLOGICAL PRACTICE:
NEW POSSIBILITIES
S. G. Burchinsky, M. A. Kalinichenko25

BASIC MEASURES TO PREVENT
UROGENITAL INFECTIONS
DURING TREATMENT
WITH SGLT-2 INHIBITORS
O. A. Koval31

ORIGINAL RESEARCH, CLINICAL CASES

POTENTIAL USE OF ENDOPHYTES
IN THE PHARMACEUTICAL
INDUSTRY
A. V. Yerkhova, M. G. Katynska37

THE ASSESSMENT OF THE ADHERENCE
TO THE TREATMENT AMONG MILITARY
PERSONNEL WITH ARTERIAL
HYPERTENSION, AT THE PRESENT STAGE
I. M. Tkachuk41

OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

AS UKRAINIAN REFUGEES ABROAD
TO CONFIRM VACCINATION?
EXPLAINS THE MINISTRY OF HEALTH 45

A NEW PROJECT HAS BEEN
ANNOUNCED LAW ON USE
CANNABIS FOR MEDICAL PURPOSES..... 45

IMPLEMENTING HOSPITALS
MEDICAL PRACTICE HAVE
BE REGISTERED IN THE eHEALTH
DATABASE.....46



Європейські керівництва

Рекомендації ESC з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2021 року

Розроблено робочою групою з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ESC) за спеціального внеску Асоціації серцевої недостатності (HFA) ESC

1. Преамбула

Рекомендації узагальнюють та оцінюють наявні докази з метою надання допомоги медичним працівникам у визначенні найкращих стратегій лікування окремого пацієнта із серцевою недостатністю. Настави та рекомендації повинні сприяти ухваленню рішень медичними працівниками в їх повсякденній практиці. Однак остаточні рішення щодо окремого пацієнта повинні прийматися відповідальним(-ими) медичним(-ими) фахівцем(ями) після консультації з пацієнтом та особами, які доглядають за пацієнтом, якщо це необхідно.

За останні роки Європейське товариство кардіологів (ESC), а також інші товариства та організації, випустило велику кількість рекомендацій. Через їх вплив на клінічну практику були встановлені критерії якості для розробки рекомендацій, щоб зробити всі рішення прозорими для користувача. Рекомендації щодо формулювання та видання керівних принципів ESC можна знайти на веб-сайті ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Рекомендації ESC представляють офіційну позицію ESC з певної теми та регулярно оновлюються.

На додаток до публікації керівництва з клінічної практики, ESC виконує програму досліджень EURObservational щодо міжнародних реєстрів серцево-судинних (СС) захворювань та втручань, які є важливими для оцінки діагностичних/терапевтичних процесів, використання ресурсів та дотримання рекомендацій. Ці реєстри мають на меті забезпечити краще розуміння медичної практики в Європі та в усьому світі на основі високоякісних даних, зібраних під час рутинної клінічної практики.

Крім того, ESC розробив і включив у цей документ набір індикаторів якості (QI), які є інструментами для оцінки рівня виконання настанов і можуть використовуватися ESC, лікарнями, медичними працівниками та фахівцями для оцінки клінічної практики, а також можуть використовуватися в освітніх програмах, поряд з ключовими даними з рекомендацій, для покращення якості медичної допомоги та клінічних результатів.

Члени цієї робочої групи були відібрані ESC, включаючи представництва з відповідних субспеціальних груп ESC, щоб представляти професіоналів, які займаються медичним обслуговуванням пацієнтів з цією патологією. Відібрані експерти в цій галузі провели всебічний огляд опублікованих доказів лікування даного стану відповідно до політики комітету ESC Clinical Practice Guidelines (CPG). Була проведена критична оцінка діагностичних і терапевтичних процедур, включаючи оцінку співвідношення ризик/користь. Рівень доказів і сила рекомендацій окремих варіантів ведення пацієнтів були зважені та оцінені відповідно до попередньо визначених шкал, як зазначено нижче.

Експерти групи з написання та рецензування надали декларації про конфлікт інтересів для всіх відносин, які можуть бути сприйняті як реальні або потенційні джерела конфлікту інтересів. Їхні декларації про інтереси були розглянуті відповідно до правил декларації інтересів ESC і можуть бути знайдені на веб-сайті ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) і були зібрані у звіті та опубліковані в додатковому документі одночасно для настанови.

Цей процес забезпечує прозорість і запобігає потенційним упередженням у процесах розробки та перегляду. Будь-які зміни в деклараціях про інтереси, які виникли протягом періоду написання, були повідомлені ESC та оновлені. Цільова група отримала всю фінансову підтримку від ESC без будь-якої участі з боку галузі охорони здоров'я.

Комітет з Клінічних Рекомендацій ESC (ESC CPG) контролює та координує підготовку нових настанов. Комітет також відповідає за процес затвердження цих Настав. Рекомендації ESC ретельно розглядаються CPG та зовнішніми експертами. Після відповідного перегляду настанови підписуються всіма експертами, залученими до процесу.

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Класи рекомендацій	Визначення	Формулювання, що пропонується
Клас I	Доведено, або є загальна згода, що певний вид лікування або діагностики корисний та ефективний	Рекомендовано/показано застосовувати
Клас II	Є суперечливі докази та/або думки щодо користі/ефективності певного виду лікування або діагностики	
Клас IIa	Переважають докази/думки, що свідчать про користь/ефективність	Доцільно застосовувати
Клас IIb	Є докази/думки, що меншою мірою підтверджують користь/ефективність певного виду лікування	Можна застосовувати
Клас III	Доведено чи досягнуто згоди, що певний вид лікування або діагностики не є корисним/ефективним, а в деяких випадках може бути шкідливим	Не рекомендовано застосовувати

Таблиця 2. Рівні доказів

Рівень доказів A	Дані численних рандомізованих клінічних досліджень і мета-аналізів
Рівень доказів B	Дані одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень
Рівень доказів C	Узгоджена думка експертів та/або дані невеликих досліджень, ретроспективних досліджень, реєстрів

ми до робочої групи. Завершений документ підписується CPG для публікації в *European Heart Journal*. Рекомендації були розроблені після ретельного розгляду наукових і медичних знань і доказів, наявних на момент їх датування.

Завдання розробки Рекомендацій ESC також включає створення освітніх засобів і програм впровадження рекомендацій, включаючи скорочені кишенькові версії керівництва, підсумкові слайди, підсумкові картки для неспеціалістів та електронну версію для цифрових додатків (смартфони тощо). Ці версії є скороченими, і, таким чином, для отримання детальнішої інформації користувач завжди повинен отримати доступ до повної текстової версії рекомендацій, яка є у вільному доступі на веб-сайті ESC та розміщена на веб-сайті *European Heart Journal*. Національні кардіологічні товариства ESC заохочуються схвалювати, приймати, перекладати та впроваджувати всі рекомендації ESC. Програми впровадження необхідні, оскільки було показано, що ретельне застосування клінічних рекомендацій може мати сприятливий вплив на результат захворювання.

Фахівцям охорони здоров'я пропонується повністю враховувати рекомендації ESC при прийнятті клінічних висновків, а також при визначенні та впровадженні профілактичних, діагностичних або терапевтичних медичних стратегій. Однак рекомендації ESC жодним чином не відмінюють індивідуальну відповідальність медичних працівників за ухвалення відповідних рішень з урахуванням стану здоров'я кожного пацієнта та після консультації з цим пацієнтом або опікуном пацієнта, якщо це необхідно. Медичний працівник також несе відповідальність за перевірку правил і норм, що застосовуються в кожній країні щодо ліків і пристроїв на момент їх призначення.

2. Вступ

Метою цих Рекомендацій є допомогти медичним працівникам у лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) відповідно до найкращих наявних даних. На щастя, зараз у нас є безліч клінічних досліджень (КД), які допомагають обрати найкраще лікування для покращення результатів для людей із СН; для багатьох пацієнтів СН зараз це стан, якому можна як запобігти, так і вилікувати. Ці настанови містять практичні рекомендації, засновані на доказах.

Ми переглянули формат попередніх Рекомендацій ESC HF 2016 року і розглянули кожен фенотип СН окремо з точки зору його діагностики та лікування. У рекомендаціях з терапії надані дані про ефект лікування, який підтверджується класом і рівнем доказовості, і представлений в таблицях. Для СН зі зниженою фракцією викиду (HFrEF) рекомендації в таблиці зосереджені на показниках смертності та захворюваності. Якщо є симптоматичні переваги, вони виділені в тексті та/або у веб-додатках. Детальні підсумки випробувань, на яких ґрунтуються Рекомендації, доступні у веб-додатках. Для діагностичних показань ми запропонували дослідження, які мають пройти всі пацієнти з СН, а також дослідження, які можуть бути використані в специфічних обставинах. Оскільки діагностичні тести рідко підлягають рандомізованому контролюванню дослідженням (РКД), більшість доказів буде розглядатися як рівень С. Однак це не означає, що не було належної суворості оцінки діагностичних тестів.

У цьому керівництві ми вирішили зосередитися на діагностиці та лікуванні СН, а не на її профілактиці. Управління ризиком серцево-судинних захворювань і багатьох серцево-судинних захворювань (особливо системної артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда (ІМ), фібриляції передсердь (ФП) та безсимптомної систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ)) зменшить ризик розвитку СН, що розглядається в багатьох інших рекомендаціях ESC та в розділі 9.1 поточної настанови.

Ця рекомендація є результатом співпраці між робочою групою (включаючи двох представників пацієнтів), рецензентами та комітетом ESC CPG. Таким чином, це консенсусна думка більшості експертів, з якими консультувалися при її розробці.

2.1 Що нового?

На додаток до наведених нижче рекомендацій, у таблиці надані деякі нові концепції порівняно з версією 2016 року.

ACE-I – інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту; ARB – блокатор ангіотензинових рецепторів; ARNI – інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину; АКШ – коронарне шунтування; ССС – хронічний коронарний синдром; САА2DS2-VASc – застійна серцева недостатність або дисфункція лівого шлуночка, гіпертонія, вік ≥ 75 (вдвічі), цукровий діабет, інсульт (вдвічі) – захворювання судин, вік 65–74, категорія статі (жінки) (оцінка); СМР – кардіоміопатія; CV – серцево-судинна; DPP-4 – дипептидилпептидаза-4; СН – серцева недостатність; HFmrEF – серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду; HFpEF – серцева недостатність із збереженою фракцією викиду; HTM – домашній дистанційний моніторинг; hTTR – спадковий транстиретин; LAD – ліва передня низхідна артерія; LV – лівий шлуночок; LVAD – допоміжний пристрій для лівого шлуночка; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; MCS – механічна підтримка кровообігу; MRA – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; NYHA – Нью-Йоркська асоціація серця; OMT – оптимальна медикаментозна терапія; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; SAVR – хірургічна заміна аортального клапана; SGLT2 – котранспортер натрію-глюкози 2; ЦД 2 – цукровий діабет 2 типу; TAVI – транскатетерна імплантація аортального клапана; TSAT – насичення трансферину; wtTTR-CA – транстиретиновий амілоїдоз серця дикого типу.

Нові концепції

Зміна терміну «серцева недостатність із середньою фракцією викиду» на «серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду» (HFmrEF).

Новий спрощений алгоритм лікування HFrEF.

Додаваний алгоритм лікування HFpEF відповідно до фенотипів.

Модифікована класифікація гострої СН.

Оновлені методи лікування більшості несерцево-судинних супутніх захворювань, включаючи цукровий діабет, гіперкаліємію, дефіцит заліза та рак.

Оновлення даних щодо кардіоміопатій, включаючи роль генетичного тестування та нових методів лікування.

Додавання ключових показників якості.

Нові рекомендації

Рекомендації	Клас
Рекомендації щодо діагностики СН	
Правошлуночкова катетеризація повинна застосовуватися у пацієнтів з підозрою на СН внаслідок костриктивного перикардиту, рестриктивної кардіоміопатії (РКМП), вродженої вади серця і станів високого викиду	IIa
Правошлуночкова катетеризація повинна застосовуватися у деяких пацієнтів із СН зі збереженою ФВ (HFrEF) для підтвердження діагнозу	IIb
Рекомендації з лікування хронічної СН	
СН зі зниженою ФВ (HFrEF)	
Дапагліфлозин або емпагліфлозин рекомендовані для пацієнтів з HFrEF для зменшення ризику госпіталізацій внаслідок СН та смерті	I
Верісгуат може бути застосований у пацієнтів з СН II-IV класу за NYHA, в яких спостерігається погіршення СН незважаючи на лікування інгібіторами АПФ (іАПФ) (або інгібіторами рецепторів ангіотензину-неприлізину), бета-блокаторами та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) для зниження ризику смертності від ССЗ і СН госпіталізації	IIb
Серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду (HFmrEF)	
іАПФ може застосовуватися у пацієнтів з HfmrEF для зниження ризику госпіталізацій та смертності від СН	IIb
Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) можуть застосовуватися у пацієнтів з HfmrEF для зниження ризику госпіталізацій та смертності від СН	IIb
Бета-блокатори можуть застосовуватися у пацієнтів з HfmrEF для зниження ризику госпіталізацій та смертності від СН	IIb
АМР можуть застосовуватися у пацієнтів з HfmrEF для зниження ризику госпіталізацій та смертності від СН.	IIb
Сакубітріл/валсартан можуть застосовуватися у пацієнтів з HfmrEF для зниження ризику госпіталізацій та смертності від СН	IIb
Серцева недостатність зі збереженою ФВ (HFpEF)	
Скринінг і лікування, визначення причин СН та серцево-судинних і несерцево-судинних супутніх захворювань рекомендоване у пацієнтів з HFpEF (див. відповідний розділ)	I
Профілактика і моніторинг	
З метою зниження ризику госпіталізацій та смерті від СН рекомендоване впровадження стратегій із самостійного керування станом	I
Домашні або госпітальні програми покращують прогноз і рекомендовані для зниження ризику госпіталізацій та смерті від СН	I
Для заобігання госпіталізаціям від СН рекомендована вакцинація від грипу та пневмококової пневмонії	IIa
Програми Комплексної кардіореабілітації під наглядом повинні розглядатися для пацієнтів з тяжким перебігом хвороби, вразливістю або супутніми захворюваннями	IIa
Неінвазивний домашній телемоніторинг (ДТМ) може бути застосований у пацієнтів з СН з метою зниження ризику повторних серцево-судинних (СС) і СН госпіталізацій та серцево-судинної смертності	IIb
Рекомендації ведення пацієнтів зі значною СН	
Пацієнти, яким планується надання Механічної циркуляторної підтримки (МЦП), повинні мати добру відданість лікуванню, задовільну здатність переносити апаратне втручання та психологічну підтримку	I
Трансплантація серця рекомендована пацієнтам зі значною СН, рефрактерною до медикаментозної та апаратної терапії та без абсолютних протипоказань	I
Тривале застосування інотропів та/або вазопресорів може бути призначене пацієнтам з низьким серцевим викидом та ознаками гіперперфузії органів як тимчасовий захід перед МЦП або трансплантацією	IIb

Рекомендації	Клас
Рекомендації з ведення пацієнтів після госпіталізації з приводу СН	
Пацієнти, госпіталізовані з приводу СН, перед виписуванням повинні бути ретельно обстежені з метою виключення застійної СН та оптимізації перорального лікування	I
Пероральне медикаментозне доказове лікування повинно бути призначене пацієнтам перед виписуванням	I
Пацієнту рекомендується прийти на ранній спостережний візит до лікаря через 1-2 тижні після виписування для оцінки явищ застою, переносності лікування та початку або збільшення дозування доказової терапії	I
Рекомендації з ведення пацієнтів із СН та фібриляцією передсердь (ФП)	
Довготривала терапія оральними антикоагулянтами повинна призначатися для профілактики інсультів пацієнтам з ФП з CHA2DS2-VASc балом 1 у чоловіків і 2 у жінок (Застійна серцева недостатність або дисфункція лівого шлуночка, Артеріальна гіпертензія, Вік ≥ 75 (вдвічі), Цукровий діабет, Інсульт (в два рази) – Захворювання судин, Вік 65–74, Статева категорія (жінки) (оцінка))	IIa
Рекомендації з ведення пацієнтів із СН та хронічним коронарним синдромом	
Аортокоронарне шунтування повинно розглядатися як реваскуляризаційна стратегія першого вибору у пацієнтів, без протипоказань до хірургічних втручань, особливо за наявності цукрового діабету (ЦД), а також багатосудинного ураження	IIa
У пацієнтів з механічною підтримкою ЛШ, що потребують коронарної реваскуляризації, проведення аортокоронарного шунтування треба уникати, якщо можливо	IIa
Коронарна реваскуляризація може застосовуватися з метою покращення прогнозу у пацієнтів з HFrEF, хронічним коронарним синдромом за умови, що коронарна анатомія надає можливість реваскуляризації, після ретельної оцінки співвідношення ризиків і переваг, включаючи коронарну анатомію (наприклад проксимальний стеноз $>90\%$ у великій судині, стеноз лівої основної артерії або проксимального лівого низхідного сегменту LAD), супутні захворювання, очікувану тривалість життя та перспективи пацієнта.	IIb
Черезшкірна коронарна ангіопластика (PCI) може бути альтернативою шунтуванню, залежно від результатів оцінки стану пацієнта командою спеціалістів, коронарної анатомії, супутніх захворювань та ризику для хірургічного втручання	IIb
Рекомендації з ведення пацієнтів із СН та клапанными вадами серця	
Втручання на аортальному клапані, транскатетерна імплантація аортального клапана (TAVI) або хірургічна заміна аортального клапана (SAVR), рекомендована пацієнтам із СН та аортальним стенозом зі значним градієнтом тиску для зниження смертності та покращення симптомів	I
Вибір між TAVI та SAVR повинна робити кардіологічна команда, згідно з оцінкою переваг для пацієнта, віку, хірургічного ризику, клінічних, анатомічних і процедурних аспектів, зважуючи ризики і переваги кожного з підходів	I
Черезшкірна Край-до-краю пластика мітрального клапана повинна застосовуватися у ретельно відібраних пацієнтів з вторинною мітральною регургітацією, яким протипоказане хірургічне втручання та не потрібна коронарна реваскуляризація, у яких є симптоми СН, незалежно від оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ) і які відповідають критеріям оцінки зниження СН госпіталізацій	IIa
Черезшкірна Край-до-краю пластика мітрального клапана може застосовуватися для покращення симптомів у ретельно відібраних пацієнтів з вторинною мітральною регургітацією, яким протипоказане хірургічне втручання та не потрібна коронарна реваскуляризація, у яких є яскраві симптоми СН, незалежно від оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ) і які відповідають критеріям оцінки зниження СН госпіталізацій	IIb

Рекомендації	Клас
Рекомендації з ведення пацієнтів із СН та цукровим діабетом	
SGLT2 інгібітори (канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, сотагліфлозин) рекомендовані пацієнтам з ЦД 2 типу і ризиком СС подій для зниження частоти СН госпіталізацій, великих каріоваскулярних подій, термінальної ниркової недостатності та серцево-судинної смерті	I
SGLT2 інгібітори (канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, сотагліфлозин) рекомендовані пацієнтам з ЦД 2 типу і HFrEF для зниження частоти СН госпіталізацій та серцево-судинної смерті	I
DPP-4 інгібітор саксагліптин не рекомендований пацієнтам із СН	III
Рекомендації з ведення пацієнтів із СН та залізодефіцитом	
У всіх пацієнтів із СН рекомендовано проводити періодичні скринінги на анемію та дефіцит заліза разом з аналізом крові і підрахунком формених елементів, визначенням концентрації феритину в сироватці та насиченості трансферину (TSAT)	I
Застосування в/в препаратів заліза, а саме залізої карбоксимальтози, повинно призначатися пацієнтам із симптомами СН, що недавно були госпіталізовані внаслідок СН та мають ФВ ЛШ $\leq 50\%$ та дефіцит заліза, що визначається як сироватковий феритин < 100 нг/мл або сироватковий феритин $100-299$ нг/мл з начиченням трансферину $< 20\%$, для зниження ризику СН госпіталізацій	IIa
Лікування анемії при СН еритропоетинами не рекомендується, крім випадків наявності інших показань для такої терапії	III

Рекомендації	Клас
Рекомендації з ведення пацієнтів із СН та раком	
Онкологічні пацієнти з підвищеним ризиком кардіотоксичності, що визначається анамнезом або факторами ризику ССЗ, попередніми епізодами кардіотоксичності та прийомом кардіотоксичних агентів, повинні проходити оцінювання перед отриманням призначеного протипухлинного лікування, бажано кардіологом з досвідом в кардіо-онкології	I
Лікування іАПФ та бета-блокаторами (бажано карведилол) повинно розглядатися у пацієнтів з ЛШ систолічною дисфункцією, визначеною як 10% або більше зниження ФВЛШ та нижче 50% , протягом хіміотерапії антрацикліном	IIa
Початкове оцінювання ризику ССЗ має здійснюватися всім онкологічним пацієнтам, яким показаний прийом протипухлинного лікування, що може потенційно викликати СН	IIa
Рекомендації з ведення пацієнтів із СН та амлодідозом	
Тафамідіс рекомендований пацієнтам із генетичним транстретиновим амлодідозом серця (hTTR-CA) та СН 1-2 ступеня за NYHA з метою зниження симптомів, СН госпіталізацій і смертності	I
Тафамідіс рекомендований пацієнтам з диким типом транстретинового амлодідозу серця (wtTTR-CA) та СН 1-2 ступеня за NYHA з метою зниження симптомів, СН госпіталізацій і смертності	I

Зміни в рекомендаціях

2021	Клас	2016	Клас
Рекомендації з діагностики СН			
Інвазивна коронарографія може застосовуватися у пацієнтів із HFrEF з претестовою вірогідністю ІХС від середньої до високої та з наявністю при неінвазивних стрес-тестах	IIb	Інвазивна коронарографія може застосовуватися у пацієнтів з HFrEF з претестовою вірогідністю ІХС від середньої до високої та з наявністю при неінвазивних ішемічних тестах (які можуть отримати потенційну коронарну реваскуляризацію) з метою встановлення діагнозу ІХС та її тяжкості	IIa
КТ коронарографія повинна застосовуватися у пацієнтів з низькою або середньою претестовою вірогідністю ІХС або у пацієнтів з неоднозначними результатами неінвазивних тестів з метою виявлення стенозу коронарних артерій	IIa	КТ серця може бути застосована у пацієнтів із СН та низькою або середньою претестовою вірогідністю ІХС або у пацієнтів з неоднозначними результатами неінвазивних тестів з метою виявлення стенозу коронарних артерій	IIb
Рекомендації з апаратного лікування при HFrEF			
Встановлення імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ICD) повинно розглядатися з метою зниження ризику раптової смерті та смертності від усіх причин у пацієнтів із симптоматичною СН (II-III клас NYHA) неішемічної етіології та ФВЛШ $\leq 35\%$ незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування протягом ≥ 3 місяців, за умови, що очікувана тривалість виживання значно більша за 1 рік з гарним функціональним статусом	IIa	Первинна профілактика. Встановлення імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ICD) рекомендоване для зниження ризику раптової смерті та смертності від усіх причин у пацієнтів із симптоматичною СН (II-III клас NYHA) неішемічної етіології та ФВЛШ $\leq 35\%$ незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування протягом ≥ 3 місяців, за умови, що очікувана тривалість виживання значно більша за 1 рік з гарним функціональним статусом і за наявності у пацієнта дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП, DCM)	I
Кардіоресинхронізаційна терапія (CRT) повинна бути розглянута для пацієнтів із симптомами СН при негативному ритмі з довжиною QRS 130-149 мс та картиною QRS БЛНПГ (LBBB) та ФВЛШ $\leq 35\%$, незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування з метою покращення симптомів та зниження захворюваності й смертності	IIa	Кардіоресинхронізаційна терапія (CRT) рекомендована для пацієнтів із симптомами СН при негативному ритмі з довжиною QRS 130-149 мс та картиною QRS БЛНПГ (LBBB) та ФВЛШ $\leq 35\%$, незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування з метою покращення симптомів та зниження захворюваності й смертності	I
Пацієнти з ФВЛШ $\leq 35\%$ із встановленим звичайним водієм ритму або кардіовертером-дефібрилятором, у яких потім виникло погіршення СН, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, і які мають значну пропорцію ритму правого шлуночка (ПШ), повинні бути розглянуті з точки зору застосування CRT	IIa	Пацієнти з ФВЛШ $\leq 35\%$ з встановленим звичайний водієм ритму або кардіовертером-дефібрилятором, у яких потім виникло погіршення СН, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, і які мають значну пропорцію ритму правого шлуночка (ПШ), повинні бути розглянуті з точки зору застосування CRT. Однак це не застосовується при стабільній СН	IIb
Рекомендації з ведення пацієнтів із гострою СН (ГСН)			
Призначення комбінації петльового діуретика та тiazидоподібного діуретика повинно бути розглянуте у пацієнтів з резистентними набряками, що не відповідають на збільшення доз петльових діуретиків	IIa	Призначення комбінації петльового діуретика та тiazидоподібного діуретика або спіронолактону може бути розглянуте у пацієнтів з резистентними набряками або недостатньою зміною симптомів у відповідь на лікування	IIb
Пацієнтам з ГСН та САТ > 110 мм рт.ст. може бути показане застосування в/в вазодилаторів як початкової терапії для покращення симптомів і зменшення застою	IIb	Пацієнтам з гіпертензивною ГСН в/в вазодилатори повинні застосовуватися як початкова терапія для покращення симптомів і зменшення застою	IIa

2021	Клас	2016	Клас
Рутинне використання опіатів не рекомендоване, крім випадків пацієнтів з сильним/нестерпним болем або збудженням	III	Опіати можуть застосовуватися з обережністю для зниження задишки та збудження у пацієнтів зі значною задишкою. Треба брати до уваги можливе виникнення нудоти та гіповентиляції	IIb
Короткочасне застосування механічної підтримки кровообігу (MCS) повинно розглядатися у пацієнтів з кардіогенним шоком як місток до видужання (BTR), місток до рішення (BTD), місток до містка (BTV). Інші показання включають лікування причини кардіогенного шоку, або довготривалу MCS, або трансплантацію	IIa	Короткочасне застосування механічної підтримки кровообігу (MCS) може розглядатися у пацієнтів з рефрактерним кардіогенним шоком, залежно від віку пацієнта, супутніх захворювань і неврологічних функцій	IIb
Рекомендації з ведення пацієнтів із СН та фібриляцією передсердь (ФП)			
Оральні антикоагулянти прямої дії (DOACs) рекомендовані за наявності показань до терапії антагоністами вітаміну К (VKA) у пацієнтів із СН, крім випадків помірного або значного мітрального стенозу або механічних протезах клапанів серця	I	Пацієнтам із СН та неклапанною ФП, яким показана антикоагулянтна терапія на базі балів CHA2DS2-VASc, новітні оральні антикоагулянти (NOAC) повинні отримати перевагу перед варфарином і бути розглянуті до застосування, бо NOAC пов'язані з меншим ризиком інсульту, внутрішньочерепних виливів і смертності, що переважають збільшений ризик шлунково-кишкових кровотеч	IIa
Бета-блокатори повинні застосовуватися для коротко- та довгострокового контролю ЧСС у пацієнтів із СН та ФП	IIa	У пацієнтів із СН I-III класу NYHA, бета-блокатори, що зазвичай приймаються орально, є безпечними ліками, рекомендованими для терапії першої лінії для контролю частоти скорочень шлуночків при еуволемічному стані пацієнтів	I
У випадках чіткого зв'язку між пароксизмальною чи персистентною ФП та погіршенням симптомів СН, що залишається на фоні медикаментозної терапії, необхідно розглянути застосування катетерної абляції для запобігання або лікування ФП	IIa	Катетерна абляція АВ вузла може застосовуватися для контролю ЧСС та зменшення симптомів у пацієнтів, нечутливих або нетолерантних до інтенсивного медикаментозного контролю ЧСС та ритму, з розумінням того, що такі пацієнти стануть залежними від штучного водія ритму	IIb
Рекомендації з ведення пацієнтів із СН та хронічним коронарним синдромом (ХКС)			
Коронарна реваскуляризація повинна застосовуватися з метою полегшення симптомів стенокардії (або еквівалентів стенокардії) у пацієнтів з HFrEF, ХКС та коронарною анатомією, що підходить для реваскуляризації, незважаючи на ОМТ, що включає антиангінальні препарати	IIa	Реваскуляризація міокарда рекомендована у випадках збереження стенокардії на фоні антиангінального лікування	I
Рекомендації з ведення пацієнтів із СН та ЦД			
SGLT2 інгібітори (канагліфлозін, дапагліфлозін, емпагліфлозін, ертугліфлозін, сотагліфлозін) рекомендовані пацієнтам з ЦД 2 типу з ризиком СС подій для зниження частоти госпіталізацій з приводу СН, великих серцево-судинних подій, термінальної ниркової недостатності та серцевої смерті	I	Емпагліфлозін має бути розглянутий для пацієнтів з ЦД 2 типу з метою запобігання або затримки початку СН та продовження тривалості життя	IIa

AF – фібриляція передсердь; GCH – гостра серцева недостатність; AV – атріо-шлуночкова; BTV – міст до мосту; BTD – міст до рішення; BTR – міст до відновлення серця; CAD – ішемічна хвороба серця; CCS – хронічний коронарний синдром; CHA2DS2-VASc – застійна серцева недостатність або дисфункція лівого шлуночка, гіпертонія, вік ≥ 75 (вдвічі), цукровий діабет, інсульт (вдвічі) – захворювання судин, вік 65–74, категорія статі (жінки) (оцінка); CRT – ресинхронізуюча терапія серця; KT – комп'ютерна томографія; CTCA – комп'ютерна томографія коронароангіографія; CV – серцево-судинна; DCM – дилатаційна кардіоміопатія; DOAC – прямиї пероральні антикоагулянти; СН – серцева недостатність; HFrEF – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ICD – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; LBBB – блокада лівої ніжки пучка Гіса; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; MCS – механічна підтримка кровообігу; NOAC – неантагоніст вітаміну К пероральний антикоагулянт; NYHA – Нью-Йоркська асоціація серця; ОМТ – оптимальна медикаментозна терапія; QRS – Q, R і S зубці ЕКГ; RV – правий шлуночок/шлуночок; SBP – систолічний артеріальний тиск; SGLT2 – котранспортер натрію-глюкози 2; ЦД 2 – цукровий діабет 2 типу; VKA – антагоніст вітаміну К.

3. Визначення, епідеміологія та прогноз

3.1 Визначення серцевої недостатності

Серцева недостатність – це не окремий патологічний діагноз, а клінічний синдром, що складається з основних симптомів (наприклад, задишка, набряк гомілок і втома), які можуть супроводжуватися певними ознаками (наприклад, підвищення тиску в яремних венах, хрипи в легенях і периферичний набряк). Це стан, пов'язаний зі структурною та/або функціональною аномалією серця, що призводить до підвищення внутрішньосерцевого тиску та/або недостатнього серцевого викиду в стані спокою та/або під час фізичного навантаження.

Визначення етіології основної серцевої дисфункції є обов'язковим для діагностики СН, оскільки конкретна патологія може визначити подальше лікування. Найчастіше СН виникає внаслідок дисфункції міокарда: систолічної, діастолічної або обох. Однак патологія клапанів, перикарда та ендокарда, а також порушення серцевого ритму та провідності також можуть викликати або сприяти виникненню СН.

3.2 Термінологія

3.2.1. Серцева недостатність із збереженою, помірно зниженою та зниженою фракцією викиду

Традиційно СН поділяють на різні фенотипи на основі вимірювання фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (табл. 3). Обґрунтування цього пов'язане з оригінальними дослідженнями лікування СН, які продемонстрували суттєво покращені результати у пацієнтів із ФВЛШ $\leq 40\%$. Однак СН охоплює весь діапазон ФВЛШ (нормально розподіленої змінної), і вимірювання за допомогою ехокардіографії піддається істотній варіабельності. Ми визначилися з такою класифікацією СН (табл. 3):

- Знижена ФВЛШ визначається як $\leq 40\%$, тобто це пацієнти, у яких є значне зниження систолічної функції ЛШ. Така СН позначається як HFrEF.
- Пацієнти з ФВЛШ від 41 до 49 % мають незначне зниження систолічної функції ЛШ, тобто HFmrEF. Ретроспективний аналіз РКД при HFrEF або СН зі збереженою фракцією викиду (HFpEF), які включали пацієнтів із фракцією викиду в діапазо-

ні 40–50 %, свідчать про те, що вони можуть отримати користь від лікування, подібного до тих, у кого ФВЛШ ≤ 40 %. Цей висновок підтримує перейменування HFrEF із «серцева недостатність із середньою фракцією викиду» на «серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду».

- Пацієнти, в яких є симптоми та ознаки СН з ознаками структурних та/або функціональних аномалій серця та/або підвищеного вмісту натрійуретичних пептидів (НП), а також із ФВЛШ ≥ 50 %, мають СН зі збереженою ФВ (HFpEF).

Діагностика HFpEF, HFrEF та HFpEF висвітлюється більш детально у відповідних розділах (розділи 5, 7 та 8 відповідно). Ці визначення узгоджуються з нещодавнім звітом про універсальне визначення серцевої недостатності.

Пацієнти з некардіологічними захворюваннями, наприклад, анемія, захворювання легень, нирок, щитоподібно залози або печінки, можуть мати симптоми й ознаки, дуже схожі на симптоми СН, але за відсутності серцевої дисфункції вони не відповідають критеріям СН. Однак ці патології можуть співіснувати із СН і загострювати синдром СН.

3.2.2 Дисфункція правого шлуночка

Серцева недостатність також може бути наслідком дисфункції правого шлуночка (ПШ). Механіка та функція ПШ змінюються в умовах перевантаження тиском або об'ємом. Хоча основною етіологією хронічної недостатності ПШ є легенева гіпертензія, спричинена дисфункцією ЛШ, є ряд інших причин дисфункції ПШ (наприклад, інфаркт міокарда (ІМ), аритмогенна правошлуночкова кардіоміопатія (ARVC) або захворювання клапана). Діагноз визначається за допомогою кількісної оцінки загальної функції ПШ, найчастіше за допомогою ехокардіографії, з використанням принаймні одного з таких вимірювань: зміна фракційної площі (FAC); систолічна екскурсія тристулкової кільцевої площини (TAPSE); і систолічна S швидкість тристулкового кільця, отримана

Таблиця 3. Визначення та критерії серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду, помірно зниженою фракцією викиду та збереженою фракцією викиду.

Тип СН	HFrEF	HFrEF	HFpEF
Критерій	1	Симптоми \pm ознаки ^a	Симптоми \pm ознаки ^a
	2	ФВ ЛШ ≤ 40 %	ФВ ЛШ 41-49 % ^b
	3		Об'єктивні ознаки структурних та/або функціональних порушень серця, що узгоджуються з наявністю діастолічної дисфункції ЛШ/підвищеним тиском наповнення ЛШ, включаючи підвищення натрійуретичного пептиду ^c

СН – серцева недостатність; HFrEF – серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду; HFpEF – серцева недостатність із збереженою фракцією викиду; HFrEF – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ЛШ – лівий шлуночок; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

^a – Ознаки можуть не бути на ранніх стадіях СН (особливо при HFpEF) і у пацієнтів, які лікуються оптимально.

^b – При діагностиці HFrEF наявність інших ознак структурного захворювання серця (наприклад, збільшення розміру лівого передсердя, гіпертрофія ЛШ або ехокардіографічні показники порушення наповнення ЛШ) робить діагноз більш вірогідним.

^c – Для діагностики HFpEF, чим більша кількість наявних аномалій, тим вище ймовірність HFpEF.

за допомогою доплер-дослідження. Діагностика та лікування дисфункції ПШ вичерпно висвітлюються в нещодавній статті Асоціації серцевої недостатності (HFA).

3.2.3 Інша поширена термінологія, що використовується при серцевій недостатності

Серцева недостатність зазвичай поділяється на дві форми: хронічна серцева недостатність (ХСН) і гостра серцева недостатність (ГСН). ХСН описує пацієнтів, в яких уже встановлений діагноз СН або у кого симптоми з'являються поступово. Якщо ХСН погіршується раптово або повільно, епізод можна описати як «декомпенсовану» СН. Це може призвести до госпіталізації або лікування за допомогою внутрішньовенної (в/в) діуретичної терапії в амбулаторних умовах. Крім того, СН може перебігати гостріше. Обидва варіанти розглядаються в розділі про ГСН (розділ 11).

Деякі пацієнти із СН можуть повністю одужати (напр. СН при алкогольної кардіоміопатії, вірусному міокардиті, синдромі Такоцубо, перипортальної кардіоміопатії (PPCM) або тахікардіоміопатії). В інших пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ може спостерігатися значне або, навіть, повне відновлення систолічної функції ЛШ після прийому медикаментозної терапії та лікування.

3.2.4 Термінологія, що стосується тяжкості симптомів серцевої недостатності

Найпростішою класифікацією, що використовується для опису тяжкості СН, є функціональна класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) (табл. 4). Однак вона залежить виключно від симптомів, і є багато інших кращих прогностичних показників при СН. Важливо, що пацієнти з легкими симптомами все ще можуть мати високий ризик госпіталізації та смерті. Прогнозування результату особливо важливе при задоволеній СН, при визначенні необхідності трансплантації та апаратної терапії. Це буде детально розглянуто в розділі про задоволену СН (розділ 10).

Таблиця 4. Функціональна класифікація Нью-Йоркської асоціації серця на основі тяжкості симптомів і фізичної активності

Клас I	Відсутність обмеження фізичної активності. Звичайна фізична активність не викликає надмірної задишки, втоми або серцебиття
Клас II	Незначне обмеження фізичної активності. Комфортний стан у спокої, але звичайна фізична активність призводить до надмірної задишки, втоми або серцебиття
Клас III	Помітне обмеження фізичної активності. Комфортний стан у спокої, але менша активність, призводить до надмірної задишки, втоми або серцебиття
Клас IV	Неможливість виконувати будь-які фізичні навантаження без дискомфорту. Симптоми можуть бути в стані спокою. При виконанні будь-яких фізичних навантажень дискомфорт посилюється

3.3 Епідеміологія та природний перебіг серцевої недостатності

3.3.1. Захворюваність і поширеність

У розвинених країнах з урахуванням віку захворюваність на СН може падати, імовірно, відображаючи краще лікування серцево-судинних захворювань, але через старіння загальна захворюваність зростає. Зараз захворюваність СН в Європі становить приблизно 3/1 000 людино-років (усі вікові групи) або приблизно 5/1 000 людино-років у дорослих. Поширеність СН, здається, становить 1–2 % дорослих. Оскільки дослідження зазвичай включають лише розпізнані/діагностовані випадки СН, справжня

поширеність, ймовірно, буде вищою. Поширеність збільшується з віком: приблизно від 1 % для осіб віком <55 років, до >10 % для осіб віком 70 років і старше. Зазвичай вважають, що, з тих, хто страждає на СН, близько 50 % мають HFrEF і 50 % мають HFpEF/HFmrEF, в основному на основі досліджень госпіталізованих пацієнтів. Довгостроковий реєстр ESC в амбулаторних умовах повідомляє, що 60 % мають HFrEF, 24 % мають HFmrEF, а 16 % мають HFpEF. Дещо більше 50 % хворих на HF – жінки.

3.3.2 Етіологія серцевої недостатності

Найпоширеніші причини (а також деякі ключові дослідження) СН наведені в таблиці 5. Етіологія СН варіює залежно від географії. У країнах західного типу та розвинених країнах ішемічна хвороба серця (ІХС) та гіпертонія є домінуючими факторами.

Що стосується ішемічної етіології, HFmrEF нагадує HFrEF, з вищою частотою основної ІХС порівняно з HFpEF.

3.3.3 Природний перебіг і прогноз

Прогноз у пацієнтів із СН значно покращився після публікації перших досліджень лікування кілька десятиліть тому. Однак він ще залишається поганим, а якість життя (ЯЖ) також помітно знижується. Поліпшення прогнозу обмежується тими, хто страждає від HFrEF.

Рівень смертності вищий в обсерваційних дослідженнях, ніж у клінічних дослідженнях. У когорті округу Олмстед рівень смертності через 1 та 5 років після встановлення діагнозу для всіх типів хворих на СН становив 20 % та 53 % відповідно, між 2000 та 2010 роками. У дослідженні, що об'єднує групи Framingham Heart Study (FHS) і Cardiovascular Health Study (CHS), повідомлялося про смертність у 67 % протягом 5 років після встановлення діагнозу. Незважаючи на те, що вони отримують менше лікування, засноване на доказах, жінки виживають краще, ніж чоловіки.

Загальний прогноз кращий при HFmrEF, порівняно з HFrEF. Слід зазначити, що зміни фракції викиду з часом є звичайним явищем, і пацієнти, які прогресують від HFmrEF до HFrEF, мають гірший прогноз, ніж ті, хто залишається стабільним або переходить до категорії вищої фракції викиду.

Зазвичай вважається, що HFpEF забезпечує краще виживання, ніж HFrEF, але більшість обсерваційних досліджень показують, що ця різниця є незначною. Натомість, великий мета-аналіз MAGGIC зробив висновок, що скоригований ризик смертності для пацієнтів із HFpEF був значно нижчим, ніж у пацієнтів з HFrEF.

Дослідження, проведені в кількох країнах, показали, що між 1980 і 2000 роками виживання хворих на СН помітно покращилося. Проте з тих пір ця позитивна тенденція, можливо, вирівнялася.

Після первинної діагностики хворих на СН госпіталізують в середньому раз на рік. З 2000 по 2010 рік середній рівень госпіталізації в когорті округу Олмстед становив 1,3 на людину на рік. Цікаво, що більшість (63 %) госпіталізацій була пов'язана з причинами, не пов'язаними із серцево-судинними захворюваннями. Дослідження, проведені в кількох європейських країнах і США, показали, що рівень госпіталізації при СН досяг піку в 1990-х роках, а потім знизився. Однак у недавньому дослідженні випадків СН, проведеному між 1998 і 2017 роками у Сполученому Королівстві, показники перших госпіталізацій з урахуванням віку зросли на 28 % як для всіх причин, так і для госпіталізованих із СН, і на 42 %

для осіб, які не входять до реєстраційних повідомлень. Ці збільшення були вищими у жінок, можливо, пов'язані з вищим рівнем супутніх захворювань. Ризик госпіталізації СН у пацієнтів з цукровим діабетом у 1,5 рази вищий, порівняно з контрольною групою. ФП, більш високий індекс маси тіла (ІМТ) і вищий глікований гемоглобін (HbA1c), а також низька оцінена швидкість клубочкової фільтрації (eGFR) є сильними предикторами госпіталізації з СН.

У зв'язку зі зростанням кількості населення, старінням і поширеністю супутніх захворювань, очікується, що абсолютна кількість госпіталізацій з приводу СН значно збільшиться в майбутньому, можливо, на 50 % у наступні 25 років.

4. Хронічна серцева недостатність

4.1 Ключові етапи діагностики хронічної серцевої недостатності

Діагноз ХСН вимагає наявності симптомів та/або ознак СН і об'єктивних ознак серцевої дисфункції (див. табл. «Алгоритм діагностики СН»). Типові симптоми включають задишку, втому й набряк щиколотки (табл. 6). Симптоми та ознаки не мають достатньої точності, щоб використовувати їх окремо для встановлення діагнозу СН.

Діагноз ХСН більш вірогідний у пацієнтів з ІМ в анамнезі, артеріальною гіпертензією, ІХС, цукровим діабетом, зловживанням алкоголем, хронічною хворобою нирок (ХНП), кардіотоксичною хімотерапією, а також у пацієнтів із сімейним анамнезом КМП або раптовою смертю.

Алгоритм діагностики СН

	Підозра на СН <ul style="list-style-type: none"> • Фактори ризику • Симптоми та прояви • Зміни на ЕКГ 	
Ні	NT-proBNP ≥ 125 нг/мл Або BNP ≥ 35 нг/мл	
	ТАК	Або ж при сильній підозрі на СН Або коли немає даних про NT-proBNP/BNP
	Ехокардіографія	
Ні	Порушення на ЕХО КГ	
	Так	
	СН підтверджена Необхідно визначити фенотип СН згідно з показниками ФВЛШ	
	≤ 40 % (HFrEF) 41-49 % (HFmrEF) ≥ 50 % (HFpEF)	
	Визначити етіологію і почати лікування	
	СН маловірогідна	
	Розглянути інші діагнози	

Алгоритм діагностики серцевої недостатності. BNP – В-тип натрійуретичний пептид; ЕКГ – електрокардіограма; HFmrEF – серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду; HFrEF – серцева недостатність із збереженою фракцією викиду; HFpEF – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; NT-proBNP – N-кінцевий натрійуретичний пептид про-В типу. Аномальні ехокардіографічні дані описані детальніше у відповідних розділах HFrEF (розділ 5), HFmrEF (розділ 7) і HFpEF (розділ 8).

Таблиця 5. Причини серцевої недостатності, поширені форми прояву та специфічні методи дослідження

Причина	Приклади проявів	Специфічні дослідження
ІХС	Інфаркт міокарда. Стенокардія або «еквівалентні стенокардії» аритмії	Інвазивна коронарна ангіографія, КТ коронарографія, Візуалізаційні стрес-тести (ехо, ядерні, CMR)
Гіпертензія	Серцева недостатність зі збереженою систолічною функцією, злаякісна гіпертензія/гострий набряк легень	24 год амбулаторний моніторинг АТ метанефрини плазми, візуалізація ниркової артерії, ренін і альдостерон
Клапанні захворювання	Первинне захворювання клапана, наприклад, аортальний стеноз. Вторинне захворювання клапана, напр. функціональна регургітація, вроджена вада клапана	Черезстравохідне стресове ЕХО КГ
Аритмії	Передсердні тахіаритмії Шлуночкові аритмії	Амбулаторний запис ЕКГ. Електрофізіологічне дослідження, якщо є показання
Кардіоміопатії	Усі дилатаційні, гіпертрофічні та рестриктивні, аритмогенні правшлуночкові кардіоміопатії; перипортального синдрому Такоцубо; токсини: алкоголь, кокаїн, залізо, мідь	MPT серця (CMR), генетичне тестування, MPT серця з катетеризацією правого та лівого серця, ангіографія, мікроелементи, токсикологія, печінкові проби (LFT), GGT
Вроджена вада серця	Вроджена виправлена транспозиція великих артерій, шунтові ураження; відновлена тетрада Фалло Ебштейна	MPT серця
Інфекції	Вірусний міокардит, хвороба Чагаса, ВІЛ-інфекція, хвороба Лайма	MPT серця, біопсія ендоміокарда (EMB), серологічні дослідження
Медикаментозно-індуковані стани	Антрацикліни, трастузумаб, VEGF інгібітори, інгібітори імунної відповіді, інгібітори протеасом, RAF+MEK інгібітори	
Інфільтративні ураження	Амілоїд, саркоїдоз, неопластичні ураження	Електрофорез сироватки та вільні легкі ланцюги, білок Бенс-Джонса, сцинтиграфія кісток, CMR, СТ-PET, EMB Serum ACE, CMR, FDG-PET, КТ органів грудної порожнини, EMB CMR, EMB
Хвороби накопичення	Гемохроматоз, хвороба Фабрі, хвороби накопичення глікогену	Дослідження заліза, генетичні дослідження, CMR (T2* зображення), EMB α-галактозидаза А, CMR (картування T1)
Хвороби ендоміокарда	Ендоміокардальний фіброз після радіотерапії, еозинофілія, карциноїд	CMR EMB 24-годинна сеча 5-HIAA
Хвороби перикарда	Інфільтративна кальцифікація	КТ органів грудної порожнини, MPT серця, катетеризація правого та лівого серця
Метаболічні порушення	Ендокринні захворювання, хвороби харчування (дефіцит тіаміну, вітаміну В1 і селену), аутоімунні захворювання	TFT, метанефрини плазми, ренін та альдостерон, кортизол, специфічні поживні речовини плазми ANA, ANCA, огляд ревматолога
Нейром'язові захворювання	Атаксія Фрідріха, м'язова дистрофія	Дослідження нервової провідності, електроміограма, генетика СК, електроміограма

5-HIAA – 5-гідроксіндолацтова кислота; ACE – ангіотензин-перетворювальний фермент; ANA – антиядерне антитіло; ANCA – антиядерні цитоплазматичні антитіла; ARVC – аритмогенна правшлуночкова кардіоміопатія; АТ – артеріальний тиск; CAD – ішемічна хвороба серця; CMP – кардіоміопатія; CMR – магнітний резонанс серця; СК – креатинінкіназа; КТ – комп'ютерна томографія; ЕКГ – електрокардіограма; Ехо – ехокардіографія; EMB – ендоміокардальна біопсія; FDG – фтордезоксиглюкоза; GGT – гамма-глутамілтрансфераза; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; h – година; LFT – тест функції печінки; LGE – пізні посилення гадолінієм; MEK – мітоген-активована протеїнкіназа; PET – позитронно-емісійна томографія; TFT – тест функції щитоподібної залози; VEGF – фактор росту ендотелію судин.

Для оцінки пацієнтів з підозрою на хронічну СН рекомендують наступні діагностичні тести:

- Електрокардіограма (ЕКГ). Нормальна ЕКГ робить діагноз СН малоімовірним. На ЕКГ можуть виявлятися такі аномалії, як ФП, зубці Q, гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) і розширений комплекс QRS (табл. 7), які підвищують вірогідність діагностики СН, а також можуть визначати подальше лікування.
- Рекомендується вимірювати NP, якщо є така можливість. Концентрація натрійуретичного пептиду типу В (BNP) у плазмі крові <35 пг/мл, N-термінального натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP) <125 пг/мл або середньорегіонального проатріального натрійуретичного пептиду (MR-proANP) <40 пмоль/л роблять діагноз СН малоімовірним. Більш детально це буде розглянуто в розділі 4.2.
- Базові дослідження, такі як сечовина та електроліти сироватки, креатинін, загальний аналіз крові, тести функції печінки та

щитоподібної залози, рекомендуються для диференціації СН від інших станів, надання прогностичної інформації та визначення потенційної терапії.

- Ехокардіографія рекомендується як ключове дослідження для оцінки серцевої функції. Крім визначення ФВЛШ, ехокардіографія також надає інформацію про інші параметри, такі, як розмір камери, ексцентричну або концентричну ГЛШ, регіональні відхилення руху стінки (що може вказувати на основну ІХС, синдром Такоцубо або міокардит), функцію ПШ, легеневу гіпертензію, клапанну функцію та маркери діастолічної функції.
- Рентген органів грудної порожнини рекомендується для дослідження інших потенційних причин задишки (наприклад, захворювання легень). Це також може бути підтвердженням доказом СН (наприклад, легеневий застій або кардіомегалія).

Рекомендовані діагностичні тести всім пацієнтам з підозрою на хронічну серцеву недостатність:

Рекомендації	Клас	Рівень
BNP NT-proBNP	I	B
ЕКГ у 12 відведеннях	I	C
Трансторакальна ЕХО КГ	I	C
Рентгенографія органів грудної порожнини	I	C
Рутинні аналізи крові на супутні захворювання, включно з формулою крові, сечовиною та електролітами, функція щитоподібної залози, глюкоза натще та HbA1c, ліпіди, вміст заліза (TSAT або феритин)	I	C

BNP – B-тип натрійуретичний пептид; ЕКГ – електрокардіограма; HbA1c – глікований гемоглобін; NT-proBNP – N-кінцевий натрійуретичний пептид про-В типу; TSAT – насичення трансферину.

4.2 Натрійуретичні пептиди (НП)

Визначення концентрації НП у плазмі крові рекомендується як початковий діагностичний тест у пацієнтів із симптомами, що вказують на СН, щоб виключити діагноз. Підвищені концентрації підтверджують діагноз СН, корисні для прогнозування і можуть визначати подальші дослідження серця. Однак слід зазначити, що є багато причин підвищеного НП, як серцево-судинні, так і несерцево-судинні, які можуть зменшити їх діагностичну точність (табл. 7). Ці причини включають ФП, збільшення віку та гостре або хронічне захворювання нирок. І навпаки, концентрації НП можуть бути непропорційно низькими у пацієнтів з ожирінням.

4.2.1 Використання в негострих умовах

Діагностична цінність НП, на додаток до ознак і симптомів та інших діагностичних тестів, таких як ЕКГ, була оцінена в кількох дослідженнях в умовах первинної медико-санітарної допомоги. Метою цих досліджень було виключити або встановити діагноз СН. Спеціальна група розглядала дослідження належної якості, які включали точки відсікання НП до своїх діагностичних алгоритмів, нижче яких вірогідність СН була надзвичайно низькою. Верхня межа норми в негострому стані становить 35 пг/мл для BNP і 125 пг/мл для NT-proBNP. У цих дослідженнях негативні прогностичні значення концентрацій НП нижче цих порогових значень коливаються від 0,94 до 0,98. Для MR-proANP при ХСН доступно менше даних, ніж при ГСН. Для виключення СН можна використовувати концентрацію <40 пмоль/л.

4.3 Дослідження для визначення основної етіології хронічної серцевої недостатності

Рекомендовані тести для визначення основної етіології ХСН узагальнені в таблиці 5.

Ехокардіографія з фізичним навантаженням або фармакологічна стресова ехокардіографія може використовуватися для оцінки індукційної ішемії у тих, хто вважається придатним для коронарної ревазуляризації. У пацієнтів із HFrEF, ураженням клапанів або незрозумілою задишкою стрес-ехокардіографія може допомогти уточнити діагноз.

Магнітно-резонансна томографія серця (CMR) із пізнім підвищенням гадолінієм (LGE), картуванням T1 та позаклітинним об'ємом дозволить виявити фіброз/рубець міокарда, який зазвичай є субендокардіальним у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), на відміну від рубця на середині стінки, характерного для

дилатаційної кардіоміопатії (ДКМ). Крім того, CMR дозволяє дослідити стан міокарда, зокрема при міокардиті, амілоїдозі, саркоїдозі, хворобі Шагаса, хворобі Фабрі, неущільненій КМП ЛШ, гемохроматозі та аритмогенній кардіоміопатії.

Комп'ютерна томографія коронарної ангіографії (КТКА) може бути розглянута у пацієнтів з низькою або середньою ймовірністю ІХС перед тестом або у пацієнтів із двозначними неінвазивними стрес-тестами, щоб виключити діагноз ІХС.

Однофотонна емісійна КТ (ОФЕКТ, SPECT) також може бути використана для оцінки ішемії та життєздатності міокарда, запалення або інфільтрації міокарда. Сцинтиграфія з міченим технецієм (Tc) бісфосфонатом показала високу чутливість і специфічність для візуалізації транстиретинового амілоїду серця.

Коронароангіографія рекомендована пацієнтам із СН, які мають стенокардію або «еквівалент стенокардії», незважаючи на фармакологічну терапію, для встановлення діагнозу ІХС та її тяжкості. Коронароангіографія може бути розглянута у пацієнтів з HFrEF, які мають проміжну або високу ймовірність ІХС перед тестом і які вважаються потенційно придатними для коронарної ревазуляризації.

5. Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду**5.1 Діагноз серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду**

Діагноз HFrEF вимагає наявності симптомів та/або ознак СН та зниженої фракції викиду (ФВ ЛШ $\leq 40\%$). Найчастіше це виявляється за допомогою ехокардіографії. Докладну інформацію про стандарти якості, яких слід дотримуватися при визначенні наявності зниженої систолічної функції ЛШ за допомогою ехокардіографії, можна знайти в позиції Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI). Якщо оцінка ФВ неможлива за допомогою ехокардіографії, використовується CMR або рідше ядерні методи досліджень.

Алгоритм діагностики HFrEF зображено на рисунку 1. Для отримання інформації про дослідження основної етіології, будь ласка, зверніться до таблиці 5.

5.2 Фармакологічні методи лікування пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду**5.2.1 Цілі фармакоterapiї пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду.**

Фармакоterapia є наріжним каменем лікування HFrEF, і її слід застосовувати до розгляду апаратної терапії та поряд з немедикаментозними втручаннями.

Є три основні цілі лікування пацієнтів із HFrEF: (I) зниження смертності, (II) запобігання повторних госпіталізацій через погіршення СН та (III) покращення клінічного статусу, функціональної здатності та якості життя.

Основні докази, що підтверджують рекомендації цього розділу для пацієнтів із симптоматичною HFrEF, наведені в додатковій таблиці 1.

У таблиці «Ведення пацієнтів з HFrEF» зображено алгоритм стратегії лікування, включаючи ліки та пристрої у пацієнтів із HFrEF, для показань I класу для зниження смертності (від усіх причин або СС). Нижче наведені рекомендації щодо кожного лікування.

5.2.2 Загальні принципи фармакотерапії серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду

Модуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) і симпатичної нервової системи інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або інгібіторами рецепторів ангіотензину-неприлізину (ARNI), бета-блокаторами та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (AMP) продемонструвала докази покращення виживання, зниження ризику госпіталізації при СН та зменшення симптомів у пацієнтів із HFrEF. Ці препарати служать основою фармакотерапії пацієнтів із HFrEF. Тріада ІАПФ/ARNI, бета-блокатор і AMP рекомендована як основний метод

Таблиця 6. Симптоми та ознаки, характерні для серцевої недостатності

Симптоми	Ознаки
Типові	Більш специфічні
Задишка Ортопноє Пароксизмальна нічна задишка Знижена толерантність до фізичних навантажень Втома, збільшення часу на відновлення після фізичних навантажень Набряк щиколотки	Підвищений центральний тиск в яремних венах Гепатоягулярний рефлюкс Третій тон серця (ритм галопу) Верхівковий імпульс зміщений вбік
Менш типові	Менш специфічні
Нічний кашель Хрипи Відчуття здуття Втрата апетиту Сплутаність свідомості (особливо у літніх людей) Депресія Серцебиття Запаморочення Синкопе Бендопноє	Збільшення ваги (>2 кг/тиждень) Втрата ваги (при заданій СН) Гіпотрофія тканин (кахексія) Шум у серці Периферичний набряк (щиколотки, крижі, калитка) Легенева крепітація Плевральний випіт Тахікардія Нерегулярний пульс Тахіпноє Дихання Чейна-Стокса Гепатомегалія Асцит Холодні кінцівки Олігурія Вузкий пульсовий тиск

Таблиця 7. Причини підвищення концентрації натрійуретичних пептидів

Серцеві	Серцева недостатність ГКС Легенева емболія Міокардит Гіпертрофія лівого шлуночка Гіпертрофічна або рестриктивна кардіоміопатія Клапанна хвороба серця Вроджена вада серця Передсердні та шлуночкові тахіаритмії Забій серця Кардіоверсія, шок при кардіостимуляторі Хірургічні втручання на серці Легенева гіпертензія
Несерцеві	Похилий вік Ішемічний інсульт Субарахноїдальний крововилив Порушення функції нирок Порушення функції печінки (переважно цироз печінки з асцитом) Паранеопластичний синдром ХОЗЛ Тяжкі інфекції (включаючи пневмонію та сепсис) Сильні опіки Анемія Тяжкі метаболічні та гормональні порушення (наприклад, тиреотоксикоз, діабетичний кетоз)

Рекомендації щодо спеціалізованих діагностичних тестів для окремих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю для виявлення зворотних/лікованих причин серцевої недостатності

Рекомендації	Клас	Рівень
МРТ серця		
МРТ серця рекомендоване для оцінки структури міокарда та його функції у пацієнтів з вузьким ЕХО акустичним вікном	I	C
МРТ серця рекомендоване для дослідження міокарда при підозрі на інфільтративні захворювання, хворобу Фабрі, запальні захворювання (міокардит), некомпактну (губчасту) КМП ЛШ, амілоїд, саркоїдоз, надлишок заліза/гемахромотоз	I	C
МРТ серця з пізнім підвищенням гадолінію повинно проводитись при ДКМП для диференціювання між ішемічним та неішемічним ураженням міокарда	IIa	C
Інвазивна коронарна ангіографія (пацієнти, що потенційно підходять для коронарної ревазуляризації)		
Інвазивна коронарна ангіографія рекомендована пацієнтам із стенокардією, що зберігається на фоні фармакологічної терапії або симптоматичних шлуночкових аритміях	I	B
Інвазивна коронарна ангіографія може застосовуватися у пацієнтів з HFrEF із середньою або високою претестовою вірогідністю ІХС і наявністю ознак ішемії при неінвазивних стрес-тестах	IIb	B
Неінвазивні тести		
СТСА повинна використовуватися у пацієнтів з низькою до середньої претестовою вірогідністю ІХС або у пацієнтів з неозначеними результатами неінвазивних стрес-тестів з метою визначення наявності стенозу коронарних артерій	IIa	C
Візуалізація з неінвазивним стрес-тестом (МРТ серця, стрес-ЕХО-КГ, SPECT/PET) можуть застосовуватися для оцінки ішемії міокарда та її мінливості у пацієнтів з ІХС, які підходять для коронарної ревазуляризації	IIb	B
Тестування з фізичним навантаженням може застосовуватись для визначення зворотної ішемії міокарда та причини задишки	IIb	C
Тести із серцево-легеневим навантаженням		
Тести із серцево-легеневими вправами рекомендовані як частина оцінки можливості трансплантації серця та/або механічної підтримки кровообігу MCS	I	C
Тести із серцево-легеневими навантаженнями повинні використовуватися для оптимізації призначених фізичних навантажень	IIa	C
Тести із серцево-легеневими вправами повинні використовуватися для визначення причин незрозумілої задишки та непереносності фізичних навантажень	IIa	C
Катетеризація правого серця		
Катетеризація правого серця рекомендована пацієнтам з тяжкою СН для оцінки потенціальної трансплантації серця або MCS	I	C
Катетеризація правого серця повинна застосовуватися у пацієнтів з підозрою на СН внаслідок констриктивного перикардиту, рестриктивної КМП, вроджених вад серця або станів з підвищеним викидом	IIa	C
Катетеризація правого серця повинна проводитися у пацієнтів з можливою легеневою гіпертензією за оцінками ЕХО з метою підтвердження діагнозу та оцінки зворотності процесу перед корекцією клапанної/структурної вади серця	IIa	C
Катетеризація правого серця може проводитися у деяких пацієнтів з HFrEF для уточнення діагнозу	IIb	C
Ендоміокардіальна біопсія		
ЕМВ повинна застосовуватися у пацієнтів з прогресуючою СН на фоні стандартної терапії при можливій наявності специфічного діагнозу, який може бути підтверджений тільки біопсією	IIa	C

T1XC – ішемічна хвороба серця; CMR – магнітний резонанс серця; STCA – комп'ютерна томографія коронароангіографія; DCM – дилатаційна кардіоміопатія; ЕМВ – ендоміокардіальна біопсія; СН – серцева недостатність; HFrEF – серцева недостатність із збереженою фракцією викиду; HFrEF – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; LGE – пізні посилення гадолінієм; LV – лівий шлуночок; MCS – механічна підтримка кровообігу; PET – позитронно-емісійна томографія; SPECT – одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія.

Ведення пацієнтів з HFrEF

		<ul style="list-style-type: none"> • іАПФ/ARNI • бета-блокатор • АМР • Дапагліфлозин/емпагліфлозин • Петльовий діуретик при затримці рідини (Клас I) 	
ФВЛШ $\leq 35\%$ та QRS < 130 мс та якщо доречно	ФВЛШ $> 35\%$ або апаратна терапія не показана або не доречна	Синусовий ритм та ФВЛШ $\leq 35\%$ та QRS ≥ 130 мс	
Імплантований кардіовертер-дефібрилятор		CRT-Db/-P	
Неішемчна (Клас IIa)	Ішемчна (Клас I)	QRS 130-149 мс (клас IIa)	QRS ≥ 150 мс (клас I)
Якщо симптоми не зникають, розгляньте лікувальні підходи з рекомендацій Класу II			

Терапевтичний алгоритм Лікування Показання I класу для хворого із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду. іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; ARNI – інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину; CRT-D – ресинхронізуюча терапія серця за допомогою дефібрилятора; CRT-P – кардіостимулятор для ресинхронізаційної терапії; ICD – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; HFrEF – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; QRS – Q, R і S зубці ЕКГ; SR – синусовий ритм. Як заміна ACE-I. b – там, де це доречно. Клас I – зелений. Клас IIa – жовтий.

лікування для цих пацієнтів, якщо вони не протипоказані або не мають непереносності. Дози препаратів повинні збільшуватися шляхом титрування до доз, що використовувались в клінічних дослідженнях (або до максимально переносних доз, якщо інше неможливо). У цьому керівництві все ще рекомендується використовувати ARNI як заміну іАПФ у відповідних пацієнтів, у яких залишаються симптоми на терапії іАПФ, бета-блокаторів та АМР; проте ARNI можна розглядати як терапію першої лінії замість іАПФ. Рекомендовані дози цих препаратів наведено в таблиці 8. Блокатори ангіотензин-рецепторів (БРА) все ще відіграють роль у тих, хто не переносить іАПФ або ARNI.

Інгібітори котранспортера натрію-глюкози 2 (SGLT2) дапагліфлозин та емплагліфлозин, додані до терапії іАПФ/ARNI/бета-блокаторами/АМР, знижували ризик смерті від серцево-судинних захворювань та погіршення СН у пацієнтів із HFrEF. Якщо вони не протипоказані та переносяться, дапагліфлозин або емплагліфлозин рекомендовані всім пацієнтам із HFrEF, які вже лікуються іАПФ/ARNI, бета-блокаторами та АМР, незалежно від того, чи є у них цукровий діабет чи ні.

Для окремих пацієнтів із HFrEF можуть застосовуватися інші препарати. Вони обговорюються в розділі 5.4.

5.3 Препарати, рекомендовані всім пацієнтам із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду

5.3.1 Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

іАПФ були першим класом препаратів, які доведено знижують смертність і захворюваність у пацієнтів із HFrEF. Також було показано, що вони покращують симптоми. Вони рекомендуються всім пацієнтам за відсутності протипоказань або непереносності. Їх слід титрувати до максимально переносних рекомендованих доз.

Таблиця 8. Доказові дози препаратів, що модифікують захворювання, у ключових рандомізованих дослідженнях у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду

	Початкова доза	Цільова доза
іАПФ		
Каптоприл ^a	6,25 мг 3 рази на добу	50 мг 3 рази на добу
Еналаприл	2,5 мг 2 рази на добу	10–20 мг два рази на добу
Лізиноприл ^b	2,5–5 мг 1 раз на добу	20–35 мг 1 раз на добу
Раміприл	2.5 мг 2 рази на добу	5 мг 2 рази на добу
Трандолаприл ^c	0.5 мг 1 раз на добу	4 мг 1 раз на добу
ARNI		
Сакубітрил/валсарат	49/51 мг 2 рази на добу ^d	97/103 мг 2 рази на добу
Бета-блокатори		
Біспролол	1.25 мг 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
Карведилол	3.125 мг 2 рази на добу	25 мг 2 рази на добу
Метопролол суццинат (CR/XL)	12.5–25 мг 1 раз на добу	200 мг 1 раз на добу
Небівололд	1.25 мг 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
АМР		
Еплеренон	25 мг 1 раз на добу	50 мг 1 раз на добу
Спіронолактон	25 мг 1 раз на добу ^e	50 мг 1 раз на добу
SGLT2 інгібітори		
Дапагліфлозин	10 мг 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
Емплагліфлозин	10 мг 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
Інші препарати		
Кандесертан	4 мг 1 раз на добу	32 мг 1 раз на добу
Лосартан	50 мг 1 раз на добу	150 мг 1 раз на добу
Валсартан	40 мг 2 рази на добу	160 мг 2 рази на добу
Івабрадин	5 мг 2 рази на добу	7.5 мг 2 рази на добу
Версигуат	2.5 мг 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
Дигоксин	62.5 мкг 1 раз на добу	250 мкг 1 раз на добу
Гідралазин/Ізосорбід динітрат	37.5 мг/20 мг 3 рази на добу	75 мг/40 мг 3 рази на добу

іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; ARNI – інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину; CR – контрольований випуск; АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; SGLT2 – котранспортер натрію-глюкози 2; XL – розширений випуск.

a – Вказує на АПФ-I, коли цільове дозування визначено за результатами досліджень після інфаркту міокарда.

b – Вказує на ліки, для яких було показано, що більша доза знижує захворюваність/смерть, порівняно з меншою дозою того ж препарату, але не має істотного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, і оптимальна доза не визначена.

c – Сакубітрил/валсартан може мати необов’язкову нижчу початкову дозу 24/26 мг два рази на добу для тих, у кого в анамнезі була симптоматична гіпотензія.

d – Вказує на те, що лікування не знижує серцево-судинну систему або смертність від усіх причин у пацієнтів із серцевою недостатністю (або виявлено, що вона не є гіршою за лікування, яке це робить).

e – Пацієнтам з масою тіла понад 85 кг можна призначати максимальну дозу 50 мг двічі на добу.

f – Спіронолактон має необов’язкову початкову дозу 12,5 мг для пацієнтів, у яких стан нирок або гіперкаліємія вимагають обережності.

Фармакологічні методи лікування, показані пацієнтам із серцевою недостатністю (клас II–IV за NYHA) зі зниженою фракцією викиду (ФВЛШ $\leq 40\%$)

Рекомендації	Клас	Рівень
іАПФ рекомендовані пацієнтам з HFrEF для зниження ризику СН госпіталізацій і смерті	I	A
Бета-блокатори рекомендовані пацієнтам з стабільною HFrEF для зниження ризику СН госпіталізацій і смерті	I	A
АМР рекомендовані пацієнтам з HFrEF для зниження ризику СН госпіталізацій і смерті	I	A
Дапагліфлозин або емплагліфлозин рекомендовані пацієнтам з HFrEF для зниження ризику СН госпіталізацій і смерті	I	A
Сакубітрил/валсартан рекомендовані як заміщення іАПФ пацієнтам з HFrEF для зниження ризику СН госпіталізацій і смерті	I	B

Практичні рекомендації щодо використання іАПФ наведено в додатковій таблиці 2.

5.3.2 Бета-блокатори

Доведено, що бета-блокатори знижують смертність і захворюваність у пацієнтів із HFrEF, на додаток до лікування іАПФ і діуретиками. Вони також покращують симптоми хвороби. Існує консенсус, що іАПФ та бета-блокатори можуть призначатися разом, як тільки встановлено діагноз симптоматичної HFrEF. Немає доказів на користь початку прийому бета-блокаторів перед іАПФ, і навпаки. Бета-блокатори слід розпочинати у клінічно стабільних пацієнтів з еуволемією з низьких доз і поступово підвищувати до максимальної переносимої дози. Пацієнтам, які госпіталізовані з ГСН, прийом бета-блокаторів слід обережно починати в стаціонарі після стабілізації гемодинаміки.

Мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів усіх основних досліджень бета-блокаторів при HFrEF не показав жодної переваги щодо госпіталізації та смертності у підгрупі пацієнтів із HFrEF з ФП. Однак, оскільки це ретроспективний аналіз підгрупи, і оскільки бета-блокатори не підвищували ризику, рекомендаційний комітет вирішив не давати окрему рекомендацію щодо серцевого ритму.

Практичні вказівки щодо застосування бета-блокаторів наведено в додатковій таблиці 3.

5.3.3 Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

АМР (спіронолактон або еплеренон) рекомендуються, додатково до іАПФ і бета-блокаторів, усім пацієнтам із HFrEF для зниження смертності та ризику госпіталізації при СН. Вони також покращують симптоми. АМР блокують рецептори, які зв'язують альдостерон і, з різним ступенем спорідненості, рецептори інших стероїдних гормонів (наприклад, кортикостероїдів і андрогенів). Еплеренон більш специфічний щодо блокади альдостерону і, отже, викликає менше гінекомастії.

Слід бути обережними при застосуванні АМР пацієнтам із порушенням функції нирок і пацієнтам з концентрацією калію в сироватці $>5,0$ ммоль/л.

Практичні вказівки щодо використання АМР наведено в додатковій таблиці 4.

5.3.4 Інгібітори ангіотензинових рецепторів-неприлізину

У дослідженні PARADIGM-HF було показано, що сакубітрил/валсартан, ARNI, перевершує еналаприл у зниженні госпіталіза-

цій у зв'язку з погіршенням СН, серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин у пацієнтів з амбулаторною HFrEF із ФВ ЛШ $\leq 40\%$ (змінено на $\leq 35\%$ під час дослідження). Пацієнти в дослідженні мали підвищені концентрації NP у плазмі, eGFR ≥ 30 мл/хв/1,73 м² і могли переносити еналаприл, а потім сакубітрил/валсартан протягом періоду введення. Додаткові переваги сакубітрилу/валсартану включали поліпшення симптомів і якість життя, зниження частоти виникнення цукрового діабету, що вимагає лікування інсуліном, і зниження eGFR, а також зниження рівня гіперкаліємії. Крім того, застосування сакубітрилу/валсартану може дозволити зменшити потребу в петльових діуретиках. Симптоматична гіпотензія спостерігалася частіше у пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, ніж еналаприл, але, незважаючи на розвиток гіпотензії, ці пацієнти також отримали клінічні переваги від терапії сакубітримом/валсартаном.

Тому рекомендується замінити іАПФ або БРА на сакубітрил/валсартан у амбулаторних пацієнтів із HFrEF, які мають симптоми СН, незважаючи на оптимальне лікування, зазначене вище. Два дослідження вивчали застосування ARNI у госпіталізованих пацієнтів, деякі з яких раніше не отримували іАПФ. Початок у таких умовах виглядає безпечним і зменшує наступні випадки смерті від серцево-судинних захворювань або госпіталізації від СН на 42%, порівняно з еналаприлом. Таким чином, можна розглянути можливість початку застосування сакубітрилу/валсартану у пацієнтів, які не отримували іАПФ (тобто de novo) із HFrEF (клас рекомендацій IIb, рівень доказовості B). Пацієнти, які починають лікування сакубітримом/валсартаном, повинні мати відповідний артеріальний тиск (АТ) і eGFR ≥ 30 мл/хв/1,73 м². Для мінімізації ризику ангіоневротичного набряку після терапії АПФ-І необхідний період вимивання протягом щонайменше 36 годин.

Практичні вказівки щодо використання ARNI наведено в додатковій таблиці 5.

5.3.5 Інгібітори котранспортера 2 натрію та глюкози

У дослідженні DAPA-HF досліджували довгострокові ефекти дапагліфлозину (інгібітора SGLT2), порівняно з плацебо, на додаток до оптимальної медичної терапії (ОМТ), на захворюваність та смертність у пацієнтів з амбулаторним HFrEF. Пацієнти брали участь у дослідженні, якщо вони були в Класі СН II–IV за NYHA, і мали ФВ ЛШ $\leq 40\%$, незважаючи на ОМТ. Пацієнти також повинні були мати підвищений NT-proBNP у плазмі та eGFR ≥ 30 мл/хв/1,73 м².

Терапія дапагліфлозином привела до зниження первинної кінцевої точки на 26%, а саме комбінації погіршення СН (госпіталізація або термінове відвідування, що привело до внутрішньовенної терапії СН) або смерті від СС. Обидва ці компоненти значно зменшилися. Крім того, дапагліфлозин знижував смертність від усіх причин, полегшував симптоми СН, покращував фізичну функцію та якість життя у пацієнтів із симптоматичною HFrEF. Переваги були помітні рано після початку лікування дапагліфлозином, а абсолютне зниження ризику було значним. Переваги виживання спостерігалися в однаковій мірі у пацієнтів із HFrEF з і без діабету, а також у всьому спектрі значень HbA1c.

Згодом у дослідженні EMPEROR-Reduced було встановлено, що емплагліфлозин знижував комбіновану первинну кінцеву точку смерті від серцево-судинної хвороби або госпіталізації від СН на

25 % у пацієнтів із симптомами СН класу II–IV за NYHA і ФВЛШ ≤ 40 %, незважаючи на ОМТ. Це дослідження включало пацієнтів із ШКФ >20 мл/хв/1,73 м², в ньому також спостерігалось зменшення зниження ШКФ у осіб, які отримували емпагліфлозин. Це також було пов'язано з покращенням якості життя. Хоча в дослідженні EMPEROR-Reduced не було значного зниження смертності від серцево-судинних захворювань, нещодавній мета-аналіз досліджень DAPA-HF і EMPEROR-Reduced не виявив гетерогенності в смертності від СС.

Тому дапагліфлозин або емпагліфлозин рекомендовано на додаток до ОМТ з ІАПФ/ARNI, бета-блокатором і АМР пацієнтам із HFrEF незалежно від статусу цукрового діабету. Діуретичні/натрійуретичні властивості інгібіторів SGLT2 можуть запропонувати додаткові переваги у зменшенні застійних явищ і можуть зменшити потребу в петльових діуретиках.

Рекомендації	Клас	Рівень
Петльові діуретики		
Діуретики рекомендовані пацієнтам з HFrEF з симптомами і ознаками застою з метою полегшення симптомів СН, покращення переносимості фізичних навантажень та зниження частоти СН госпіталізацій	I	C
Блокатори рецепторів ангіотензину		
БРА рекомендовані для зниження ризику СН госпіталізації та СС смерті у пацієнтів з симптомами СН, які не переносять ІАПФ або ARNI (такі пацієнти повинні також отримувати бета-блокатор або АМР)	I	B
Інгібітор Іf-каналів		
Івабрадин повинен бути розглянутий для лікування симптоматичних пацієнтів з ФВЛШ ≤ 35 %, при синусовому ритмі і ЧСС в спокої ≥ 70 уд./хв, не дивлячись на прийом цільових доз бета-блокаторів (або максимально переносимих доз, якщо нижче за цільову), ІАПФ або ARNI та АМР, для зниження ризику СН госпіталізації та СС смерті	IIa	B
Івабрадин повинен бути розглянутий для лікування симптоматичних пацієнтів з ФВЛШ ≤ 35 %, при синусовому ритмі і ЧСС в спокої ≥ 70 уд./хв, які не переносять або мають протипоказання до лікування бета-блокаторами, для зниження ризику СН госпіталізації та СС смерті. Такі пацієнти повинні також отримувати ІАПФ або ARNI та АМР	IIa	C
Розчинний стимулятор рецепторів гуанілатциклази		
Верісігуат може застосовуватися у пацієнтів з СН II–IV класу за NYHA, у яких спостерігалось погіршення СН не дивлячись на лікування ІАПФ або ARNI, бета-блокаторами та АМР, для зниження ризику СС смертності та СН госпіталізації	IIb	B
Гідразазин та ізосорбиду динітрат		
Гідразазин та ізосорбиду динітрат повинні застосовуватися у чорношкірих пацієнтів з ФВЛШ ≤ 35 % або з ФВЛШ <45 % із супутньою дилатацією ЛШ і СН III–IV NYHA не дивлячись на лікування ІАПФ або ARNI, бета-блокаторами та АМР, для зниження ризику СН госпіталізації та СС смерті	IIa	B
Гідразазин та ізосорбиду динітрат можуть застосовуватися у пацієнтів з симптоматичною HFrEF та непереносимістю ІАПФ, БРА або ARNI (або при наявності протипоказань) для зниження ризику смерті	IIb	B
Дигоксин		
Дигоксин може застосовуватися у пацієнтів з симптоматичною HFrEF і синусовим ритмом не дивлячись на лікування ІАПФ або ARNI, бета-блокаторами та АМР для зниження ризику госпіталізацій (з усіх причин та СН)	IIb	B

Комбінований інгібітор SGLT-1 і 2, сотагліфлозин, також вивчався у пацієнтів з цукровим діабетом, які були госпіталізовані з СН. Препарат зменшив смертність від серцево-судинних захворювань та госпіталізацію з приводу СН.

Терапія інгібіторами SGLT2 може підвищити ризик повторних генітальних грибкових інфекцій. Очікується невелике зниження ШКФ після початку лікування, яке є оборотним і не повинно призводити до передчасного припинення прийому препарату.

Практичні рекомендації щодо застосування інгібіторів SGLT2 дапагліфлозин та емпагліфлозин наведені в додатковій таблиці 6.

Інші лікарські засоби, які рекомендовані або мають бути розглянуті в окремих пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду.

Інші фармакологічні методи лікування, показані вибраним пацієнтам із серцевою недостатністю II–IV класу NYHA зі зниженою фракцією викиду (ФВЛШ ≤ 40 %)

5.4 Інші лікарські засоби, які рекомендовані або мають бути розглянуті в окремих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду

5.4.1 Діуретики

Петльові діуретики рекомендуються для зменшення ознак та/або симптомів застою у пацієнтів із HFrEF. Якість доказів щодо діуретиків погана, а їх вплив на захворюваність і смертність не вивчався в РКД. Однак слід також пам'ятати, що основні випробування лікування HFrEF, що модифікують захворювання, проводилися на фоні високого рівня використання петльових діуретиків. Один мета-аналіз показав, що у пацієнтів із HFrEF петльові та тіазидні діуретики знижують ризик смерті та погіршення СН, порівняно з плацебо, а порівняно з активним контролем діуретики покращують фізичну здатність.

Петльові діуретики викликають більш інтенсивний і коротший діурез, ніж тіазиди, хоча вони діють синергетично (послідовна блокада нефрона), і їх комбінацію можна використовувати для лікування резистентності до діуретиків. Однак побічні ефекти є більш імовірними, і ці комбінації слід застосовувати лише з обережністю. Слід зазначити, що інгібітори ARNI, АМР та SGLT2 також можуть мати діуретичні властивості.

Метою діуретичної терапії є досягнення та підтримання еуволемії за допомогою найнижчої дози діуретика. У деяких пацієнтів з еуволемією/гіповолемією застосування діуретичних препаратів може бути зменшене або припинене. Пацієнтів слід навчити самостійно регулювати дозу діуретика на основі моніторингу симптомів/ознак застою рідини та щоденного вимірювання ваги.

Практичні рекомендації щодо застосування діуретиків наведено в додатковій таблиці 7.

5.4.2 Блокатори рецепторів ангіотензину II типу 1

Місце БРА в лікуванні HFrEF за останні кілька років змінилося. Тепер їх рекомендують пацієнтам, які не можуть переносити ІАПФ або ARNI через серйозні побічні ефекти. Кандесартан у дослідженні CHARM-Alternative зменшив смертність від серцево-судинних захворювань та госпіталізації при СН у пацієнтів, які не отримували ІАПФ через попередню непереносимість. Валсартан, на додаток до звичайної терапії, включаючи ІАПФ, зменшив кількість госпіталізацій при СН у дослідженні Val-HeFT. Проте жоден БРА не знизив смертність від усіх причин у жодному дослідженні.

5.4.3 Інгібітор If-каналу

Івабрадин уповільнює частоту серцевих скорочень шляхом пригнічення If каналу в синусовому вузлі, тому ефективний лише у пацієнтів із синусовим ритмом. Івабрадин знижував комбіновану кінцеву точку смертності від серцево-судинних захворювань та госпіталізації при СН у пацієнтів із симптоматичною HFrEF з ФВ ЛШ $\leq 35\%$, з госпіталізацією СН за останні 12 місяців, при синусовому ритмі (СР) та з ЧСС ≥ 70 ударів за хвилину, які отримували терапію, засновану на доказах, включаючи іАПФ (або БРА), бета-блокатор та АМР. Наша рекомендація заснована на частоті серцевих скорочень ≥ 70 ударів за хвилину, що використовувалася в дослідженні SHIFT. Однак Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) схвалило використання івабрадину в Європі у пацієнтів із HFrEF з ФВ ЛШ $\leq 35\%$ та при синусовому ритмі з ЧСС у спокої ≥ 75 ударів на хвилину, оскільки в цій групі івабрадин забезпечував виживання на основі даних аналізу ретроспективної підгрупи. Необхідно докласти всіх зусиль, щоб розпочати та збільшити терапію бета-блокаторами до рекомендованих/максимально переносимих доз до того, як розглянути питання івабрадину.

Практичні вказівки щодо застосування івабрадину наведені в додатковій таблиці 8.

5.4.4. Комбінація гідралазину та ізосорбиду динітрату

Немає чітких доказів, які б припускали використання цієї комбінованої терапії з фіксованою дозою для всіх пацієнтів із HFrEF. Невелике РКД, проведене за участю темношкірих пацієнтів, показало, що додавання комбінації гідралазину та ізосорбиду динітрату до традиційної терапії (іАПФ, бета-блокатор та МРА) знижувало смертність та частоту госпіталізацій при СН у пацієнтів із HFrEF та Класи III–IV за NYHA. Ці результати складно екстраполювати пацієнтам іншого расового чи етнічного походження.

Крім того, комбінація гідралазину та ізосорбиду динітрату може бути розглянута у пацієнтів із симптомами HFrEF, які не можуть переносити будь-який з іАПФ, ARNI або БРА (або якщо вони протипоказані), щоб зменшити смертність. Однак ця рекомендація заснована на результатах відносно невеликого спільного дослідження Veterans Administration Cooperative Study, яке включало лише пацієнтів чоловічої статі з симптоматичним HFrEF, які отримували дигоксин і діуретики.

5.4.5 Дигоксин

Дигоксин може бути розглянутий у пацієнтів із HFrEF і синусовим ритмом для зниження ризику госпіталізації, хоча його вплив на тих, хто регулярно лікується бета-блокаторами, не був перевірений. У дослідженні DIG загальний вплив дигоксину на смертність був нейтральним.

Ефекти дигоксину у пацієнтів із HFrEF та ФП не вивчалися в РКД. Деякі дослідження припускають потенційно вищий ризик подій у пацієнтів з ФП, які отримують дигоксин, тоді як інший мета-аналіз на основі неРКД прийшов до висновку, що дигоксин не має шкідливого впливу на смертність у пацієнтів з ФП та СН, більшість у яких була HFrEF. Таким чином, у пацієнтів із симптоматичною СН та ФП дигоксин може бути корисним для лікування пацієнтів із HFrEF та ФП із прискореним шлуночковим ритмом, коли інші терапевтичні варіанти не можуть бути використані.

Дигоксин має вузьке терапевтичне вікно, тому його рівень слід перевіряти, щоб концентрація дигоксину в сироватці крові була $< 1,2$ нг/мл. Також слід бути обережним при застосуванні його

жінкам, людям похилого віку, слабким пацієнтам, які страждають гіпокаліємією та недостатнім харчуванням. У пацієнтів зі зниженою функцією нирок можна розглянути можливість застосування дигітоксину. Застосування дигітоксину при СН та синусовому ритмі в даний час досліджується.

5.4.6 Нещодавно повідомлені досягнення в результаті досліджень серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду

Розчинний стимулятор рецепторів гуанілатциклази

У дослідженні VICTORIA оцінювали ефективність та безпеку перорального стимулятора рецепторів гуанілатциклази, веріцигуату, у пацієнтів зі зниженою ФВ та нещодавно декомпенсованою ХСН. Частота первинної кінцевої точки смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації з приводу СН була нижчою серед тих, хто отримував веріцигуат, ніж серед тих, хто отримував плацебо. Зниження смертності від усіх причин або смертності від серцево-судинних захворювань не спостерігалось. Таким чином, можна розглянути можливість застосування веріцигуату, на додаток до стандартної терапії HFrEF, для зниження ризику СС смертності та госпіталізації з приводу СН.

Активатор серцевого міозину

У дослідженні GALACTIC-HF оцінювали ефективність та безпеку активатора серцевого міозину, омекамтів мекарбілу, у пацієнтів із HFrEF, включаючи пацієнтів як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах. Первинна кінцева точка першої події СН або серцево-судинної смерті була знижена на 8%. Суттєвого зниження смертності від серцево-судинних захворювань не було. В даний час цей препарат не ліцензований для застосування при СН. Однак у майбутньому його можна буде розглянути як додаток до стандартної терапії HFrEF для зниження ризику СС смертності та госпіталізації з приводу СН.

5.5 Стратегічний фенотипічний огляд лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду

На додаток до загальних методів лікування, розглянутих у розділі 5, для окремих пацієнтів доцільно розглянути інші методи лікування. Вони детально розглянуті в наступних розділах. Деякі з основних із них (тобто ті, що мають класи I та IIa смертності/госпіталізації), зображені в таблиці «Ведення пацієнтів з HFrEF (1)». Вплив деяких втручань на симптоми/якість життя наведено в додатковій таблиці 9.

6. Керування серцевим ритмом при серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду

У цьому розділі наведено рекомендації щодо використання імплантованих кардіовертер-дефібриляторів (ІКД) та серцевої ресинхронізаційної терапії (СРТ). Інші імплантовані пристрої будуть обговорені в кінці цього розділу.

6.1 Імплантований кардіовертер-дефібрилятор

Велика частка смертей серед пацієнтів із СН, особливо у тих, хто має легкі симптоми, відбувається раптово й несподівано. Багато з них можуть бути викликані електричними порушеннями, включаючи шлуночкові аритмії, брадикардію та асистолію, хоча деякі спричинені іншими гострими судинними подіями. Було показано, що лікування, яке покращує або уповільнює прогресування

Ведення пацієнтів з HFrEF (1)

Для зниження смертності – для всіх пацієнтів				
iАПФ/ARNI	Бета-блокатори	AMP	SGLT2i	
Для зниження госпіталізації/смертності від СН – для деяких пацієнтів				
При об'ємному перевантаженні – ДІУРЕТИКИ				
Синусовий ритм з БЛНПГ ≥ 150 мс – CRT-P/D (штучний водій ритму і серцева ресинхронізація)		Синусовий ритм з БЛНПГ 130–149 мс або без БЛНПГ ≥ 150 мс – CRT-P/D (штучний водій ритму і серцева ресинхронізація)		
Ішемічна етіологія – імплантований дефібрилятор-кардіовертер (ICD)		Неішемічна етіологія – імплантований дефібрилятор-кардіовертер (ICD)		
ФП Антикоагулянти	ФП Дигоксин Ізоляція легеневих вен	ІХС Аортокоронарне шунтування АКШ (CABG)	Залізодефіцит Заліза карбоксимальтоза	
Аортальний стеноз Хірургічна заміна клапана (SAVR/TAVI)	Мітральна регургітація Транскатетерна пластика край до краю	Синусовий ритм з ЧСС > 70 уд./хв Івабрадин	Чорна шкіра Гідралазин/ іzosорбїду динітрат	Непереносимість iАПФ/ARNI БРА (ARB)
Для деяких пацієнтів з вираженою СН				
Трансплантація серця		Механічна підтримка серця (MCS) як міст до трансплантації або міст до кандидатури	Довгострокова MCS як цільова терапія	
Для зниження частоти госпіталізації СН та покращення якості життя – для всіх пацієнтів				
Фізична реабілітація				
Ведення пацієнта мультидисциплінарною командою лікарів				

Центральна ілюстрація. Стратегічний фенотипічний огляд лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. ACE-I=інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; ARB=блокатор рецепторів ангіотензину; ARNI=інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину; BB=бета-блокатор; b.p.m=ударів за хвилину; BTC=міст до кандидатури; BTT=міст до трансплантації; АКШ=коронарне шунтування; CRT-D=ресинхронізуюча терапія серця з дефібрилятором; CRT-P=кардіостимулятор для ресинхронізаційної терапії; DT=лікування за призначенням; СН=серцева недостатність; HFrEF=серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ICD=імплантований кардіовертер-дефібрилятор; ISDN=іzosорбїду динітрат; LBBB=блокада лівої ніжки пучка Гіса; MCS=механічна підтримка кровообігу; MRA=антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; MV=мітральний клапан; PVI=ізоляція легеневої вени; ЯК=якість життя; SAVR=хірургічна заміна аортального клапана; SGLT2i=інгібітор котранспортера 2 натрію-глюкози; SR=синусовий ритм; TAVI=транскатетерна заміна аортального клапана; TEE=транскатетер від краю до краю. Код кольору для класів рекомендацій: ■ для класу рекомендації I; ■ для класу рекомендації IIa (див. таблицю 1 для додаткової інформації про класи рекомендацій). Показані варіанти управління з рекомендаціями класів I та IIa. Дивіться конкретні таблиці для тих, хто має рекомендації класу IIb.

серцево-судинної хвороби, зменшує щорічний рівень раптової смерті, але ці методи не лікують аритмічні події, коли вони виникають. ІКД ефективні для корекції потенційно летальних шлуночкових аритмій, а у випадку трансвенозних систем також запобігають брадикардії. Деякі антиаритмічні препарати можуть зменшувати частоту тахіаритмій і раптової смерті, але вони не знижують загальну смертність і можуть її підвищувати.

6.1.1 Вторинна профілактика раптової серцевої смерті

Порівняно з лікуванням аміодароном ІКД знижують смертність у тих, хто пережив зупинку серця, і у пацієнтів, у яких спостерігалися тривалі симптоматичні шлуночкові аритмії. ІКД рекомендується таким пацієнтам, коли метою є збільшення виживання; при прийнятті рішення про імплантацію слід враховувати позицію пацієнта та його якість життя, ФВ ЛШ (користь для виживання невізначена, якщо ФВ ЛШ $> 35\%$) та відсутність інших захворювань, які можуть призвести до смерті протягом наступного року.

6.1.2 Первинна профілактика раптової серцевої смерті

У аналізі понад 40 000 пацієнтів із 12 ключових досліджень СН частота раптової серцевої смерті знизилася на 44% за 20-річний період (з середини 1990-х до 2015 року). Це майже напевно пов'язано з прогресом у лікуванні СН, оскільки багато ключових методів лікування, рекомендованих настановами, включаючи бета-блокатори, AMP, сакубітріл/валсартан і кардіостимулятори CRT (CRT-P), знижують ризик раптової смерті. У той час як вищез-

гадані методи лікування СН, як було показано, знижують смертність у пацієнтів із HFrEF, аміодарон не знижує її. Однак, якщо його потрібно застосовувати, його слід застосовувати з обережністю через значний профіль побічних ефектів. І навпаки, дронедазон та антиаритмічні засоби класу I діазепірамід, енкаїнід та флекаїнід не слід застосовувати для профілактики аритмій через збільшення смертності, що спостерігається у клінічних дослідженнях.

Незважаючи на те, що ІКД зменшує частоту раптової аритмічної смерті у пацієнтів із HFrEF, слід очікувати, що у пацієнтів, які добре лікуються, додаткова користь від ІКД буде нижчою. У дослідженні DANISH рівень раптової смерті був низьким у пацієнтів з неішемічною кардіоміопатією; лише 70 пацієнтів із 1116, які спостерігалися протягом 5 років, мали раптову смерть. Хоча спостерігалось помірне абсолютне зниження частоти раптової смерті за допомогою пристрою, що містить дефібрилятор, це не значно покращило загальний ризик смертності. Однак аналіз підгруп припустив, що перевага була у пацієнтів ≤ 70 років. У недавньому мета-аналізі досліджень, які вивчали вплив ІКД на неішемічну КМП, перевага виживання все ще спостерігалась, хоча ефект був значно ослаблений включеннями у дослідження.

У середньому пацієнти з ІХС мають більший ризик раптової смерті, ніж пацієнти з неішемічною КМП, і тому, хоча відносні переваги подібні, абсолютна користь є більшою у пацієнтів з ІХС. Два РКД не показали жодної користі у пацієнтів, яким імплантували ІКД

Рекомендації щодо імплантованого кардіовертера-дефібрилятора пацієнтам із серцевою недостатністю

Рекомендації	Клас	Рівень
Вторинна профілактика		
ІКД рекомендований для зниження ризику раптової смерті та смертності від усіх причин у пацієнтів, які перенесли епізод шлуночкової аритмії з порушенням гемодинаміки, і які мають очікувану тривалість життя більше 1 року з гарним функціональним станом, при відсутності незворотних причин або якщо шлуночкова аритмія не розвинулась < 47 годин після ІМ	I	A
Первинна профілактика		
ІКД рекомендований для зниження ризику раптової смерті та смертності від усіх причин у пацієнтів з СН II–III NYHA ішемічної етіології (якщо вони не мали ІМ в попередні 40 днів) та ФВЛШ $\leq 35\%$ на фоні 3 місяців і більше ОМТ, з очікуваною тривалістю життя значно більше 1 року з гарним функціональним станом	I	A
ІКД повинен бути розглянутий для зниження ризику раптової смерті та смертності від всіх причин у пацієнтів з симптомами СН (II–III клас NYHA) неішемічної етіології, та ФВЛШ $\leq 35\%$ не дивлячись на більше ніж 3 місяці ОМТ, за умови, що очікувана тривалість життя є значно більшою за 1 рік з гарним функціональним станом	IIb	A
Перед заміною генератора оцінка стану пацієнтів повинна проводитися дуже уважно досвідченим кардіологом, тому що цілі лікування, потреби та клінічний статус пацієнта можуть змінитися до того часу	IIa	B
Зовнішній ІКД може бути застосований у пацієнтів з СН, які мають ризик раптової серцевої смерті, протягом короткого періоду часу, або як місток до імплантованого ІКД	IIb	B
Установка ІКД не рекомендована протягом 40 днів після ІМ тому що імплантація в цей час не покращує прогноз	III	A
ІКД терапія не рекомендована пацієнтам з СН IV класу NYHA з вираженими симптомами, рефрактерними до медикаментозного лікування, крім випадків, коли пацієнти є кандидатами на серцеву ресинхронізаційну терапію, допоміжний шлуночковий пристрій або трансплантацію серця	III	C

протягом 40 днів після ІМ. Хоча раптові аритмічні смерті були зменшені, це було врівноважено збільшенням неаритмічних смертей. Відповідно, ІКД для первинної профілактики в цей період протипоказаний. Крім того, імплантація ІКД рекомендована лише в тому випадку, якщо протягом мінімум 3 місяців ОМТ не вдалося підвищити ФВЛШ до $>35\%$. ОМТ в ідеалі включає використання рекомендованих препаратів класу I для HFREF. Однак дослідження ІКД, які ми цитуємо, були ще до використання інгібіторів ARNI та SGLT2. Невідомо, чи імплантація ІКД знижує смертність у тих, у кого ФВЛШ $>35\%$. Триває випробування терапії ІКД у таких пацієнтів із наявністю рубця на МРТ серця.

6.1.3 Відбір пацієнта для встановлення імплантованого кардіовертера-дефібрилятора

Пацієнти з HFREF і тривалістю QRS ≥ 130 мс можуть розглядатися для CRT з дефібрилятором (CRT-D), а не ІКД. Додаткову інформацію див. у розділі про CRT (розділ 6.2).

У пацієнтів із помірною або тяжкою СН зниження частоти раптової смерті може бути частково або повністю компенсоване збільшенням смертності внаслідок погіршення СН. Тому терапія ІКД не рекомендується пацієнтам класу IV за NYHA з тяжкими симптомами, рефрактерними до фармакологічної терапії, які не є кандидатами на шлуночковий допоміжний пристрій (VAD) або

трансплантацію серця. Такі пацієнти мають дуже обмежену тривалість життя і, ймовірно, помруть від відмови насосної функції серця. Аналогічно, пацієнти з серйозними супутніми захворюваннями, які навряд чи виживуть більше 1 року з хорошою якістю життя, навряд чи отримають істотну користь від ІКД.

Хоча дослідження DANISH не показало значної користі від терапії ІКД у пацієнтів з неішемічною КМП, слід пам'ятати, що неішемічна КМП є гетерогенним станом, і деякі підгрупи (наприклад, ламінопатії, саркоїдоз) мають більш високий ризик раптової смерті, і тому заслуговують уважного розгляду можливості імплантації ІКД. У цьому відношенні можуть бути корисними інструменти, що допомагають стратифікації ризику (наприклад, навантаження на рубець при магнітно-резонансній томографії).

Пацієнтів слід проконсультувати щодо призначення ІКД та залучити до процесу прийняття рішень. Вони також повинні знати про потенційні ускладнення, пов'язані з імплантацією, будь-які додаткові наслідки для водіння та ризик надмірних шоків. Крім того, пацієнтів слід інформувати про обставини, коли дефібрилятор (або компонент дефібрилятора CRT-D) може бути деактивованій (наприклад, термінальна хвороба) або експлантований (наприклад, інфекція або відновлення функції ЛШ). Подальші своєчасні бесіди щодо дезактивації дефібрилятора повинні проводитися разом із пацієнтом та особами, які доглядають за ними.

Коли генератор ІКД досягає кінця свого терміну служби або потребує експлантації, його не слід замінювати автоматично. Натомість слід приймати спільні рішення. Пацієнти повинні бути ретельно оцінені досвідченим кардіологом, оскільки цілі лікування могли змінитися після імплантації (ризик фатальної аритмії може бути нижчим, або ризик неаритмічної смерті може бути вищим). Виникає суперечка, чи слід пацієнтам, у яких ФВЛШ значно покращилася, і яким не потрібна терапія приладами протягом усього терміну дії ІКБ, імплантувати інший пристрій.

6.1.4 Програмування імплантованого кардіовертера-дефібрилятора

Звичайне порогове тестування дефібриляції не проводиться після імплантації ІКД або CRT-D, оскільки це не покращує ефективність шоку та не зменшує ризик аритмічної смерті. Консервативне програмування з великими затримками між виявленням і терапією, що надає ІКД, різко знижує ризик як неадекватних, так і адекватних, але непотрібних шоків. Як правило, для первинної профілактики дефібрилятори запрограмовані так, щоб мінімізувати стимуляцію (наприклад, шлуночкова стимуляція вимоги VVI при 40/хв), а зона лікування тахікардії >200 /хв. В кінцевому підсумку і особливо для вторинної профілактики програмування має бути адаптовано відповідно до конкретних потреб пацієнта.

6.1.5 Підшкірні та переносні імплантовані кардіовертери-дефібрилятори

Підшкірні ІКД (S-ICD) виявляються такими ж ефективними, як і звичайні трансвенозні ІКД з подібною частотою ускладнень. Хоча ризик невідповідних шоків спочатку виявився вищим, покращений відбір пацієнтів показав, що підшкірні ІКД не поступаються трансвенозним ІКД у цьому відношенні. Вони можуть бути кращим варіантом для пацієнтів із утрудненим венозним доступом або тих, хто потребує експлантації ІКД через інфекцію. Пацієнти повинні бути ретельно відібрані, оскільки S-ICD не можуть лікувати брадіарит-

мію (за винятком стимуляції після шоку) і не можуть забезпечити стимуляцію проти тахікардії або ресинхронізаційну терапію. Очікуються значні РКД з цими пристроями та більш довгострокові дані щодо безпеки та ефективності.

Кардіовертер-дефібрилятор, який можна носити, здатний розпізнавати та лікувати шлуночкові аритмії, може застосовуватися протягом обмеженого періоду часу в окремих пацієнтів із СН, які мають високий ризик раптової смерті, але в інших випадках непридатні для імплантації ІКД. Однак у дослідженні VEST не вдалося продемонструвати, що кардіовертер-дефібрилятор, який можна носити, зменшує аритмічну смерть у пацієнтів із ФВЛШ $\leq 35\%$ після нещодавнього гострого ІМ.

Щоб отримати детальніші рекомендації щодо застосування/показань ІКД, ми направляємо читача до Рекомендацій ESC/European Heart Rhythm Association (EHRA) щодо шлуночкових тахіаритмій та раптової серцевої смерті.

6.2 Серцева ресинхронізаційна терапія (СРТ)

У належним чином відібраних осіб СРТ знижує захворюваність і смертність. Крім того, СРТ покращує серцеву функцію та поліпшує якість життя.

У той час як у дослідженнях CARE-HF і COMPANION порівнювали ефект СРТ з медикаментозною терапією (МТ), більшість досліджень CRT-D порівнювали CRT-D з ІКД, а в деяких порівнювали CRT-P з резервною стимуляцією. Профілактика фатальної брадикардії може бути важливим механізмом користі для всіх кардіостимуляторів. У CARE-HF на початковому етапі 25 % пацієн-

Рекомендації щодо імплантації серцевої ресинхронізаційної терапії хворим із серцевою недостатністю.

Рекомендації	Клас	Рівень
СРТ рекомендована для пацієнтів із симптомами СН та синусовим ритмом з тривалістю QRS ≥ 150 мс та ознаками БЛНПГ та ФВ ЛШ $\leq 35\%$ на фоні ОМТ, з метою покращення симптомів та зниження рівня захворюваності й смертності	I	A
СРТ, але не правошлуночковий кардіостимулятор, рекомендована для тих пацієнтів з HFrEF незалежно від класу за NYHA або ширини QRS, що мають показання для шлуночкового водія ритму на фоні високого ступеня АВ блокади, включно з пацієнтами з ФП	I	A
СРТ має бути розглянута для симптоматичних пацієнтів з СН і синусовим ритмом з QRS ≥ 150 мс та без БЛНПГ на ЕКГ, та ФВЛШ $\leq 35\%$ на фоні ОМТ для полегшення симптомів та зниження захворюваності і смертності	IIa	B
СРТ має бути розглянута для симптоматичних пацієнтів з СН і синусовим ритмом з QRS 130–149 мс та без БЛНПГ на ЕКГ, та ФВЛШ $\leq 35\%$ на фоні ОМТ для полегшення симптомів та зниження захворюваності й смертності	IIa	B
Пацієнти з ФВЛШ $\leq 35\%$, що отримували лікування звичайним водієм ритму або ІКД і у яких потім виникло погіршення СН не дивлячись на ОМТ, а також ті, що мають значну пропорцію ПШ водія ритму повинні отримувати підсилення терапії до СРТ	IIa	B
СРТ може бути розглянута для симптоматичних пацієнтів із СН і синусовим ритмом з QRS 130–149 мс та без БЛНПГ на ЕКГ, та ФВЛШ $\leq 35\%$ на фоні ОМТ для полегшення симптомів та зниження захворюваності й смертності	IIb	B
СРТ не рекомендована пацієнтам із тривалістю QRS < 130 мс, які не мають показань для штучного водія ритму внаслідок високого ступеня АВ блокади	III	A

тів мали ЧСС у спокої ≤ 60 ударів на хвилину. Однак у MADIT-II у 35 % померлих на фоні ІКД смерть була раптовою, хоча вони були захищені від бради- та тахіаритмії.

Більшість досліджень СРТ вказують, що ФВЛШ має бути $\leq 35\%$, але RAFT і MADIT-CRT вказують на ФВЛШ $\leq 30\%$, тоді як REVERSE вказує $\leq 40\%$ і BLOCK-HF $\leq 50\%$. Відносно небагато пацієнтів із ФВЛШ 35–40 % були рандомізовані, але мета-аналіз показує, що ефект СРТ у цій групі не зменшується.

Оцінити «відповідь» на СРТ складно. Справді, багато хто з тих, хто, здається, не «відповідає» сприятливо з погляду симптомів або функції ЛШ, цілком можуть відчувати переваги від зниження смертності. Деякі характеристики передбачають покращення захворюваності та смертності. Ступінь зворотного ремоделювання є одним з найважливіших механізмів дії СРТ. Пацієнти з HFrEF ішемічної етіології мають менше поліпшення функції ЛШ через рубцеву тканину міокарда, яка рідше зазнає сприятливого ремоделювання. І навпаки, жінки можуть реагувати частіше, ніж чоловіки, можливо, через менший розмір тіла та серця. Ширина QRS передбачає реакцію на СРТ і була критерієм включення у всі рандомізовані дослідження, але морфологія QRS також була пов'язана зі сприятливою відповіддю на СРТ. Кілька досліджень показали, що пацієнти з морфологією блокади лівої ніжки пучка пучка Гіса, швидше за все, сприятливо реагують на СРТ, тоді як щодо пацієнтів з морфологією, не пов'язаною з БЛНПГ, є менша впевненість. Ця остання група також недостатньо представлена у великих дослідженнях СРТ. Однак пацієнти з морфологією БЛНПГ часто мають ширшу тривалість QRS, і в даний час тривають дискусії щодо того, чи є тривалість QRS чи морфологія QRS основним предиктором сприятливої реакції на СРТ. Дані двох мета-аналізів ІКД показують, що після врахування тривалості QRS існує мало доказів того, що морфологія QRS або етіологія захворювання впливають на вплив СРТ на захворюваність або смертність.

Дослідження Echo-CRT та мета-аналіз ІКД свідчать про можливу шкоду від СРТ, коли тривалість QRS < 130 мс, тому імплантація СРТ не рекомендується, якщо тривалість QRS < 130 мс.

Якщо пацієнт планує отримати ІКД і має синусовий ритм з БЛНПГ, CRT-D слід розглянути, якщо QRS становить від 130 до 149 мс, і рекомендується, якщо QRS становить ≥ 150 мс. Однак клінічна практика сильно варіює в різних країнах, і якщо основною причиною імплантації СРТ є полегшення симптомів, то лікар повинен вибрати CRT-P або CRT-D, залежно від того, що він вважає доцільним. Єдине рандомізоване дослідження для порівняння CRT-P і CRT-D не продемонструвало різниці в захворюваності або смертності між цими технологіями (хоча дослідження не було повноцінним, щоб показати таку різницю). Крім того, у дослідженні DANISH у пацієнтів з неішемічною КМП, де 58 % пацієнтів отримували СРТ, не було жодних припущень з аналізу підгруп, що CRT-P був нижчим за CRT-D.

Коли ФВЛШ знижена, стимуляція ПШ може посилити серцеву дисинхронію. Цьому можна запобігти за допомогою СРТ, що може покращити результати лікування пацієнтів. Однак різниці у результатах між СРТ та ПШ стимуляцією в підгруповому аналізі RAFT не було. Загалом для пацієнтів, які мають показання до шлуночкової стимуляції, з метою зниження захворюваності рекомендується СРТ, а не ПШ стимуляція при HFrEF незалежно від класу NYHA, хоча

чіткого впливу на смертність не спостерігалось. Для пацієнтів із HFrEF, які отримали звичайний кардіостимулятор або ІКД, і згодом у них розвинулося погіршення СН з високою частотою стимуляції ПШ, незважаючи на ОМТ, слід розглянути можливість «модернізації» до СРТ.

Лише у двох невеликих дослідженнях порівнювали лише фармакологічну терапію з СРТ у пацієнтів з ФП, з суперечливими результатами. Кілька досліджень показали, що СРТ перевершує кардіостимуляцію ПШ у пацієнтів, яким проводять абляцію атріо-вентрикулярного (АВ) вузла. Однак ФП не є показанням для проведення абляції АВ вузла у пацієнтів із СРТ, за винятком кількох випадків, коли частота скорочень шлуночків залишається незмінно високою, незважаючи на спроби фармакологічного контролю ЧСС. Аналіз підгруп пацієнтів із ФП у дослідженні RAFT не виявив користі від CRT-D порівняно з ІКД, хоча менше половини пацієнтів мали >90 % бівентрикулярного захоплення. З огляду на недостатність доказів ефективності СРТ у пацієнтів при ФП це може бути варіантом для окремих пацієнтів, особливо тих, у кого QRS ≥ 150 мс, щоб забезпечити якомога більшу частку бівентрикулярної стимуляції.

Обсерваційні дослідження повідомляють, що коли бівентрикулярне захоплення становить <98 %, прогноз для пацієнтів із СРТ погіршується. Чи відображає ця асоціація втрату ресинхронізації (яку можна виправити за допомогою програмування пристрою), погане розміщення електрода в ЛШ або більші труднощі в кардіостимуляції тяжко хворого міокарда невизначена. Це спостереження не було підтверджено в жодному рандомізованому дослідженні.

Ранні дослідження показали, що візуалізаційні тести на дисинхронію не мали значення при відборі пацієнтів для СРТ. Однак недавнє дослідження показало, що два нових маркери дисинхронії (апикальне розгойдування і спалах перегородки) пов'язані з реакцією на СРТ, але вони не були перевірені як критерії відбору або як заздалегідь визначені підгрупи в рандомізованому

дослідженні. Пацієнти з обширним рубцем міокарда матимуть менше поліпшення функції ЛШ за допомогою СРТ, але це справедливо для будь-якого лікування HFrEF і не може надійно передбачити меншу клінічну користь. Пороги стимуляції вищі в рубцево зміненому міокарді, і, якщо можливо, слід уникати таких ділянок відведення. Хоча пацієнти з великими рубцями мають гірший прогноз, є мало доказів того, що вони отримують меншу прогностичну користь від СРТ.

Цінність спроб оптимізації АВ-інтервалів або інтервалів міжшлуночкової затримки (інтервалів VV) після імплантації за допомогою ехо- або електрокардіографічних критеріїв або відповіді AT є невизначеною, але її можна розглянути для пацієнтів, які мали невтішну відповідь на СРТ. Інші варіанти, які слід розглянути для оптимізації реакції на СРТ, висвітлюються в нещодавно опублікованій практичній статті.

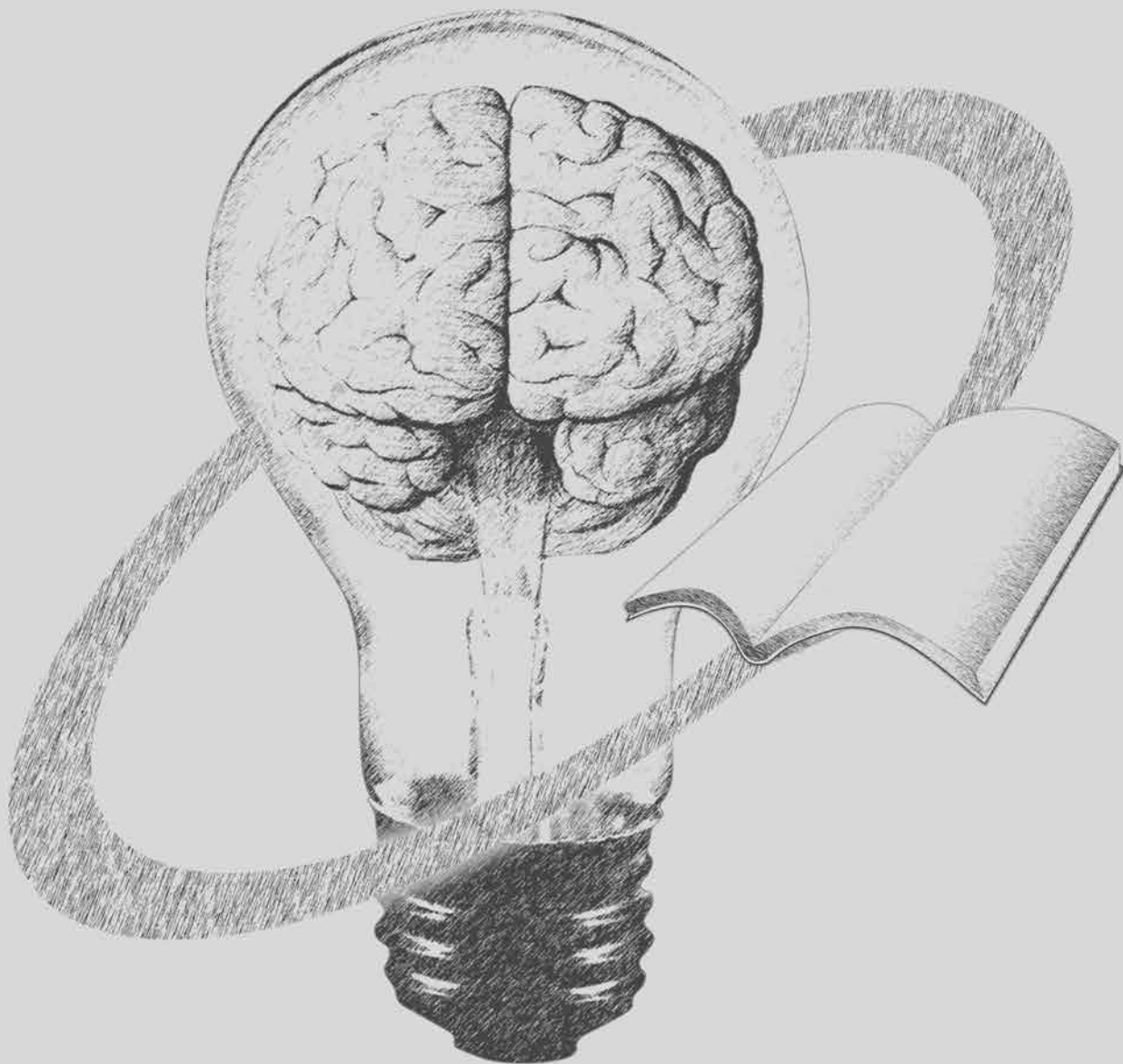
Після імплантації СРТ рекомендується переглянути терапію діуретиками, оскільки може знадобитися зниження дози або її припинення. Крім того, імплантація СРТ може дати можливість для подальшої оптимізації ОМТ для HFrEF.

6.3 Пристрої, що досліджуються

Модуляцію скоротливості серця (МСС) оцінювали у пацієнтів із СН класу III–IV за NYHA, з ФВ ЛШ ≥ 25 % до ≤ 45 % і тривалістю QRS <130 мс, вона була пов'язана з невеликим покращенням переносимості фізичного навантаження та якості життя.

Технології, які передбачають модифікацію діяльності вегетативної нервової системи, напр. активація барорефлексу, також демонструють незначне покращення переносимості фізичного навантаження та якості життя. Проте наразі докази вважаються недостатніми для підтримки конкретних рекомендацій щодо зниження смертності або госпіталізації для цих та низки інших імплантованих електротерапевтичних технологій (див. також Прогаляни в доказах у розділі 16).

Продовження в наступних номерах журналу



Лекції, огляди

УДК 616.831-005-08:615.272

С. Г. БУРЧИНСЬКИЙ¹, М. А. КАЛІНІЧЕНКО²¹ГУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна²КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 10», Запоріжжя, Україна/

Нейрогеропротекція у неврологічній практиці: нові можливості

Резюме

Стаття присвячена питанням ефективної фармакотерапії нейродегенеративної та судинної патології ЦНС, яка можлива завдяки адекватному впливу на фундаментальні механізми старіння мозку. Комплексне всебічне врахування згаданих механізмів дозволяє обґрунтовано підійти до проблеми оптимізації нейрогеропротекції та вибору конкретного лікарського засобу. На сьогодні найперспективнішими нейрогеропротекторами є кверцетин, L-карнітин і L-аргінін. Раціональною комбінацією всіх трьох згаданих компонентів є вітчизняний препарат – L-AKK, який не має аналогів на фармацевтичному ринку.

Застосування комбінованих нейрогеропротекторів, зокрема L-AKK, відкриває нові перспективи у розширенні адаптаційно-компенсаторних можливостей мозку та «відтермінуванні» процесів його старіння, маніфестації вікової патології, сприяє збільшенню тривалості й якості життя, формуванню стресостійкості, знижує витрати на лікування.

Ключові слова: нейропротекція, геропротекція, кверцетин, L-карнітин, L-аргінін, L-AKK

Проблеми пошуку реальних механізмів, що визначають процеси старіння на всіх рівнях – від молекулярного до цілісного організму, виявлення можливостей спрямованого впливу на ці механізми, розробки шляхів і засобів профілактики передчасного старіння – належать до кардинальних як у галузі біології та експериментальної медицини, так і в клінічній практиці [1, 14, 17]. Особливо актуальні згадані завдання для неврології, адже більшість нозологічних форм цереброваскулярної та нейродегенеративної патології (хронічна ішемія головного мозку, судинна деменція, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона тощо) є класичними прикладами віковозалежної патології мозку.

Порушення з віком вищої нервової діяльності, здатності до аналізу навколишнього середовища, зрушення у поведінкових та емоційних реакціях, порушення пам'яті, системи кровообігу, зниження розумової та фізичної працездатності, рухової активності, репродуктивної функції, регуляції внутрішнього середовища організму та багато іншого визначаються процесами старіння ЦНС. При цьому особливе значення у механізмах старіння мозку на молекулярному і клітинному рівнях має порушення передачі у системі генетичного апарату, а на рівні цілісного організму – у системі нейрогуморальної регуляції [1, 17].

Водночас саме вікові зміни мозку (морфологічні, фізіологічні, нейрохімічні) є фундаментом для подальшого розвитку не тільки згаданих форм патології ЦНС, а й величезної кількості захворювань (в першу чергу психосоматичної природи, а також неврозів, депресій тощо), у патогенезі яких провідну роль відіграють порушення нейрогуморального контролю, насамперед у вигляді нейромедіаторного дисбалансу. У результаті можна стверджувати, що саме вікові зміни мозку є тригером старіння цілісного організму. Поєднання морфологічного та функціонального компонентів, їх виразність, співвідношення та регіональна спе-

цифічність визначають схильність до того чи іншого захворювання та його клінічні особливості.

Не випадково один із класичних постулатів геронтології стверджує: «Старіння підводить людину до прірви, куди її скидають хвороби». Звідси випливає найважливіший висновок: ефективна фармакотерапія нейродегенеративної та судинної патології ЦНС не може бути повноцінно реалізована без адекватного впливу на фундаментальні механізми старіння мозку [4, 10]. Тому один із найперспективніших методів лікарської терапії в неврології – нейропротекція – нерозривно пов'язаний із забезпеченням геропротекторного ефекту, що дає право поєднати їх у єдиний термін «нейрогеропротекція».

Проблема геропротекції має досить давню історію. Як препарати профілактики старіння організму використовувалися найрізноманітніші засоби (антиоксиданти, гормони, нейропептиди, вітаміни тощо), проте лише незначна їх частина виявилася ефективною за умов клініки. Основою ідеології розробки таких засобів є, насамперед, вплив на процеси старіння загалом, тобто гальмування вікових змін у всьому організмі або у більшості його органів та систем. Водночас, створення «локальних» геропротекторів, тобто засобів, що перешкоджають прогресуванню порушень в окремій функціональній системі організму або окремому органі, залишалось за рамками власне геронтології і не привертало уваги фахівців клінічної медицини, які звикли мати справу вже з конкретною формою патології. Разом із тим, саме в співдружності геронтологів, фармакологів та клініцистів може полягати практичний шлях створення специфічних «нейрогеропротекторів», «кардіогеропротекторів» тощо, здатних забезпечити реальний прорив у фармакопрофілактиці віковозалежних захворювань.

При аналізі основних процесів, що відбуваються у мозку при старінні, можна виділити наступні:

1) старіння нейромедіаторних систем (формування нейро-медіаторного дисбалансу);

2) старіння нейронів (порушення клітинного метаболізму);

3) старіння судинної системи (порушення регуляційних цереброваскулярних механізмів та властивостей стінки судин).

Відповідно, тільки комплексне, всебічне врахування згаданих процесів дозволяє обґрунтовано підійти до проблеми оптимізації нейрогеропротекції та вибору конкретного лікарського засобу.

Незважаючи на вдавану широту вибору серед величезної кількості нейротропних засобів, реальні можливості нейрогеропротекції сьогодні можуть спиратися тільки на дуже незначне коло препаратів. Насамперед це пов'язано з тим, що ідеологія створення та застосування більшості груп нейрофармакологічних засобів – антиконвульсантів, антидепресантів, протипаркінсонічних засобів, вазотропів тощо націлена, насамперед, на лікування конкретних форм патології та не передбачає їх застосування як інструментів захисного, протекторного типу дії. Крім того, більшість такого роду засобів має, в цілому, досить локальний вплив, що не охоплює весь комплекс вікових змін мозку.

Відносно недавно сформувалася група лікарських засобів, на думку ряду дослідників, найперспективніша для застосування в якості справжніх геропротекторів – сенолітики [25, 35]. Механізм їхньої дії винятково своєрідний: вибіркова стимуляція загибелі старих клітин та виведення їх із біологічних процесів в організмі. Як відомо, з віком відзначається прогресивне накопичення старих клітин, не здатних до нормального фізіологічного поділу, які мають підвищену схильність до мутагенезу і злякисного переродження, тобто ці клітини є потенційними «клітинами-вбивцями» [31]. Крім того, згадані клітини здатні виділяти безліч біологічно активних речовин (у тому числі цитокіни та металопротеїнази), що мають руйнівну дію на міжклітинне середовище та викликають процеси хронічного запалення, що є основою патогенезу багатьох віковозалежних захворювань (деменція, атеросклероз). Також ці речовини посилюють негативний вплив ішемії, особливо в серці та ЦНС, у людей похилого та старечого віку.

В експерименті було продемонстровано, що стимуляція загибелі та елімінації згаданих старих «клітин-убивць» у різних тканинах у мишей достовірно (в середньому на 1/3) подовжує їм життя на тлі зменшення частоти та вираження віковозалежної патології [25]. Цей ефект реалізується на рівні блокади транскрипції генів у клітинах, які старіють, що унеможливає їх подальшу проліферацію та мутагенез.

Одним із найперспективніших інструментів такого роду є біофлавоноїд кверцетин, що широко застосовується як ефективний антиоксидант та цитопротектор у різних галузях медицини. Однак останніми роками були виявлені унікальні геропротекторні властивості кверцетину, зумовлені цілеспрямованим впливом на генетичні механізми.

Властивості кверцетину як ефективного антиоксиданта широкого спектра дії відомі досить давно [2, 18]. У цьому контексті кверцетин «працює»: 1) як блокатор утворення вільних радикалів (активних форм кисню); 2) як «пастка» для вже утво-

рених вільних радикалів і токсично активних іонів Fe^{2+} ; 3) як активатор природної антиоксидантної системи (супероксид-дисмутаза та глутатіон). Реалізований у результаті подібного «потрійного» механізму дії мембранопротекторний ефект забезпечує нормалізацію кальцієвого струму, вмісту ліпідних фракцій та співвідношення холестерин/фосфоліпіди.

Таким чином, кверцетин є одним з найбільш мультимодальних антиоксидантів у клінічній практиці, при цьому він спрямовано впливає саме на ті механізми ушкоджувальної дії вільних радикалів, які характерні якраз для процесу старіння.

Крім того, важливим компонентом активності кверцетину є його протизапальні ефекти, зокрема інгібування 5-ліпоксигенази – ключового ферменту, що каталізує синтез лейкотрієнів з арахідонової кислоти. Лейкотрієни стимулюють тканинну дифузю лейкоцитів, збільшують проникність стінок судин мікроциркуляторного русла, викликають спазми гладкої мускулатури бронхів, коронарних судин, активують процеси тромбоутворення. Також кверцетин є потужним природним інгібітором гіалуронідази – ферменту, відповідального за підвищення проникності судинних стінок [28].

Нарешті, ще одним клінічно значущим механізмом дії кверцетину є його властивість підвищувати продукцію оксиду азоту – NO – в ендотеліоцитах, яка знижується при старінні та атеросклерозі, і тим самим надавати цито-, ангіо- та геропротекторну дію. Разом із цим кверцетин знижує активність тромбоксанів, які провокують вазоспазм і активують агрегацію тромбоцитів [18].

Донедавна саме згаданими механізмами пояснювалася висока клінічна ефективність кверцетину в лікуванні гострої та хронічної ішемії мозку [6, 8]. У дослідженнях кверцетин показав себе як потужний мультимодальний нейро- та кардіопротектор [23] при ішемічних ураженнях мозку, атеросклерозі, артеріальній гіпертензії.

Подальший науковий пошук виявив геропротекторні властивості кверцетину на принципово іншому – генетичному рівні. Сьогодні саме кверцетин розглядається як один із основних препаратів-сенолітиків, що має серйозну доказову базу як справжній геропротектор [19, 21]. При вивченні впливу кверцетину на подовження життя на двох класичних експериментальних моделях – червах-нематодах [19] та мухах-дрозофілах [32], було показано збільшення тривалості життя у особин, які отримували кверцетин, порівняно з контрольною групою, на 21–23 %, тобто геропротекторний потенціал кверцетину виявився одним із найвищих серед інших засобів аналогічного типу. Механізм сенолітичної дії кверцетину визначається блокадою генів, що модулюють активність внутрішньоклітинних кіназ (ферментів, які забезпечують фосфорилування різних біологічних субстратів). За рахунок цього унеможливується подальше розмноження клітин, що старіють, блокується їх онкотрансформація, прискорюється їх елімінація з організму [25].

Таким чином, кверцетин є одним із вкрай нечисленних лікарських препаратів з доведеним істинним геропротекторним ефектом, що реалізується за допомогою різних механізмів:

- 1) сенолітичний;
- 2) антиоксидантний;

- 3) протизапальний;
- 4) ангіопротекторний.

Усі вищезгадані механізми дії кверцетину спрямовані на корекцію основних патологічних факторів, що лімітують тривалість життя: накопичення шкідливих для організму клітин, що старіють, активація вільнорадикального окиснення, процесів запалення, атеросклеротичне ураження судинної стінки. Важливо підкреслити, що ці патологічні фактори є не локальними, характерними для будь-якої однієї системи (нервової, серцево-судинної тощо), а відіграють провідну роль на рівні цілісного організму, і тому кверцетин слід розглядати як системний геропротектор, здатний зупиняти фундаментальні механізми старіння людини та тварин. Тому доцільними є подальші великі клінічні дослідження ефективності кверцетину при різних формах захворювань, пов'язаних з віком, зокрема, при атеросклеротичних ураженнях церебральних судин, гострій та хронічній ішемії мозку, нейродегенеративній патології тощо. Такі знання можуть сприяти не тільки розширенню сфери застосування кверцетину в клінічній практиці, а й прокласти місток між експериментальною та клінічною геронтологією, розширивши рамки поняття «геропротекція» у практичній медицині.

Зрозуміло, що стратегія нейрогеропротекції у клінічній практиці не вичерпується кверцетином. Не менш важливе значення має вплив на процеси окиснення жирних кислот.

Одним із провідних факторів біосинтезу основного джерела енергії у клітині – АТФ – є розщеплення жирів. За своїми хімічними властивостями вільні жирні кислоти метаболічно інертні і не можуть зазнавати біохімічних перетворень доти, доки не будуть активовані. Активація вільних жирних кислот відбувається в цитозолі на зовнішній поверхні мітохондріальної мембрани за участю коензиму А (КоА) у присутності іонів магнію та АТФ. Для подальшого перенесення активованих ацил-КоА через зовнішню та внутрішню мембрани мітохондрій критично необхідна молекула-транспортер – L-карнітин (або левокарнітин). У матриксі мітохондрій ацил-КоА зазнає покерованого бета-окислення, кожен етап якого закінчується утворенням однієї молекули ацетил-КоА; остання надходить у цикл трикарбонових кислот (цикл Кребса), пов'язаний з окисним фосфорилуванням, у результаті синтезується життєво необхідний клітині АТФ. Показово, що повне аеробне розщеплення однієї молекули глюкози $C_6H_{12}O_6$ закінчується утворенням 38 молекул АТФ, тоді як розщеплення однієї молекули пальмітинової кислоти $C_{15}H_{31}COOH$ приносить одразу 106 молекул АТФ. В умовах кисневого голодування L-карнітин сприяє елімінації надлишку коротколанцюгових жирних кислот з мітохондрій, тим самим вивільняючи внутрішньомітохондріальний кофермент А для інших метаболічних цілей.

Саме концентрацією L-карнітину багато в чому визначається сумарна енергетична ефективність роботи мітохондрій. Карнітин утворюється в організмі ендогенно за участю вітамінів С, В3, В6, В12, заліза, лізину, метіоніну та ряду ферментів, а також надходить екзогенно з продуктами харчування тваринного походження. При нестачі карнітину уповільнюється окиснення жирних кислот у мітохондріях, внаслідок чого послаблюється

біосинтез АТФ. Чим менше карнітину міститься в плазмі крові людини, тим нижча працездатність. Мозкова тканина багата на карнітин, причому концентрація його досить висока в окремих відділах ЦНС, що відрізняються за своєю функціональною значущістю (гіпоталамус, мозочок, кора) [34]. L-карнітин є одним із найважливіших субстратів для повноцінного функціонування ЦНС, зокрема, регуляції фізичної та розумової працездатності, когнітивних процесів, психоемоційного балансу тощо.

З віком концентрація карнітину в організмі знижується, наслідком є виснаження метаболічних шляхів, відповідальних за виробництво енергії. Показано, що прийом карнітину в літньому та старечому віці викликає прогресивне збільшення загальної м'язової маси та значне зменшення фізичної і розумової втоми, порівняно з плацебо [30], а також покращує когнітивні здібності у довгожителів [27]. При ХІГМ у літніх пацієнтів прийом L-карнітину послаблює загальноомозкову та психоемоційну симптоматику – головний біль, відчуття тяжкості в голові, запаморочення, загальну слабкість, підвищену втомлюваність, психоемоційну лабільність, порушення сну [13]. Тут важливо зазначити, що саме порушення мітохондріального гомеостазу вважають основою розвитку симптомів астенії [27], а L-карнітин доцільно розглядати як геропротектор широкого спектра дії [16].

Сприятливі когнітивні ефекти L-карнітину (покращення оперативної пам'яті, концентрації уваги) пов'язують з тим, що в тканинах мозку дана сполука здійснює транспорт ацетильних залишків із мітохондрій у цитозоль, беручи участь таким чином у біосинтезі ацетилхоліну – основного нейромедіатора, що забезпечує діяльність когнітивної сфери [29]. Відомо, що з віком концентрація ацетилхоліну в центральній нервовій системі різко знижується [5, 15]. У клінічній практиці підтверджено терапевтичну ефективність та хорошу переносимість L-карнітину у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та судинною деменцією [9, 26]. Частково це може бути пов'язано з антиапоптотичними властивостями L-карнітину, що включають інгібування синтезу церамідів (потужні промотори нейронального апоптозу) та пригнічення каспаз (ключові медіатори апоптозу). При лікуванні сеньільних депресій доведена тимостабілізуюча дія L-карнітину поряд із відсутністю побічних ефектів, властивих класичним антидепресантам [9, 22].

Таким чином, L-карнітин заслуговує на серйозну увагу як унікальний нейрогеропротектор, який не просто має доведену терапевтичну ефективність, а й нормалізує основні біохімічні процеси в ЦНС, що безпосередньо визначають старіння мозку.

Нарешті, необхідно розглянути вікові зміни мозкових судин, насамперед, формування ендотеліальної дисфункції (ЕД).

ЕД є системним інтегральним дезадаптаційним процесом порушення властивостей судинної стінки, регуляції судинного тону, реологічних властивостей крові тощо в результаті дисбалансу між медіаторами, які забезпечують у нормі оптимальний перебіг усіх ендотеліальних процесів. Порушення утворення та ефекторних шляхів, а також підвищене руйнування ендотеліальних вазоактивних факторів супроводжується аномальною судинною реактивністю. Зрештою ЕД потенціює вазоспазм, тромбоз, пенетрацію макрофагів та клітинну проліфера-

цію, що призводить до розвитку атеросклерозу та іншої судинної патології [3, 24].

Як об'єкт спрямованої корекції при ЕД насамперед слід назвати оксид азоту (NO), також відомий як ендотеліальний фактор релаксації. NO є універсальним біологічним газотрансмітером з дуже низькою молекулярною масою (30 Да), завдяки чому він з легкістю проникає в різні клітини і тканини та бере участь у їхній ауто- і паракринній регуляції. Серед адаптивних ефектів NO найбільше значення мають вазодилатація, інгібування адгезії та агрегації тромбоцитів, зменшення окислення ЛПНЩ у субендотелії та протидія ендотеліально-лейкоцитарній взаємодії.

NO утворюється в ендотеліоцитах шляхом кисневозалежного перетворення незамінної амінокислоти L-аргініну на L-цитрулін за участю ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Таким чином, саме L-аргінін є ключовим фактором у біосинтезі NO, і саме L-аргінін привертає найбільшу увагу як екзогенний активатор продукції NO.

Важливо підкреслити, що одними з основних причин дефіциту NO у стінці церебральних судин є вік та гіпоксія як наслідок ішемії головного мозку. При цереброваскулярній патології, значною мірою віковозалежній та асоційованій з «ішемічним каскадом», формується своєрідне «порочне коло»: старіння – пригнічення біосинтезу NO – ішемія + гіпоксія – подальше зменшення продукції NO – активація процесів вільнорадикального окиснення та нейрозапалення – прогресуюче ослаблення біосинтезу NO. Іншими частими причинами недостатньої продукції NO у літніх пацієнтів є зниження нагнітальної функції серця (хронічна серцева недостатність), оксидативний стрес, надлишок сильних вазоконстрикторів (ангіотензин-2, ендотелін-1, уротензин-2, ендопероксидази) та прозапальних цитокінів (зокрема TNF α). Тому найперспективнішим напрямом фармакологічної корекції дефіциту NO слід визнати екзогенне введення L-аргініну.

Фізіологічній ролі L-аргініну сьогодні присвячено безліч вичерпних публікацій [3, 11, 12, 24]. Разом з тим, у рамках детального аналізу механізмів дії L-аргініну часто не береться до уваги його винятково цінна і багато в чому унікальна властивість – можливість досягнення поєднаної мультимодальної ангіо- та нейропротекції. Саме цей аспект застосування L-аргініну заслуговує на особливу увагу.

Насамперед слід згадати про сприятливий вплив L-аргініну на гальмування атеросклеротичних процесів у церебральних судинах, про нормалізацію артеріального тиску, послаблення ушкоджувальної дії факторів нейрозапалення на судинну стінку, блокаду утворення вільних радикалів [12, 33]. Антиатеросклеротична дія L-аргініну реалізується як за рахунок локального збільшення вивільнення NO, так і за рахунок гепатопротекторних властивостей, завдяки яким покращується вироблення апопротейнів, альбумінів та утилізація холестерину. Таким чином, широта та своєрідність дії L-аргініну як ангіопротектора не має аналогів серед інших засобів подібного типу.

При цьому L-аргінін має і властивості класичного нейропротектора, зокрема, стимулює холінергічну нейромедіацію та

процеси нейропластичності в ЦНС, результатом чого є сприятливі когнітивні ефекти та нейротрофічна дія [20].

Слід також підкреслити роль L-аргініну як превентивного фактора щодо нейронального апоптозу, насамперед, за рахунок блокади утворення вільних радикалів і процесів нейрозапалення. Крім того, на L-аргінін багаті протаміни та гістони, що формують правильну третинну та четвертинну структуру ядерної ДНК, що регулюють експресію генів (в тому числі апоптотичного каскаду) та захищають ДНК від пошкодження. У результаті, саме збалансована антиапоптотична дія у поєднанні з корекцією ЕД дозволяють застосовувати L-аргінін як максимально ранній патогенетичний засіб при віковозалежній цереброваскулярній патології, у тому числі при ХІГМ [12].

У клінічній практиці L-аргінін отримав широку популярність як унікальний ангіо-, нейро- і геропротектор при різних цереброваскулярних захворюваннях. Основними клінічними синдромами, що ефективно коригуються при екзогенному введенні L-аргініну, виявилися загально мозковий (шум у голові, головкружіння, головний біль) і когнітивний (порушення концентрації уваги та засвоєння інформації) [7, 12]. Перераховані ефекти поєднуються з покращенням мозкової гемодинаміки (за даними ПЕТ) та функції ендотелію (підвищення індексу ендотеліозалежної дилатації судин) [7]. У результаті, L-аргінін чинить значний активний вплив на базальний мозковий кровотік за рахунок зменшення вираженості ЕД. Також згаданими дослідженнями було підтверджено, що точкою застосування дії L-аргініну є ендотелій церебральних судин.

Таким чином, сьогодні в неврологічній практиці L-аргінін незамінний у комплексній терапії різних форм віковозалежних цереброваскулярних захворювань: гіпертензивна та атеросклеротична енцефалопатія, постінсультні стани, транзиторні ішемічні атаки (в тому числі з тривалим відновленням), а також з метою фармакопрофілактики у пацієнтів похилого та старечого віку з початковими проявами порушень мозкового кровообігу.

Виходячи з вищесказаного можна стверджувати, що кверцетин, L-карнітин і L-аргінін сьогодні є найперспективнішими нейрогеропротекторами. Раціональною комбінацією всіх трьох згаданих компонентів є вітчизняний препарат – L-AKK, який не має аналогів на фармацевтичному ринку. До складу L-AKK (1 капсула) входять:

- L-аргінін – 500 мг;
- L-карнітин – 100 мг;
- кверцетин – 100 мг.

Унікальна цінність комплексного складу L-AKK визначається:

1) різнобічними взаємодоповнювальними механізмами реалізації фармакотерапевтичного та фармакопрофілактичного ефектів щодо віковозалежної патології ЦНС. Так, наприклад, L-аргінін стимулює ендотеліальну продукцію оксиду азоту NO, а кверцетин, завдяки протизапальним та антиоксидантним властивостям, дозволяє уникнути передчасного руйнування NO. Кожному з компонентів L-AKK властива нейропротекторна дія, але її конкретні механізми різні для L-аргініну, L-карнітину і кверцетину. L-карнітин сприяє ліквідації внутрішньоклітинного енергодефіциту, в умовах якого утруднена реалізація сенолітичного

ефекту кверцетину та нейропластичних властивостей L-аргініну;

2) наявністю великої експериментальної та клінічної доказової бази по кожному з компонентів у плані безпосереднього впливу на процеси старіння мозку;

3) природним фізіологічним характером регулювання функцій ЦНС, що зумовлює високий профіль безпеки.

L-АКК дозволяє як ефективно вирішувати конкретні клінічні завдання в рамках віковозалежної патології (корекція загально-мозкової та когнітивної симптоматики, психоемоційного дисбалансу, мозкового кровотоку), так і запобігати віковим змінам мозку, які є фундаментом вищезгаданих захворювань. Простота прийому – по 2 капсули 2 рази на день під час або після їди курсом 4-6 тижнів, відсутність клінічно значущих побічних ефектів (крім випадків індивідуальної непереносимості та незначних диспепсичних проявів) дозволяють широко використовувати L-АКК у пацієнтів з ХІГМ та/або нейродегенеративною віковою патологією (зокрема, судинна деменція, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона), а також у превентивному режимі клінічно здоровим особам старше 40 років, особливо при обтяженому спадковому анамнезі, підвищених фізичних, розумових та психоемоційних навантажень, в умовах хронічного стресу та для профілактики прискороженого старіння ЦНС.

Завдяки різнобічній метаболічній та протекторній дії L-АКК може бути рекомендований і при багатьох інших нозологіях, здатних прискорити старіння та інволюцію ЦНС. Таких, зокрема, як цукровий діабет, гіпо- та гіпертиреоз, ішемічна хвороба та вади серця, кардіоміопатії, бронхіальна астма та ХОЗЛ, хронічна хвороба нирок І-III стадій, системні захворювання сполучної тканини, анемії, постCoVID-19 синдром тощо.

Насамкінець слід зазначити, що активне та своєчасне застосування комбінованих нейрогеропротекторів – і, зокрема, L-АКК – відкриває нові перспективи у розширенні адаптаційно-компенсаторних можливостей мозку, подовженні періоду творчої та соціальної активності та, у широкому сенсі, «відтермінуванні» процесів старіння мозку та термінів маніфестації вікової патології. Перехресний протекторний вплив комбінованих нейрогеропротекторів на серцево-судинну, травну, ендокринну, імунну системи покращує стресостійкість, зменшує витрати на лікування і сприяє збільшенню не тільки тривалості життя, а й його якості.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов. – К. : Наука, 2003. – 467 с.
- Барабой В.А. Фитоантиоксиданты / В. А. Барабой. – К. : Книга-плюс, 2006. – 461 с.
- Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота / А. Е. Березин // Укр. Мед. Часопис. – 2015. – № 5. – С. 50–55.
- Бурчинский С. Г. Нейропротекторная фармакотерапия в гериатрии: защита от чего и для чего / С. Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2006. – № 8. – С. 42–43.
- Бурчинский С. Г. Холинергическая фармакотерапия болезни Альцгеймера / С. Г. Бурчинский // НейроNews. – 2008. – № 3. – С. 20–23.
- Виничук С.М. Применение нового отечественного препарата Корвитин в лечении острого ишемического инсульта / С. М. Виничук // Практ. Ангіол. – 2010. – № 4. – С. 12–19.
- Калашников В. И. Диагностика и коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / В. И. Калашников // Здоров'я України. – 2017. – № 2. – С. 27–28.
- Пархоменко А. Н. Новые возможности в лечении больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: Корвитин для инъекций / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Укр. Мед. Часопис. – 2004. – № 2(40), III–IV. – С. 33–37.
- Свиридова Н. К. Почему карнитиновая недостаточность актуальна сегодня в лечении больных с неврологическими заболеваниями? / Н. К. Свиридова // Східно-Європ. Неврол. Журн. – 2015. – № 1. – С. 33–38.
- Старение мозга / Под ред. В. В. Фролькиса. – Л. : Наука, 1991. – 277 с.
- Товажнянская Е. Л. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы и пути ее решения / Е. Л. Товажнянская // Журн. Неврол. им. Н. Б. Маньковского. – 2016. – № 3 – С. 17–21.
- Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская // Укр. Мед. Часопис. – 2011. – № 5. – С. 97–109.
- Федотова А. В. Применение L-карнитина у больных с хронической ишемией головного мозга / А. В. Федотова, О. П. Миронова, А. И. Федин // Журн. Неврол. Психиатр. – 2013. – Т. 113, № 5. – С. 48–53.
- Фролькис В. В. Старение и возрастная патология // Журнал АМН України. – 1995. – Т. 1, № 1. – С. 15–25.
- The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: a comprehensive review / A. Anand, A. A. Patience, N. Sharma [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2017. – Vol. 815. – P. 364–375.
- Ariens M.T. Geroprotection as a biochemical intervention? / M. T. Ariens // Med. Psychol. Probl. Family Pract. – 2016. – Vol. 6. – P. 132–144.
- Barton J. Aging and cells: brain activity, senescence and genome / J. Barton, A. Gilbert, D. Liu // Gerontol. Today. – 2018. – Vol. 14. – P. 49–82.
- Boots A. W. Health effect of quercetin: from antioxidant to nutraceutical / A.W. Boots, G.R. Haenen, A. Bast // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 585. – P. 325–337.
- Cherniack E.P. The potential influence of plant polyphenols on the aging process / E. P. Cherniack // Forsch. Komplementmed. – 2010. – Vol. 17. – P. 181–187.
- Cooke J. P. The endothelium: a new target for therapy / J. P. Cooke // Vasc. Med. – 2000. – Vol. 5. – P. 49–53.
- Deglycosylation is a key step in biotransformation and lifespan effects of quercetin-3-O-glucoside in *Caenorhabditis elegans* / M. Duenas, F. Surco-Laos, S. Gonzalez-Manzano [et al.] // Pharmacol. Res. – 2013. – Vol. 76. – P. 41–48.
- Gecele M. Acetyl-L-carnitine in aged subjects with major depression: clinical efficacy and the effects on the circadian rhythm of cortisol / M. Gecele, A. Francesetti, A. Mehizzi // Dementia. – 1991. – Vol. 2. – P. 333–337.
- Gormaz J. G. Cardiovascular disease: a target for the pharmacological effects of quercetin / J. G. Gormaz, S. Quintremil, R. Rodrigo // Curr. Top. Med. Chem. – 2015. – Vol. 15. – P. 1735–1742.
- Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease / Y. Hirata, D. Nagata, E. Suzuki [et al.] // Int. Heart. J. – 2010. – Vol. 51. – P. 1–6.
- Kirkland J.L. The clinical potential of senolytic drugs / J. L. Kirkland // J. Amer. Geriatr. Soc. – 2017. – Vol. 65. – P. 2297–2301.
- Lolic M. M. Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine after stroke in rats / M. M. Lolic, G. Fiscum, R. E. Rosenthal // Ann. Emerg. Med. – 1997. – Vol. 29. – P. 758–765.
- L-carnitine treatment reduced severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial / M. Malaguarnera, L. Cammalleri, M. P. Gargante [et al.] // Amer. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 86. – P. 1738–1744.
- Middleton E. Jr. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer / E. Jr. Middleton, C. Kandaswami, T. C. Theoharides // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52. – P. 673–751.
- Nalecz K. A. Carnitine – a known compound, a novel function in neural cells / K. A. Nalecz, M. J. Nalecz // Acta Neurobiol. Exp. – 1996. – Vol. 56. – P. 597–609.
- Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue / G. Pistone, A. Marino, C. Leotta [et al.] // Drugs Aging. – 2003. – Vol. 20. – P. 761–767.
- Rodier F. Four faces of cellular senescence / F. Rodier, J. Campisi // J. Cell. Biol. – 2011. – Vol. 192. – P. 547–556.
- Novel protein kinase signaling systems regulating lifespan identified by small molecule library screening using *Drosophila* / S. R. Spindler, R. Li, J. M. Dhahbi [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. e29782. – DOI: 10.1371/journal.pone.0029782.
- Umans J. G. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / J. G. Umans, R. Levi // Ann. Rev. Physiol. – 1995. – Vol. 57. – P. 771–790.
- Virmani A. Role of carnitine esters in brain neuropathology / A. Virmani, Z. Biniendia // Mol. Aspects Med. – 2004. – Vol. 25. – P. 533–549.
- The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs / Y. Zhu, T. Tchekhovskaya, T. Pirtskhalava [et al.] // Aging Cell. – 2015. – Vol. 14. – P. 644–658.

Резюме

Нейрогеропротекция в неврологической практике: новые возможности

С. Г. Бурчинский¹, Н. А. Калиниченко²

¹ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина

²КНП «Центр первичной медико-санитарной помощи №10», Запорожье, Украина

Статья посвящена вопросам эффективной фармакотерапии нейродегенеративной и сосудистой патологии ЦНС, возможной благодаря адекватному воздействию на фундаментальные механизмы старения мозга. Комплексный всесторонний учет упомянутых механизмов позволяет обоснованно подойти к проблеме оптимизации нейрогеропротекции и выбору конкретного лекарственного средства. На сегодняшний день наиболее перспективными нейрогеропротекторами являются кверцетин, L-карнитин и L-аргинин. Рациональной комбинацией всех трех упомянутых компонентов является отечественный препарат – L-AKK, не имеющий аналогов на фармацевтическом рынке.

Применение комбинированных нейрогеропротекторов, в частности L-AKK, открывает новые перспективы в расширении адаптационно-компенсаторных возможностей мозга, замедлении процессов его старения и манифестации возрастной патологии, способствует увеличению продолжительности и качества жизни, формированию стрессоустойчивости и снижает затраты на лечение.

Ключевые слова: нейропротекция, геропротекция, кверцетин, L-карнитин, L-аргинин, L-AKK

Summary

Neurogeroprotection in neurological practice: new possibilities

S. G. Burchinsky¹, M. A. Kalinichenko²

¹DF Chebotaryov Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Primary Health Care Center № 10, Zaporizhia, Ukraine

The article is devoted to the issues of effective pharmacotherapy of neurodegenerative and vascular pathology of the CNS, which is possible due to the adequate impact on the fundamental mechanisms of brain aging. Comprehensive, comprehensive consideration of the mentioned mechanisms allows to reasonably approach the problem of optimization of neuroheroprotection and choice of a specific drug. Today, the most promising neuroheroprotectors are quercetin, L-carnitine and L-arginine. A rational combination of all three mentioned components is a domestic drug - L-ACC, which has no analogues in the pharmaceutical market.

The use of combined neurogeroprotectors, in particular L-ACC, opens up new prospects for expanding the adaptive-compensatory capabilities of the brain, slowing down its aging processes and the manifestation of age-related pathology, helps to increase the duration and quality of life, the formation of stress resistance and reduces the cost of treatment.

Key words: neuroprotection, geroprotection, quercetin, L-carnitine, L-arginine, L-ACC

УДК 615.017-252-065:616-002-08-035

О. А. КОВАЛЬ

/Дніпропетровський державний медичний університет МОЗ України, Дніпро, Україна/

Основні заходи для запобігання сечостатеви́м інфекціям під час лікування інгібіторами НЗКТГ-2

Резюме

У статті в наочній практичній формі надані основні показання та здобутки лікування інгібіторами НЗКТГ-2, зокрема емплагліфлозином, доведена його життєва значущість для хворих із цукровим діабетом, серцево-судинними захворюваннями; проаналізовані частота і характер можливих побічних дій терапії у вигляді сечостатеви́х інфекцій і надані основні рекомендації для їх профілактики та лікування. Таке викладення матеріалів дозволяє їх використання лікарем для співбесіди з відповідним хворим.

Ключові слова: інгібітори НЗКТГ-2, урогенітальні інфекції, лікування, профілактика

Згідно з сучасними рекомендаціями, емплагліфлозин (Джардінс) застосовують для лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, а також для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю. Це серйозні захворювання, які є першою причиною смертності, не пов'язаною з інфекцією, в усьому світі.

Джардінс (емпагліфлозин) дозволяє суттєво знизити ризик смертності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та серцево-судинними захворюваннями. Як доводять дані дослідження EMPA-REG OUTCOME, у хворих із цукровим діабетом 2-го типу та серцево-судинними захворюваннями лікування емплагліфлозином (Джардінс) дозволило на 38 % знизити ризик серцево-судинної смертності, на 32 % – ризик смертності від усіх причин, на 35 % – ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Застосування емплагліфлозину стабілізує функцію нирок, значно уповільнює ризик розвитку та прогресування ниркової недостатності. Тобто, використання цих препаратів дозволяє змінити прогноз хвороби на краще у кожного третього хворого. І ці позитивні зміни починаються дуже швидко, вже на 3-му тижні лікування.

Це дозволяє вважати Джардінс (емпагліфлозин) життєзберігаючим препаратом, який має призначатися якомога раніше після встановлення діагнозу та прийматися постійно.

Який же механізм дії Джардінс?

Основним механізмом дії емплагліфлозину та інших препаратів цієї групи є зниження рівня глюкози в крові за рахунок виведення надлишку глюкози з сечею. Тому іншою скороченою назвою препаратів, якою ми будемо користуватися далі, є назва «інгібітори НЗКТГ-2», за скороченою назвою ферменту, що сприяє виведенню глюкози з сечею. Сеча при цьому містить велику кількість глюкози, з якою за принципом осмосу виводиться надлишок рідини та натрію. Все це забезпечує менший рівень глюкози в крові при цукровому діабеті 2-го типу. За умов серцевої недостатності без діабету позитивний вплив відбувається за рахунок виведення солі (натрію) та рідини – це зменшує навантаження на серце, сприяє зникненню набряків, зменшенню ваги, задишки, більшій фізичній активності та покращенню якості життя. Але, як Ви чудово знаєте з дитинства, багате на цукор середовище є

поживним для усіляких мікробів. За наявності цукрового діабету, при інших індивідуальних особливостях організму, солодке середовище може сприяти розвитку інфекцій сечовивідних шляхів, а особливо грибкових інфекцій.

Які ж це індивідуальні особливості? Це, насамперед, жіноча стать, жінки мають анатомічні особливості сечовивідних шляхів – широку уретру; хворі з супутнім порушенням імунної відповіді, особливо з раніше перенесеними або наявними грибковими інфекціями, сечокам'яною хворобою, конкрементами, запальними процесами в сечостатеви́х шляхах, уродженими порушеннями їх форми та розвитку. За таких умов щонайменше 50 % пацієнтів можуть мати один або декілька епізодів сечостатеви́х інфекцій (ССТ) протягом життя. Наявність цих передумов щодо можливості виникнення ССТ протягом лікування зумовила необхідність прискіпливого аналізу частоти цих несприятливих подій у хворих, які тривало лікувалися інгібіторами НЗКТГ-2. Наприклад, виявилось, що серед 3 726 хворих із серцевою недостатністю, незалежно від наявності цукрового діабету, що приймали емплагліфлозин протягом більше 2-х років, порівняно з плацебо (тобто без додаткового лікування), частота інфекцій сечовивідних шляхів склала відповідно 4,9 % та 4,5 %, а ускладнених, відповідно, 1,0 % та 0,8 %. Щодо інфекцій статеви́х шляхів, то вони зустрічалися відповідно у 1,7 % та 0,6 %, з рідкісними ускладненнями у 0,3 %, незалежно від прийому препарату.

Усе вищенаведене свідчить, що інгібітори НЗКТГ-2 і, зокрема, емплагліфлозин (Джардінс) є дуже безпечними препаратами, які спричиняють невисокий ризик виникнення ССТ. Але цей препарат надзвичайно корисний для запобігання серцево-судинним ускладненням і підвищення виживання хворих. Отже, потреба в ранньому початку і ПОСТІЙНОМУ ПРИЙОМІ препарату змушує звернути увагу навіть на рідкісну можливість супутніх небажаних явищ для їх запобігання для забезпечення правильного і тривалого лікування.

Перед початком лікування

Перед початком лікування необхідно з'ясувати інформацію про наявність у пацієнта сечокам'яної хвороби, каменів у нирках, епізодів

ниркової коліки, запальних захворювань нирок і сечовивідних шляхів у минулому (для жінок і в період вагітності), запальних захворювань сечостатевого шляхів, епізодів грибкових інфекцій, перевірити нещодавній клінічний аналіз сечі для оцінювання, ще краще в порівнянні з попередніми аналізами, якщо вони є. Жінки мають більшу схильність до розвитку сечостатевої інфекції (ССТ), ніж чоловіки, за рахунок більш короткої та широкої уретри. Серед інших факторів, що сприяють виникненню сечостатевої інфекції протягом лікування, можна назвати сексуальну активність, нового сексуального партнера, менопаузу, механічні засоби контрацепції. Мають значення також індивідуальний стан імунної системи, анатомічні особливості статевих органів і сечовивідних шляхів.

Що потрібно робити, щоб знизити навіть вірогідність виникнення сечостатевої інфекції протягом лікування?

Основні поради для пацієнтів

Збільшити споживання рідини, а саме води

Це запобігатиме високій концентрації глюкози в сечі. Рекомендація щодо збільшення кількості рідини особливо стосується хворих із цукровим діабетом без серцевої недостатності. Рекомендації клініки Мейо щодо запобігання сечостатевою інфекціям містять пораду вживати щоденно не менш ніж 3 склянки води. При цьому слід уникати напоїв з кофеїном, алкоголю та їжі з прянощами, що викликають додаткове подразнення. Замість води можна використовувати несолодкі трав'яні чаї. Часте сечовипускання не дозволяє бактеріям затриматися і утворити патологічний осередок.

Хворим із серцевою недостатністю зазвичай радять обмежити споживання рідини, щоб сповільнити її затримку. Але особливий механізм дії інгібіторів НЗКТГ-2 полягає у «втягуванні» зайвої рідини з міжклітинних просторів в уражених органах, що додатково знижує навантаження на серце. Тому відсутність суворих обмежень рідини на початку лікування для запобігання розвитку інфекції можлива.

Споживати журавлину, біологічні добавки з нею не менш ніж 3 місяці від початку лікування, а за доброї переносимості і постійно впродовж лікування.

Журавлина має антибактеріальні і, що особливо важливо, протигрибкові властивості, завдяки чому вона ефективна для запобігання (в тому числі за наявності неповного випорожнення сечового міхура) сечостатевою інфекціям (ССТ). Органічні кислоти: лимонна, бензойна, бурштинова та інші шість органічних кислот, фенолів та кверцетин, які є в складі журавлини, мають потужну антимікробну дію. Тому кислотність плодів доволі висока. Дослідження показали, що журавлина зменшує відсоток бактерій та грибів всередині сечовивідних шляхів, зменшуючи при цьому їх кількість і в сечі. Дослідження «в пробірці» довели, що журавлина пригнічує налипання шкідливих мікробів на клітини, що вистилають сечовивідні шляхи.

Отже, завдяки своїй здатності протистояти інфекції, журавлина може знизити сприйнятливості органів сечостатевої системи до запалення, а також корисна у комплексному лікуванні інших інфекцій, які часто зустрічаються у хворих з цукровим діабетом, протистоїть розмноженню хелікобактера, золотистого стафілококу, сальмонели, деяким видам шкірних грибів. Але слід пам'ятати і про наявність протипоказань. Це подагра, сечокам'яна хвороба за умов **кислоти сечі**, гастрит з підвищеною кислотністю шлункового соку; виразка

дванадцятипалої кишки; порушення функціонування печінки і жовчного міхура (в період загострення). При цих захворюваннях ШКТ журавлину краще споживати у переробленому виді: морс, біодобавки. У ягоді міститься такий моносахарид, як фруктоза, тому хворим на діабет бажано її використовувати в харчуванні, але з урахуванням денної норми. Згідно з даними наукових досліджень, остаточно не з'ясовано, чи може застосування журавлини повністю запобігти розвитку ССТ, тому що фармакологічні форми та дози у дослідженнях дуже різнилися. Але споживання журавлини само по собі є корисним для хворих із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом. Краще споживати сиру або заморожену ягоду, чистий журавлиновий сік, аніж підсолоджені продукти чи коктейлі з нею.

Витиратися або підмиватися (локальний душ небажаний!) після відвідання туалету необхідно тільки спереду назад.

Витирання в напрямку від уретри до ануса і тільки чистою серветкою запобігає механічному розповсюдженню бактерій та грибів на сечостатеву зону.

Часто змінювати памперси для дорослих.

Звичайну білизну змінювати хоча б 1 раз на добу і щоразу прасувати.

Популярний метод використання урогенітальних дезінфектантів, як-то хлоргесидин, органічні розчини з йодом, викликає ранішнє видалення шкідливих мікробів. Тобто їх короткочасне використання доцільне тільки за умов появи перших симптомів ССТ.

Уникайте ароматизованих жіночих продуктів

Піхва в природному стані містить більш ніж 50 мікробів, що мають захисну дію, в основному це лактобацили. Вони допомагають локальному, природному добре збалансованому кислотно-лужному стану. Ароматизатори порушують цей баланс.

Уникайте також ароматизованих прокладок, тампонів, спреїв-дезодорантів. Також можуть викликати додаткове небажане подразнення парфумовані банні олії, мило, піноутворювачі.

Не стримувати бажання до сечовипускання

Це зменшує можливість розростання бактерій. Ходіть до туалету кожні 3–4 години.

Випорожнення сечового міхура, гігієнічний туалет до та одразу після статевого акту.

Це запобігає розвитку інфекції сечостатевого шляхів після статевого акту, особливо у жінок.

Специфічні для жінок

Уникнення потенційно подразнюючих предметів жіночої гігієни (тампонів, тривалого носіння пристроїв, що сприяють утриманню сечі тощо)

Зміна методу контрацепції (запобігання вагітності)

Деякі засоби для запобігання вагітності можуть посилювати ріст патогенних мікробів. Це діафрагми, презервативи без лубрикантів (пом'якшувачів), сперміциди, сперміцидні презервативи. Якщо Ви пов'язуєте ризик виникнення ССТ з таким способом контрацепції або мали такі епізоди в минулому, до початку лікування інгібітором НЗКТГ-2 обговоріть це зі своїм лікарем для вибору

зручного методу контрацепції, для збереження лікування інгібітором НЗКТГ-2, а також якості життя.

Використовуйте пробіотики

Це одна з можливостей відновлення нормальної мікрофлори організму. Краще не використовувати їх самостійно, а обговорити це на початку лікування з Вашим лікарем. Пробиотики – це корисні мікроорганізми, які можуть посилювати ріст захисної мікрофлори Вашого організму, переважно в ШКТ, але й у сечостатевих шляхах теж. Це додатково захищатиме Вас від можливих, хоча й рідкісних, ускладнень лікування, дозволить продовжувати цю життєво важливу терапію. Основні корисні пробіотики містять лактобацили. Їх накопиченню в організмі сприяє вживання ферментованої їжі – кефіру, йогуртів, квашеної капусти, ферментованих соєвих бобів.

Уникайте переохолодження

Окрім нашого повсякденного досвіду щодо негативного впливу переохолодження на розвиток ССІ, були проведені навіть прямі наукові дослідження цього впливу. В дослідженні Baerheim A. (1992) 29 жінок зазнавали помірного охолодження ніг протягом 55 годин, і це викликало появу епізоду ССІ у 6 осіб, які не мали досі цих епізодів. Припинення охолодження і подальше тривале спостереження не виявило повторних епізодів ССІ.

Особливості ризиків і запобігання ССІ у літніх хворих

Літні хворі мають додатковий ризик розвитку інфекцій сечостатевих шляхів за рахунок вікового зниження імунної відповіді, нетримання сечі/калу, використання катетерів, когнітивних розладів, менопаузи.

Треба пам'ятати, що літні жінки, особливо з настанням перименопаузи, мають меншу кількість естрогену, що відображається на кількості та бактерицидних властивостях захисного слизу в статевих шляхах. Приблизно половина жінок у менопаузальному періоді мають зниження концентрації естрогену в зоні статевих органів, що викликає сухість та підвищену чутливість цих ділянок. Це збільшує ризик розвит-

ку сечостатевих інфекцій, особливо за наявності діабету та серцево-судинних захворювань. Для запобігання цим індивідуальним віковим змінам є препарати для місцевого застосування. Їх вибір залежить від індивідуальної переносимості, тому щодо застосування цих препаратів необхідно порадитись із Вашим гінекологом. Рациональним також є споживання в їжу соєвих бобів, адже вони містять найбільшу кількість фітоестрогенів (але ними не слід зловживати); насіння льону – воно, на додаток, багате на волокна, а вміст естрогену майже такий самий, як у соєвих бобів; часник – містить помірну кількість фітоестрогенів, корисні антиоксиданти, також має антибактеріальні, антигрибкові властивості, допомагає знищенню більшості патологічної сечостатевої мікрофлори; паростки люцерна – крім естрогенів містять і вітамін С; хумус, вироблений з нуттового борошна, також багатий на естрогени.

Коли і для чого звертатися до лікаря, якщо Ви підозрюєте виникнення сечостатевої інфекції

Якщо після початку лікування інгібітором НЗКТГ-2, незважаючи на використання засобів, що були наведені вище, з'явилися такі симптоми як біль внизу спини, часті позиви на сечовипускання, біль, неприємні відчуття при сечовипусканні, ректальний біль (переважно у чоловіків), свербіння та почервоніння зони зовнішніх статевих органів, помутніння сечі, поява в ній домішок крові, підвищення температури тіла – необхідно звернутися до лікаря, що призначив Вам лікування, відносно подальших заходів.

Крім антимікробного лікування, яке має призначити лікар, можна скористатися засобами народної медицини, які добре себе зарекомендували і довели свою високу безпечність та достатню ефективність. Перелік засобів, який ми наводимо, схвалений Федеральною Агенцією з безпеки ліків та продуктів харчування США (FDA) для цієї мети і широко використовується у світі. Це кокосова олія, препарати з лавандовою та миртовою олією (зволожують та пом'якшують локальні симптоми), мають антимікробні властивості.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції.

PC-UA-101155 Metabolism JARDIANCE-06.22

Резюме

Основные меры по предотвращению мочеполовых инфекций при лечении ингибиторами НЗКТГ-2

Е. А. Коваль

Днепропетровский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Днепр, Украина

В терапии ингибиторами НЗКТГ-2, в частности, эмпагlifлозином, докзано ее жизнеспасажющее значение для больных с диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями; проанализированы частота и характер возможных побочных действий терапии в виде урогенитальных инфекций и в наглядной практической форме представлены основные показания и эффективность, даны основные рекомендации их профилактики и лечения. Такое изложение материалов позволяет их использование врачом в себе-содовании с пациентом.

Ключевые слова: ингибиторы НЗКТГ-2, урогенитальные инфекции, лечение, профилактика

Summary

Basic measures to prevent urogenital infections during treatment with SGLT-2 inhibitors

O. A. Koval

Dnipropetrovsk State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

The main indications and efficiency of SGLT-2 inhibitors, empagliflozin were presented, its lifesaving importance for the patients with diabetes, cardiovascular diseases was described in evident practical form. The possible adverse events of the therapy, particularly urogenital infections frequency was analyzed, and main practical recommendations on their prevention and treatment were done. Practical aspect of the paper allows its use for doctor-patient communication.

Key words: SGLT-2 inhibitors, urogenital infections, treatment, prevention

Вимоги до статей

Загальні положення

До друку приймаються завершені наукові статті за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які раніше не публікувалися і не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

Мова робіт: українська, російська, англійська.

Автори при підготовці та оформленні статей мають керуватися положеннями, розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної колегії МОН України та «Єдиних вимог до рукописів, які подаються у біомедичні журнали. Правила написання та редагування матеріалів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>).

Порядок до подання рукописів

Для розгляду питання про публікацію статті до редакції збірника необхідно надіслати поштою або представити особисто:

- 1) рукопис (роздруковку) статті українською/російською або англійською мовою, підписаний на останній сторінці всіма авторами, в двох примірниках;
- 2) відомості про всіх авторів із зазначенням прізвища, імені та по батькові, наукового ступеня, вченого звання, посади та місця роботи (українською/російською та англійською мовами);
- 3) оригінал експертного висновку про можливість відкритого опублікування статті;
- 4) супровідний лист-клопотання з організації, де була виконана робота (або лист автора);
- 5) рецензію від відомого фахівця в даній галузі науки. Підпис рецензента обов'язково має бути завірений;
- 6) диск з такими файлами:
 - електронні версії статті двома мовами, повністю ідентичні роздруковці; назву файлу треба вказувати латинськими літерами, відповідно до прізвища першого автора;
 - відомості про авторів;
 - рисунки у графічному форматі.

Електронні версії статті можна надіслати електронною поштою на адресу редакції.

Рецензування

Усі статті проходять обов'язкове рецензування за профілем наукового дослідження членами редакційної колегії або незалежними експертами. Рецензування проводиться конфіденційно як для автора, так і для рецензентів. Рукопис направляється рецензенту без зазначення імен авторів і назви установи. Редакція електронною поштою повідомляє автору результати рецензування. Якщо рецензент робить висновок про можливість публікації статті і не робить значущих зауважень – стаття приймається для подальшої роботи. Коли рецензент вказує на необхідність виправлення рукопису, редакція направляє рукопис статті і рецензію автору з пропозицією врахувати рекомендації рецензента при підготовці нового варіанту статті або аргументовано їх відхилити. Перероблена автором стаття повторно надсилається рецензенту, і в разі, коли всі зауваження враховані, стаття приймається для подальшої роботи.

Якщо рецензент робить висновок про неможливість публікації статті, стаття спеціально розглядається редколегією і у випадку її згоди з думкою рецензента відхиляється як така, що не відповідає рівню або профілю публікацій збірника. Відхиливши рукопис, редакція залишає один її примірник в архіві.

Рукописи статей не повертаються.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції впродовж 1 року з моменту публікації.

Остаточне рішення про доцільність публікації статей приймає редакційна колегія.

Вимоги до оформлення наукових статей в журналі «Ліки України»

Обсяг матеріалів (оригінальні дослідження – 15–18 тис. знаків, оглядові дослідження – 20–25 тис. знаків).

Текст має бути набраний у текстовому редакторі Microsoft Word, шрифт Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Формат файлу – .DOC або .RTF. Поля: верхнє та нижнє – 2 см, лівє – 3 см, правє – 1,5 см.

Текст набирається без переносів слів. Абзацні відступи формуються в матеріалі, а не завдяки використанню пробілів і табулятора. Таблиці розміщуються в текстовому файлі.

Інформація про УДК вказується в лівому верхньому куті без відступу. У наступному рядку справа – прізвища та ініціали авторів, а також організація, де була виконана робота. Через інтервал – назва статті (14 кеглем, виділена напівжирним шрифтом, відцентрована відносно тексту). Через інтервал – назва статті, резюме і 6–8 ключових слів українською, російською, англійською мовами. **В резюме** обов'язково необхідно зазначити ініціали та прізвища усіх авторів статті, організацію(ї), де була виконана робота, повну назву статті. Анотація оригінальної статті (не більше 300 слів) має бути структурована, тобто в ній повторюються заголовки рубрик статті: а) мета дослідження; б) матеріали і методи; в) результати; г) висновки. Анотації оглядових статей неструктуровані (до 100–150 слів). Далі – текст статті.

Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) методологія, методи і методики із вказанням способу(-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати та їх обговорення; 5) висновки та/чи практичні рекомендації; 6) список використаної літератури.

Посилання оформлюють у квадратних дужках. Наприклад: [5].

Формули та рівняння розташовують посередині сторінки безпосередньо після тексту, в якому вони згадуються. Вище і нижче кожної формули або рівняння повинно бути залишено один вільний рядок. Формули та рівняння виділяються в окремий рядок з подальшим поясненнями до них.

Терміни слід писати згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурою, **назви хвороб** – згідно з діючою Міжнародною класифікацією хвороб, **лікарські препарати** – згідно з Міжнародними непатентованими назвами (INN).

Ілюстрації позначаються словом «Рисунок». Ілюстрації повинні мати назву і нумеруватися в порядку їх розміщення в тексті: Рис. 1, Рис. 2 тощо. При посиланні на ілюстрацію варто зазначити її номер, наприклад: «На рисунку 1 наведено...», а повторні посилання на ілюстрацію необхідно давати зі скороченим словом «див.», наприклад, «(див. рис. 1)». Доцільно пояснення щодо рисунка подавати перед ним.

Таблиці повинні мати змістовний заголовок, у якому відображаються дані або показники, які відповідають назві таблиці. Назву розміщують після слова «Таблиця» над відповідною таблицею. Слово «Таблиця» та її заголовок починають із великої літери. Напис «Таблиця» розміщують над лівим верхнім кутком таблиці з абзацу із зазначенням номера. Нумеруються таблиці в межах розділу арабськими цифрами. Заголовки граф і рядків таблиці повинні починатися з великих літер, підзаголовки – із малих, якщо вони самостійні. Заголовки вказуються в однині. Поділяти шапку таблиці над боковиком по діагоналі не рекомендується. За необхідності нумерації даних у таблиці порядкові номери вказують у графі перед їх найменуванням. У таблицях дозволяється використання 12 кегля та вертикального напрямку.

При переносі таблиці на іншу сторінку заголовки не повторюють, а повторюють лише шапку і зверху праворуч розміщують слова «Продовження таблиці ...»

Розміщують таблицю після першого згадування про неї у тексті. При посиланні на таблицю по тексту (без дужок) вказують слово «таблиця» або, якщо посилання надається у дужках, зазначають скорочене слово «табл.» і номер таблиці, наприклад: «Як свідчать дані таблиці 1...» або ж «Дані, наведені далі..... (табл. 1)». Повторні посилання на таблиці варто давати зі скороченим словом «див.», наприклад: «...(див. табл. 1)».

«Список використаної літератури» вказується наприкінці тексту через інтервал. Джерела і література оформляти згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання»; Бюлетень ВАК України. – 2008. – № 3. – С. 9–13.

Повні імена авторів, академічні звання та професійні посади (регалії), повні адреси повинні бути представлені на окремій сторінці. Необхідно також вказати поштову адресу, електронну адресу, телефон і факс автора, який отримуватиме кореспонденцію.

Редакційна колегія залишає за собою право відхилити не відредаговані та недбало оформлені тексти, вносити незначні скорочення і редакційні правки, які не впливають на зміст публікації.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за достовірність і точність наведених фактів, цитат, статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Думки авторів статей можуть не збігатися з позицією редколегії.

Етичні питання

Авторство. Всі особи, позначені як «автори», мають відповідати критеріям цього поняття. Участь кожного учасника в роботі повинна бути достатньою для того, щоб взяти на себе відповідальність за її зміст. Право називатися автором ґрунтується на значному вкладі в концепцію і дизайн дослідження або в аналіз та інтерпретацію даних; підготовці тексту статті або внесених принципових змін; остаточному затвердженні версії, яка подається до друку. Участь, що полягає тільки в забезпеченні фінансування або підборі матеріалу для статті, не виправдовує включення до складу авторської групи. Загальне керівництво дослідницьким колективом також не вважається достатнім для авторства.

Порядок, в якому будуть вказані автори, визначається їх спільним рішенням.

Всі члени колективу, які не відповідають критеріям авторства, повинні бути перераховані за їх згодою у розділі «Вираз вдячності».

Редактори мають право запитати у авторів, який внесок кожного з них у написання статті; ця інформація може бути опублікована.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів, що стосується конкретного рукопису, виникає в тому випадку, коли один із учасників процесу рецензування або публікації – автор, рецензент або редактор – має зобов'язання, які могли б вплинути на його або її думку (навіть якщо це і не відбувається насправді) через наукове суперництво, інтелектуальні пристрасті, особисті або фінансові відносини.

У рукописі повинні бути згадані всі особи та організації, що сприяли виконанню дослідження (фінансова підтримка, інший матеріальний чи особистий внесок у збір, аналіз та інтерпретацію даних).

Учасники процесу рецензування та публікації повинні повідомляти про наявність конфлікту інтересів. Автори повинні вказувати імена тих, кому, на їх думку, не слід направляти рукопис на рецензію у зв'язку з можливим, як правило професійним, конфліктом інтересів. Автори при поданні рукопису несуть відповідальність за розкриття своїх фінансових та інших конфліктних інтересів, здатних вплинути на їх роботу.

Рецензенти повинні повідомляти редакції про всі конфлікти інтересів, які можуть вплинути на їх думку про рукописи; вони повинні відмовитися від рецензування конкретної статті, якщо вважають це виправданим. У свою чергу, редакція повинна мати можливість оцінити об'єктивність рецензії і вирішити, чи не варто відмовитися від послуг даного рецензента.

Редколегія може використовувати інформацію, представлену в повідомленнях про наявність конфлікту інтересів і про фінансовий інтерес, як основу для прийняття редакційних рішень.

Редактори, які приймають рішення про рукописи, не повинні мати особистого, професійного чи фінансового інтересу/участі в будь-якому питанні, яке вони можуть вирішувати.

Дотримання прав хворих та конфіденційність. Хворі мають право на збереження конфіденційності, яку не можна розкривати без їх згоди. Інформація, що дозволяє встановити особу, включаючи імена хворих, ініціали, номери лікарень та історій хвороби, не повинна публікуватися у вигляді письмових описів, фотографій і родоводів, якщо тільки ця інформація не представляє велику наукову цінність або якщо хворий (або батько, або опікун) не надасть (нададуть) письмову згоду на публікацію. Автори повинні повідомити хворим, чи існує ймовірність того, що матеріал, який дозволяє встановити особу, після публікації буде доступний через Інтернет. Автори повинні надати до редакції письмову інформовану згоду хворого на поширення інформації та повідомити про це в статті.

Захист людини і тварин при проведенні наукового дослідження. Якщо в статті є описи експериментів за участі людини/людей, автори повинні вказати, чи проводилися вони відповідно до етичних стандартів комітету, відповідального за експерименти за участі людини/людей (що входить до складу установи або національного) і Гельсінкської декларації 1975 року та її переглянутого варіанту 2000 року. У сумнівних випадках автори повинні представити обґрунтування їхніх підходів і доказ того, що експертна рада установи затвердила аспекти дослідження, які викликають сумніви.

При описі експериментів за участі тварин автори повинні вказати, чи виконувалися вимоги «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» та правил установи щодо утримання і використання лабораторних тварин.

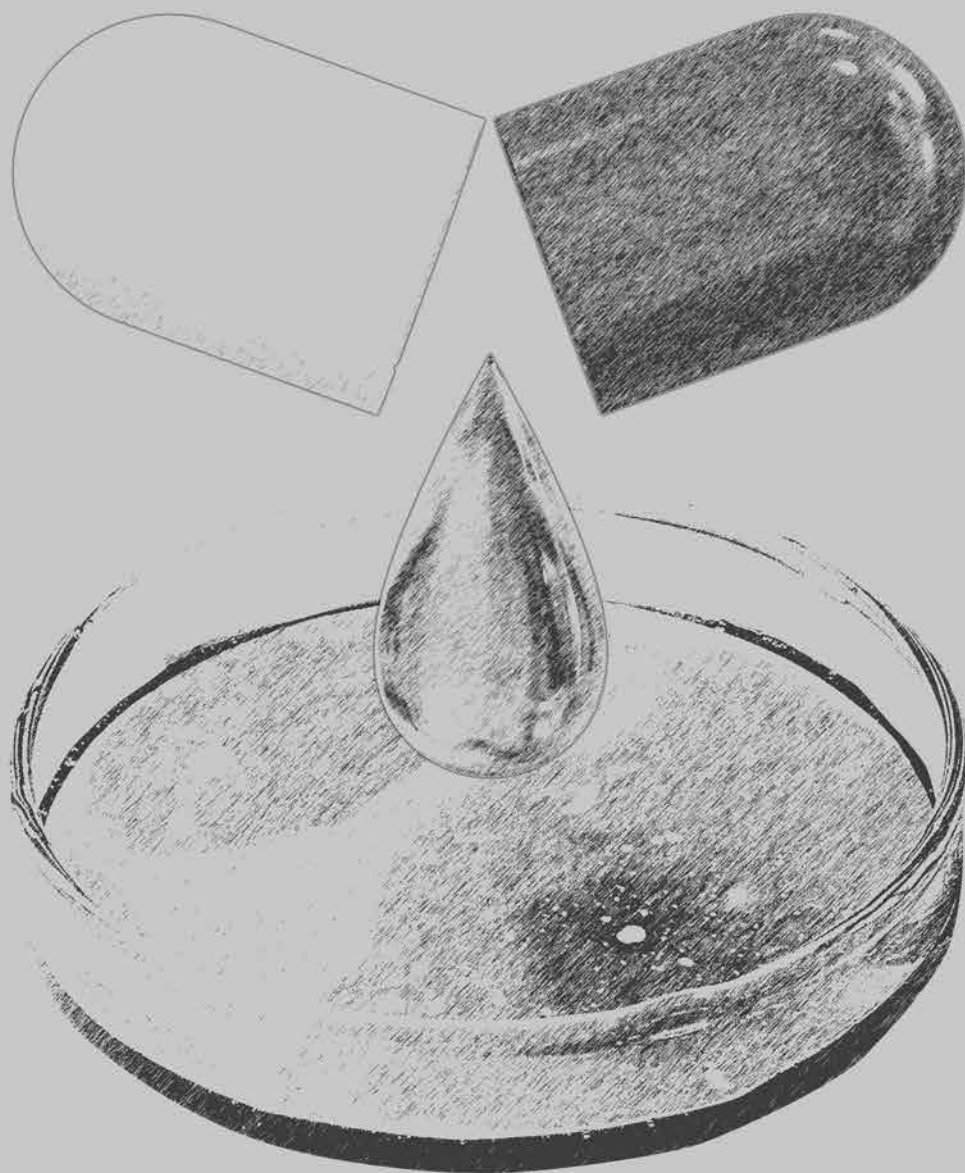
Публікація негативних результатів. Багато досліджень, що показують негативні результати, насправді є незавершеними/неостаточними. Можливість публікації неостаточних результатів досліджень розглядається редколегією в особливому порядку, оскільки часто такі статті не мають біомедичної цінності.

Множинні публікації. Редакція не розглядає рукописи, одночасно представлені для публікації в інші журнали, а також роботи, які в основному вже були опубліковані у вигляді статті або стали частиною іншої роботи, представлені або прийняті для публікації іншим друкованим виданням або електронним засобом масової інформації. Це не виключає можливості розгляду статті, не прийнятої до публікації іншим журналом, або повного опису, представленого після публікації попередніх результатів, тобто тез або постерних повідомлень, представлених на наукових конференціях.

Редакція залишає за собою право на наукове та літературне редагування статті.

Статті, оформлення яких не відповідає вказаним вимогам, розглядатися не будуть.

Авторам надсилаються авторські екземпляри збірника.



Оригінальні дослідження,
клінічні випадки

UDC 579.22:615

A. V. YERKHOVA, M. G. KATYNSKA

Institute of Biomedical Technologies «Open International University for Human Development «Ukraine» Kyiv, Ukraine

Potential use of endophytes in the pharmaceutical industry

Summary

Endophytes are microorganisms, usually fungi or bacteria less commonly algae and viruses, that live in plant tissues without causing disease symptoms in their host. It is estimated that there are over one million endophytic fungal species, but because of their habitat, they have been discovered relatively recently and therefore poorly studied. (Gupta, Chaturvedi, Kulkarni, & Van Staden, 2019) It is estimated that less than 1 % of all endophytic species are currently known. When observing the mutual relationships of plants with endophytes, most researchers take the view that such associations are commensal (Ayswaria, Vasu, & Krishna, 2020). Nowadays, endophytic microorganisms are considered to be a potential source of compounds - secondary metabolites. Endophyte bioactive compounds can be used in the pharmaceutical industry. Endophytes are mainly used in the production of antibiotics, antioxidants, various enzymes, anti-inflammatory, antimicrobial, antiparasitics and antifungal drugs, immunosuppressors, and also as anticancer agents. The interest in biotechnology is great, as the application of secondary metabolites of endophytes is possible in the cosmetic industry, agricultural complex, textile production, and food industry besides pharmaceuticals. The relevance of this topic and its further research on the use of already available and the discovery of new bioactive components of endophytic microorganisms can help scientists in resolving the problems of resistance of some pathogenic strains to modern approaches in antibiotic therapy. The potential uses are great, as endophytes can be extracted from numerous plants worldwide. The properties and characteristics of extracted endophytes will vary due to their geographical location and environmental conditions. Besides the wide variety of endophytic microorganisms for production, an important factor is the ability to use the same fungus, bacterium, or algae to synthesize a significant number of different active compounds. These compounds are interesting because they can manifest their action in several directions. In this article we considered several options for classifying endophytic microorganisms, listed the possible applications in the pharmaceutical industry, also considered the most used bioactive compounds from the *Streptomyces* genus actinobacteria, in addition, we reviewed substances with anti-tumor activity, which are now used to treat cancer of various human organs and are available as drugs for preparing injection solutions, metabolites of endophytes equally found their application. The aim of this work was to describe the modern classification of endophytes and show their potential use in antibiotic drugs as active agents in cancer treatment and their use as sedative drugs.

Keywords: Anti-bacterial agents; antineoplastic agents; bacteria; endophytes; fungi.

Introduction Endophytes are microorganisms (most commonly bacteria and fungi, less commonly algae and viruses) that live in plant tissues without causing harm to their host plant. They are an important part of the plant micro-ecosystem (Harrison, & Griffin, 2020). Over evolution, microorganisms have established a symbiotic relationship with plants, on which the metabolic products of microorganisms can depend, which can be used in the production of medicines. A detailed study of endophytes has highlighted biologically active compounds that can be used as:

- anti-cancer agents;
- immune suppressors;
- enzymes;
- in anti-inflammatory drugs;
- antimicrobials;
- antiparasitic drugs;

In addition, their neuroprotective, antioxidant and insulinomimetic properties were noted. The ubiquitous distribution of endophytic microorganisms offers opportunities for their use in drug biotechnology. Endophytes can serve as the basis for bioprepa-

rations, which will reduce the need for chemical compounds in the future (Yerkhova, & Katynska, 2021)

Aim. The purpose of this article is to describe different endophytes and their use in medicinal products.

Methods of work include description and synthesis

The term endophytes applies to a community of microorganisms that have chosen living plant tissues as their habitat, and they generally do not exhibit pathogenicity to their host plant (Farahat, 2020). Unlike rhizosphere and phyllosphere representatives of plant-microbe symbiosis, endophytic microorganisms can enter a closer relationship with the host plant. In general, these microorganisms bring certain benefits, in some cases they can strongly influence the phenotype of the plant. Besides affecting the plant phenotype, endophytes also modulate phytohormone levels, produce vitamins and improve nutrient supply. It was also noted that in the presence of endophytes, the plant more easily tolerates biotic stress, resistance to pathogenic microflora, to destruction by insects and herbivores rises (Gouda, Das, Sen, Shin, & Patra, 2016).

The taxonomic composition of an endophytic bacterial community can have great biodiversity within the same plant species. Microbial diversity indicators mainly depend on abiotic and biotic factors, which also include:

- soil conditions;
- biogeography;
- plant species;
- the interaction between microbes and their host.

Through the vastness of the endophyte group (bacteria, fungi, algae and viruses) there are two variants of classification.

The first method of classification includes general information from biology and genetics, and not an unimportant point in this systematization is their ability to transfer from one host to another. Based on this system, a division is made into two categories: systemic and non-systemic (transitional) endophytes.

The second method of classification applies strictly to fungal endophytes. Based on this nomenclature, endophytes are divided into 4 classes. These groups are classified according to the part of the plant colonized (solely the shoots, solely the above-ground or only the underground part of the plant or the entire plant) and the area of the plant tissue. It is also possible to divide these 4 classes into 2 groups - clavicipitaceae endophytes (class 1) and non-clavicipitaceae endophytes (classes 2, 3, and 4) (Jia, Chen, Xin, Zheng, Rahman, Han, & Qin, 2016)

Endophytes throughout their life cycle can act as producers of a large range of compounds that can be used in the pharmaceutical industry as lead compounds in the development of new drugs. Today, the bio-prospecting of secondary metabolites that can be used in pharmaceutical production is becoming increasingly important.

To date, many secondary metabolites have been found and classified into groups for convenience – alkaloids, quinones, benzopyranones, phenolic acids, flavanoids, saponins, steroids, terpenoids, tannins, xanthenes, tetralones, etc.

When extracting biologically active compounds from endophytes, all kinds of circumstances must be considered, such as climatic conditions of the environment of the habitat of the plant, time of collection and even geographical location. Endophytes are a treasure trove of medicinal compounds that may in the future become an inexhaustible source for the production of a wide range of drugs (antimicrobial, anti-arthritis, antidiabetic, antitumor and immunosuppressant drugs). Discovery of new and study of already known bioactive compounds and secondary metabolites can help in overcoming the resistance of pathogenic microorganisms to drugs (Singh, Kumar, Singh, & Pandey, 2017).

The problem of antimicrobial resistance is mainly caused by irrational prescribing, self-medication, overuse of drugs. At the same time, the demand for antibiotics is increasing due to a rapidly growing population, with an aging population, which is pulling increasing cases of infectious diseases and chronic diseases (WAAAR: World Alliance Against Antibiotic Resistance).

In the studies of different plants, it has been found that in each plant species, several species of endophytes can be present.

(Newman, & Cragg, 2020) Among different endophytes, actinomycetes are known for their 52.73 % share in the production of antibiotics, 50 % of which are used in the treatment of human diseases.

The most commonly used producer of antibiotics is *Streptomyces actinobacteria* genus. The main compounds with descriptions of their activity and plants from which they were isolated are presented in Table 1.

Besides antibiotic activity, endophytes also have antitumor activity. One of the best known compounds is paclitaxel (Taxol). It was first found in the endophyte fungus *Taxomyces andreanae* (the chasian plant is the Pacific yew *Taxus brevifolia*). Paclitaxel is a potent mitotic inhibitor. Now on the market there is a drug Taxol of the same name, which is used for treatment of ovarian cancer, breast cancer (if there are affected lymph nodes after standard therapy), metastatic breast cancer, non-small-cell lung cancer. Also recommended for: Kaposi's sarcoma in AIDS patients, transitional cell bladder cancer, leukemia, squamous cell head or neck cancer, esophageal cancer.

In addition to paclitaxel, vinblastine, which is produced by the endophytic fungus *Curvularia verruculosa* found in *Catharanthus roseus*, is also widely used as a pro-tumour drug compound. Vinblastine is a chemotherapeutic agent that is used as a mitosis inhibitor in chemotherapy. Vinblastine binds to the protein tubulin and thus inhibits the formation of microtubules. During cell division, microtubules ensure that the corresponding chromosome pairs of newly formed cells are separated. As a result, the alkaloid prevents cell division. They also block the synthesis of DNA and RNA (Parthasarathy, Shanmuganathan, &

Table 1. Antibiotic substances produced by *Streptomyces actinobacteria* genus

Strain Producer	Active compound	Active on	The host plant
<i>Streptomyces</i> NRRL 30562	Munumbicins	Broad spectrum Bacillus anthracis, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, S.aureus, E.faecalis.	<i>Kennedia nigricans</i>
<i>Streptomyces</i> NRRL 30566	Cockadamucins	Wide spectrum of activity	<i>Grevillea pteridifolia</i>
<i>Streptomyces</i> HKI 0595	Xiamycin A	Electoral activity as for HIV	<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>
	Xiamycin B	Antibacterial, Also applicable for methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vacomycin-resistant Enterococcus faecium	<i>Kandelia candel</i>
	Indolespin		
	Sespenin		
<i>Streptomyces</i> MSU-2110	Coronamycin	Antimicrobial, it also shows its activity in relation to <i>P.falci-parum</i>	<i>Monstera</i> sp
<i>Streptomyces</i> Tc022	Actinomycin D	Antifungal Antitumor	<i>Alpinia</i>

References: Hur, Jang, & Sim, 2021; Finocchiaro, 2020; Pfaffenbach, Bakanas, O'Connor, Herrick, & Sarpong, 2019; Pratiwi, Hidayat, Hanafi, & Mangunwardoyo, 2020.

Pugazhendhi, 2020). On the pharmaceutical market, the drug is marketed under the names Vinblastine and Welbe. In fact, the list of compounds that exhibit antitumor activity based on endophyte metabolites could go on, but so far only vinblastine and taxol have entered serial production.

In addition to its antimicrobial and antitumor activity, the compound hypericin has become widely used. Hypericin is a bright red chemical belonging to the category of naphthodiantrons. Hypericin has several pharmacological effects such as antiviral, anticancer and antidepressant (Verebová, Beneš, & Staničová, 2020). In addition, recent evidence suggests that it can be used in photodynamic therapy or photochemotherapy as a diagnostic or therapeutic agent (Vigneshwari, Rakk, N meth, Kocsubé, Kiss, Csupor, & Szekeres, 2019). Although hypericin has been known for over 60 years, its mechanism of action has not yet been elucidated.

Hypericin was first isolated from *Hypericum perforatum*. In subsequent studies it was found possible to cultivate it from the endophytic strain *Thielavia subthermofila*. Now hypericin can be found in sedative medicines, antidepressants and used to treat diseases of the nervous system (*Gelarium hypericum*, *Deprivit*, *Sedaton*, etc.).

Discussion and conclusions

Nowadays, endophytes unfortunately remain an understudied group of microorganisms. With new research, endophytes have proven to be reliable renewable sources for the industrial synthesis of bioactive compounds. These substances can be used in many pharmaceutical preparations effective against a wide range of pathogens.

With the help of biologically active substances produced by endophytes it is possible to bypass the resistance of some pathogens. (Martínez-Romero, Aguirre-Noyola, Bustamante-Brito, González-Román, Hernández-Oaxaca, Higareda Alvear, & Servín-Garcidueñas, 2020) The range of applications of endophytes is very wide and they can be used as anticancer agents (taxol, vinblastine), immune suppressors, enzymes (vidyl hydrolases, lyases, oxidoreductases and transferases), anti-inflammatory drugs (cineol), antiparasitic drugs, antifungal drugs (*Actinomycin D*), antiviral drugs (various alkaloids), antimicrobial drugs (*Coronamycin*). In addition to pharmaceutical applications, secondary metabolites of endophytes can be used in cosmetics, agriculture and food industries.

Results

Generally speaking, the pros of using endophytes in industrial production include:

- There's a tremendous variety of species;
- Prevalence;
- The ability to synthesize multiple drug compounds from the same genus of microorganisms. A striking example is the genus *Streptomyces* actinobacterium, which can produce many active compounds that can exhibit a wide range of

activity against many pathogens;

- Thanks to endophytes it is possible to bypass antibiotic resistance, e.g. for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vacuomycin-resistant *Enterococcus faecium*.

Funding This research did not receive external funding.

Additional Information. The authors declare no conflict of interest.

Authors contribution

Anna Yerkhova – work concept and design, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article.

Maryna Katynska – critical review, final approval of the article.

References

1. A critical review on exploiting the pharmaceutical potential of plant endophytic fungi / S. Gupta, P. Chaturvedi, M. G. Kulkarni [et al.] // *Biotechnology Advances*. – 2019. – 107462. DOI:10.1016/j.biotechadv.2019.107.
2. Ayswaria R. Diverse endophytic *Streptomyces* species with dynamic metabolites and their meritorious applications: a critical review / R. Ayswaria, V. Vasu, R. Krishna // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2020. – No. 46 (6). – P. 750–758. DOI: 10.1080/1040841x.2020.1828816.
3. Harrison J. G. The diversity and distribution of endophytes across biomes, plant phylogeny, and host tissues – how far have we come and where do we go from here? / J. G. Harrison, E. A. Griffin // *Environmental Microbiology*. – 2020. – DOI:10.1111/1462-2920.14968.
4. Yerkhova A. A review of the potential use of endophytes in the treatment of cancer. International scientific innovations in human life / A. Yerkhova, M. Katynska // *Cognum Publishing House*. – 2021. – ISBN 978-92-9472-195-2
5. Farahat M. Alleviation of salinity stress in wheat by ACC deaminase-producing *Bacillus aryabhattai* EWR29 with multifarious plant growth-promoting attributes / M. Farahat // *Plant Archives*. – 2020. – No. 20 (1). – P. 417–429.
6. Endophytes: A Treasure House of Bioactive Compounds of Medicinal Importance / S. Gouda, G. Das, S. K. Sen [et al.] // *Frontiers in Microbiology*, 7. DOI:10.3389/fmicb.2016.01538
7. A Friendly Relationship between Endophytic Fungi and Medicinal Plants: A Systematic Review / M. Jia, L. Chen, Xin H.-L. [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2016. – 7. DOI:10.3389/fmicb.2016.00906.
8. Endophytic bacteria: a new source of bioactive compounds / M. Singh, A. Kumar, R. Singh, K. D. Pandey // *3 Biotech*. – 2017. – No. 7 (5). DOI:10.1007/s13205-017-0942-z
9. WAAAR: World Alliance Against Antibiotic Resistance
10. Newman D. J. Plant Endophytes and Epiphytes: Burgeoning Sources of Known and "Unknown" Cytotoxic and Antibiotic Agents? / D. J. Newman, G. M. Cragg // *Planta Medica*. – 2020. DOI:10.1055/a-1095-1111
11. Hur J. A Review of the Pharmacological Activities and Recent Synthetic Advances of γ -Butyrolactones / J. Hur, J. Jang, J. Sim // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – No. 22 (5). – 2769. DOI:10.3390/ijms22052769
12. Finocchiaro G. *Actinomycin D*: a new opening for an old drug / G. Finocchiaro // *Neuro-Oncology*. – 2020. – DOI:10.1093/neuonc/noaa172
13. Total Syntheses of Xiamycins A, C, F, H and Oridamycin A and Preliminary Evaluation of their Anti-Fungal Properties / M. Pfaffenbach, I. Bakanas, N. R. O'Connor [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019. – DOI: 10.1002/anie.201908399
14. Isolation and structure elucidation of phenazine derivative from *Streptomyces* sp. strain UICC B-92 isolated from *Neesia altissima* (Malvaceae) / R. H. Pratiwi, I. Hidayat, M. Hanafi, W. Mangunwardoyo // *Iran. J. Microbiol.* – 2020. – No. 12 (2). P. 127–137. PMID: 32494347
15. Vinblastine production by the endophytic fungus *Curvularia verruculosa* from the leaves of *Catharanthus roseus* and its in vitro cytotoxicity against HeLa cell line / R. Parthasarathy, R. Shanmuganathan, A. Pugazhendhi // *Analytical Biochemistry*. – 2020. – No. 593. 113530. DOI:10.1016/j.ab.2019.113530
16. Verebová V. Biophysical Characterization and Anticancer Activities of Photosensitive Phytoanthraquinones Represented by Hypericin and Its Model Compounds / V. Verebová, J. Beneš, J. Staničová // *Molecules*. – 2020. – No. 25 (23). – 5666. DOI:10.3390/molecules25235666
17. Host metabolite producing endophytic fungi isolated from *Hypericum perforatum* / A. Vigneshwari, D. Rakk, A. Németh [et al.] // *PLOS ONE*. – 2019. – No. 14 (5). – e0217060. DOI:10.1371/journal.pone.0217060
18. We and herbivores eat endophytes / E. Martínez-Romero, J. L. Aguirre-Noyola, R. Bustamante-Brito [et al.] // *Microbial Biotechnology*. – 2020. – DOI: 10.1111/1751-7915.13688

Резюме

Потенціал використання ендоефітів у фармацевтичній галузі

А. В. Єрхова, М. Г. Катинська

Інститут біомедичних технологій «Відкритий міжнародний університет розвитку людини «Україна», Київ, Україна

Ендоефіти – це мікроорганізми, зазвичай гриби або бактерії, рідше водорості й віруси, які живуть у тканинах рослини і між ними, не викликаючи при цьому симптомів захворювань у господаря. За оцінками, ендоефітних видів грибів налічується понад мільйон, але через їх місця існування вони були виявлені відносно нещодавно, тому мало вивчені. На сьогодні відомо менше 1 % усіх ендоефітних видів. При спостереженні за взаємовідносинами рослин з ендоефітів більшість дослідників дотримуються думки, що такі асоціації є комменсалізмом (Ayswaria, Vasu, & Krishna, 2020). У наш час ендоефітних мікроорганізмів вважають потенційним джерелом сполук – вторинних метаболітів. Біоактивні сполуки ендоефітів можуть бути використані у фармацевтичній галузі. В основному ендоефіти застосовують у виробництві антибіотиків, антиоксидантів, різних ферментів, протизапальних, антимікробних, протипаразитних і протигрибкових препаратів, імунних супресорів, а також як протиракові агенти. Інтерес до біотехнології великий, адже застосування вторинних метаболітів ендоефітів можливе, окрім фармацевтики, в косметичній промисловості, сільськогосподарському комплексі, текстильному виробництві та харчовій промисловості. Актуальність вказаної теми і подальших її досліджень з метою застосування вже відомих і відкриття нових біоактивних компонентів ендоефітних мікроорганізмів може допомогти вченим у розв'язанні проблеми стійкості деяких патогенних штамів до сучасних підходів у антибіотикотерапії. Потенціал використання дуже великий, оскільки ендоефіти можна добувати з великої кількості рослин по всьому світі. Властивості й характеристики отриманих ендоефітів будуть різними, в зв'язку з їх географічним розташуванням і умовами навколишнього середовища. Крім значної різноманітності ендоефітних мікроорганізмів для виробництва також важливим фактором є можливість використання одного і того ж гриба, бактерії або водорості для синтезу значної кількості різних активних сполук. Ці сполуки цікаві тим, що вони можуть діяти в декількох напрямках. У цій статті розглянуті кілька варіантів класифікації ендоефітних мікроорганізмів, перераховані можливі варіанти застосування у фармацевтичному виробництві, розглянуті найбільш використовувані біоактивні сполуки з актинобактерій роду *Streptomyces*, до того ж, розглянуті речовини з протипухлинною активністю, які вже зараз використовують для лікування онкології різних органів людини і випускають у формі лікарських засобів для приготування ін'єкційних розчинів. Метаболіти ендоефітів також знайшли застосування у виробництві антидепресантів, заспокійливих, препаратів для лікування захворювань нервової системи. Метою нашої роботи було описати сучасну класифікацію ендоефітів і показати можливості їх потенційного застосування в антибіотичних препаратах, як діючих речовин для лікування раку та в якості седативних препаратів.

Ключові слова: антибактеріальні засоби, бактерії, гриби, ендоефіти, протипухлинні засоби

Резюме

Потенциал использования эндоефитов в фармацевтической области

А. В. Ерхова, М. Г. Катинская

Институт биомедицинских технологий «Открытый международный университет развития человека «Украина», Киев, Украина

Эндоефиты – это микроорганизмы, обычно грибы или бактерии, реже водоросли и вирусы, живущие в тканях растения и между ними, не вызывая при этом симптомов заболеваний у хозяина. По оценкам, эндоефитных видов грибов насчитывается более миллиона, но из-за их среды обитания они были обнаружены относительно недавно, поэтому мало изучены. На сегодняшний день известно менее 1 % всех эндоефитных видов. При наблюдении за взаимоотношениями растений с эндоефитами большинство исследователей придерживаются мнения, что такие ассоциации являются комменсализмом (Ayswaria, Vasu, & Krishna, 2020). В настоящее время эндоефитные микроорганизмы считаются потенциальным источником соединений – вторичных метаболитов. Биоактивные соединения эндоефитов могут быть использованы в фармацевтической области. В основном эндоефиты применяют в производстве антибиотиков, антиоксидантов, различных ферментов, противовоспалительных, антимикробных, противопаразитных и противогрибковых препаратов, иммунных супрессоров, а также противораковых агентов. Интерес к биотехнологии велик, ведь применение эндоефитов и открытия новых биоактивных компонентов эндоефитных микроорганизмов может помочь ученым в решении проблемы устойчивости некоторых патогенных штаммов к современным подходам в антибиотикотерапии. Потенциал использования очень велик, поскольку эндоефиты можно извлекать из большого количества растений по всему миру. Свойства и характеристики полученных эндоефитов будут разными, в связи с их географическим расположением и условиями окружающей среды. Кроме значительного разнообразия эндоефитных микроорганизмов, для производства важным фактором является возможность использования одного и того же гриба, бактерии или водоросли для синтеза значительного количества различных активных соединений. Эти соединения интересны тем, что они могут действовать в нескольких направлениях. В данной статье рассмотрены несколько вариантов классификаций эндоефитных микроорганизмов, перечислены возможные варианты применения в фармацевтическом производстве, рассмотрены наиболее используемые биоактивные соединения из актинобактерий рода *Streptomyces*, к тому же рассмотрены вещества с противоопухолевой активностью, которые уже сейчас используют для лечения онкологии различных органов в виде лекарственных средств для приготовления инъекционных растворов. Метаболиты эндоефитов также нашли применение в производстве антидепрессантов, успокаивающих препаратов для лечения заболеваний нервной системы. Целью нашей работы было описать современную классификацию эндоефитов и показать возможности их потенциального применения в антибиотических препаратах как действующих веществ для лечения рака и в качестве седативных препаратов.

Ключевые слова: антибактериальные средства, бактерии, грибы, эндоефиты, противоопухолевые средства

УДК 616.12-008.331.1

І. М. ТКАЧУК

/Українська військово-медична академія, Київ, Україна/

Оцінка прихильності до лікування військовослужбовців, хворих на артеріальну гіпертензію, на сучасному етапі

Резюме

Мета – провести аналіз прихильності до лікування військовослужбовців, хворих на артеріальну гіпертензію, на сучасному етапі.

Матеріали та методи. Методом випадкової вибірки проведено анкетне опитування 100 пацієнтів чоловічої статі віком від 22 до 86 років, які у 2017 році проходили лікування в Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» з приводу артеріальної гіпертензії. Для дослідження вікових особливостей прихильності до лікування артеріальної гіпертензії пацієнти були поділені на дві групи: I група – 46 хворих віком 22–59 років; II група – 64 хворих віком 60–86 років. Для проведення дослідження і стандартизації підходу використовували анкету, до якої була включена модифікована шкала Моріскі, що містить 6 питань. За результатами дослідження сформована комп'ютерна база даних та проведена статистична обробка матеріалу.

Результати. Методом анкетного опитування визначено, що прихильність до прийому антигіпертензивних препаратів була вищою у пацієнтів віком старше 60 років – регулярно приймали ліки $83 \pm 5,1\%$; в групі до 60 років – $26 \pm 6,5\%$ ($p < 0,05$). Доведено низький рівень мотивації військовослужбовців до лікування.

Висновки. Проведене дослідження засвідчило наявність у військовослужбовців і військових пенсіонерів проблем щодо прихильності до лікування, основними є низькі мотивація та прихильність до лікування у віковій групі до 60 років.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, прихильність до лікування, військовослужбовці

Недостатня прихильність пацієнтів до лікування є великою проблемою при лікуванні захворювань, що мають хронічний перебіг, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ). Вважають, що від 43 до 88 % хворих на АГ не досягають цільового рівня артеріального тиску через неналежний прийом антигіпертензивних препаратів [1]. У реальній клінічній практиці лікар може або розпитати пацієнта, чи приймає він ліки, або оцінити ефект лікування – перебіг захворювання, клінічні параметри, зокрема, рівень артеріального тиску. Для проведення опитування використовують анкети та шкали оцінки. До таких анкет входять запитання щодо дотримання режиму прийому ліків, питання психологічного характеру, які дозволяють оцінити готовність пацієнта до взаємодії з лікарем. Найбільш відомим та поширеним є опитувальник, запропонований Donald Morisky. Його використовують для визначення прихильності до лікування понад 20 років [2].

Важливо зазначити, що АГ посідає перше місце в структурі поширеності захворювань системи кровообігу і є основною причиною дискваліфікації військовослужбовців за медичними показаннями. Зважаючи на це необхідно визначити чинники, які впливають на прихильність до лікування військовослужбовців, хворих на АГ.

Мета дослідження – провести аналіз прихильності до лікування військовослужбовців, хворих на артеріальну гіпертензію, на сучасному етапі.

Матеріали та методи дослідження

Методом випадкової вибірки було проведено анкетне опитування 100 пацієнтів, які в 2017 році проходили лікування в

Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» з діагнозом АГ. Всі хворі були чоловічої статі віком від 22 до 86 років. З метою дослідження вікових особливостей прихильності до лікування АГ пацієнти були поділені на дві досліджувані групи: I група – 46 хворих віком 22–59 років; II група – 64 хворих віком 60–86 років. Для проведення дослідження і стандартизації підходу використовували анкету, до якої була включена модифікована шкала Моріскі, що містить 6 питань. За результатами дослідження сформована комп'ютерна база даних. Для формування бази даних і статистичної обробки результатів використовували програму Microsoft Excel 2007. Статистичний аналіз отриманого матеріалу проводили за допомогою пакета прикладних програм методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Для змінних найменувань та рангових змінних первинна обробка включала в себе розрахунок відсотків.

Результати та їх обговорення

Експерти ВООЗ вважають, що метод опитування дозволяє виявити приблизно 50 % «неприхильних пацієнтів», а його специфічність становить 87 % [3]. Перевагами методу опитування є простота та невелика вартість. Недоліком такого підходу вважають його суб'єктивність – пацієнти схильні перебільшувати свою прихильність – вони забувають деталі, намагаються догодити лікарю та уникнути можливого конфлікту. Але метод опитування має переваги, якого не мають об'єктивні методи – він дозволяє виявити причини невиконання лікарських рекомендацій.

Результати проведеного нами опитування засвідчили, що більшість військовослужбовців оцінили своє виконання рекомендацій щодо лікування на три або чотири бали за п'ятибальною шкалою (табл. 1).

Таблиця 1. Самооцінка військовослужбовцями виконання рекомендацій лікаря щодо лікування за 5-бальною шкалою (у %)

Бали	Число відповідей військовослужбовців, P±m	
	I група (n=46)	II група (n=54)
1	0	0
2	2,2±2,1	0
3	45,7±7,3	11,1±4,3*
4	50±7,4	83,3±5,1*
5	2,2±2,1	5,6±3,1

Примітка. * – вірогідність різниці порівняно з I групою, p<0,05.

Важливо зауважити, що пацієнти II групи достовірно частіше оцінювали своє виконання рекомендацій щодо лікування на 4 бали, порівняно з I групою (див. табл. 1). За результатами самооцінки, регулярно приймають антигіпертензивні препарати тільки 56 % військовослужбовців – 26±6,5 % в I групі та 83±5,1 % в II (p<0,05), нерегулярно – 72±6,6 % та 17±5,1 %, відповідно, і зовсім не лікувалися 2 % та 0 %. Таким чином, у пацієнтів II групи прихильність до лікування була достовірно вищою. Недостатня прихильність військовослужбовців до лікування АГ засвідчена результатами наших попередніх досліджень. Було визначено, що у військовослужбовців, які нерегулярно лікувались, були інтенсивніші темпи прогресування АГ [4].

За результатами медико-соціального опитування ми провели аналіз причин нерегулярного лікування (табл. 2). Причинами пацієнти найчастіше називали незручності у повсякденному житті та хороше самопочуття (табл. 2).

Таблиця 2 Оцінка військовослужбовцями причин нерегулярного лікування АГ

Бали	Число відповідей військовослужбовців, P±m	
	I група (n=33)	II група (n=9)
Не вважаю за потрібне	18,2±6,7	0
Добре почуваюся	81,8±6,7	22,2±13,8*
Боюсь звикнути	0	0
Дорого коштує лікування	21,2±7,2	12,1±10,9
Боюсь побічних ефектів	0	0
Виникають незручності в повсякденному житті	96,9±3,1	100

Примітка. * – вірогідність різниці порівняно з I групою, p<0,05.

При проведенні досліджень з визначення проблем прихильності до лікування широко використовують стандартизовані анкети. Найвідомішою та найпоширенішою анкету є опитувальник, запропонований Дональдом Моріскі. Його використовують для визначення прихильності вже понад 20 років [5]. Питання анкети розроблено таким чином, аби виявити та оцінити перешкоди до виконання рекомендацій лікаря. Невиконання рекомендацій може бути несвідомим – внаслідок неухважності,

несерйозного ставлення до лікування, або свідомим, наприклад, коли пацієнт приймає рішення про припинення прийому ліків при погіршенні або покращенні загального самопочуття. Аналіз відповідей пацієнта на питання анкети дає можливість це оцінити. Існує декілька модифікацій класичної анкети Моріскі. Організація, що має назву Case Management Society of America, у 2006 році видала настанови – Case Management Adherence guidelines [6]. Автори рекомендують проводити оцінку прихильності за допомогою модифікованої шкали Моріскі, що містить 6 запитань. Запитання поділені на 2 групи – для оцінки мотивації та поінформованості пацієнта. У наших дослідженнях була використана саме ця модифікація шкали Моріскі.

Проведене нами опитування показало, що 2,2 % військовослужбовців I групи та 3,7 % – II групи мають високу мотивацію до лікування, а 97,8% та 96,3%, відповідно, низьку. При цьому поінформованість серед опитаних пацієнтів I групи була високою у 84,8 % і, відповідно, низькою – у 15,2 %; серед пацієнтів II групи висока поінформованість була у 96,3 %, і низька, відповідно, у 3,7 %.

Проведені дослідження засвідчили наявність проблемних питань у військовослужбовців і військових пенсіонерів щодо прихильності до лікування. Основними є низька мотивація та прихильність до лікування у віковій групі до 60 років.

Висновки

1. За результатами самооцінки в балах (за п'ятибальною шкалою) 28±4,5 % хворих на АГ оцінили своє виконання рекомендацій щодо лікування на 3 бали і менше. Пацієнти віком старше 60 років були більш прихильні до виконання рекомендацій лікаря щодо лікування – більша частина з них оцінили своє виконання рекомендацій щодо лікування на 4 бали – різниця, порівняно з I групою, статистично достовірна (p<0,05)

2. Прихильність до прийому антигіпертензивних препаратів була достовірно вищою у пацієнтів віком старше 60 років – регулярно приймали ліки 26±6,5 % хворих I групи та 83±5,1 % хворих II групи (p<0,05).

3. Провідна причина нерегулярного лікування – незручності у повсякденному житті (98 %) та хороше самопочуття (69 %).

4. Анкетне опитування хворих на АГ за шкалою Моріскі засвідчило, що тільки 2,2 % військовослужбовців I групи та 3,7 % військовослужбовців II групи мають високу мотивацію до лікування, при цьому поінформованість була високою у 84,8 % опитаних I групи та у 96,3 % – II групи. Результати дослідження обґрунтовують необхідність запровадження заходів щодо підвищення мотивації військовослужбовців, хворих на АГ, до виконання рекомендацій лікаря.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Гідзинська І. М. Прихильність до лікування хворих на артеріальну гіпертензію: сучасний стан проблеми / І. М. Гідзинська, Г. З. Мороз // Therapia. – 2010. – № 9. – С. 85–89.
- Ross S. Patient compliance in hypertension: role of illness perception and treatment beliefs / S. Ross, A. Walker, M. J. MacLeod // H. Hum Hyp. – 2004. – № 18. – P. 607–613.

3. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva, WHO, 2003. – 198 p.
4. Ткачук І. М. Наукове обґрунтування оптимізації медико-організаційних заходів щодо вторинної профілактики гіпертонічної хвороби у військовослужбовців в амбулаторно-поліклінічних умовах / І. М. Ткачук // Проблеми військової охорони здоров'я : збірник наукових праць. – Вип. 23. – К. : ПБВ УВМА, 2008. – С. 323–331.
5. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood [et al.]. – 2008. – № 10. – P. 348–354.
6. Case Management Adherence guidelines. Guidelines from the Case Management Society of America for improving patient adherence to medication therapies. – 2006. – 212 p.

Резюме

Оценка приверженности к лечению военнослужащих с артериальной гипертензией на современном этапе

И.М. Ткачук

Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина

Цель – провести анализ приверженности к лечению военнослужащих с артериальной гипертензией на современном этапе.

Материалы и методы. Методом случайной выборки проведен анкетный опрос 100 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 86 лет, которые лечились в 2017 году в Национальном военно-медицинском клиническом центре «Главный военный клинический госпиталь» с диагнозом артериальная гипертензия. Для исследования возрастных особенностей приверженности к лечению артериальной гипертензии пациенты были поделены на две исследуемые группы: I группа – 46 больных в возрасте 22–59 лет; II группа – 64 больных в возрасте 60–86 лет. Для проведения исследования и стандартизации подхода использовали анкету, в которую была включена модифицированная шкала Мориски с шестью вопросами. По результатам исследования сформирована компьютерная база данных и проведена статистическая обработка материала.

Результаты. Методом анкетного опроса установлено, что приверженность к приему антигипертензивных препаратов была выше у пациентов в возрасте старше 60 лет – регулярно принимали лекарства 83±5,1 %, в группе до 60 лет – 26±6,5 % (p<0,05). Доказан низкий уровень мотивации военнослужащих к лечению.

Выводы. Проведенное исследование показало наличие у военнослужащих и военных пенсионеров проблем по приверженности к лечению, основными из которых являются низкая мотивация и приверженность к лечению в возрастной группе до 60 лет.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность к лечению, военнослужащие

Summary

The assessment of the adherence to the treatment among military personnel with arterial hypertension, at the present stage

I.M. Tkachuk

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Purpose – to conduct an analysis of the adherence to the treatment among military personnel with arterial hypertension at the present stage.

Materials and methods. A random sampling questionnaire survey of 100 patients was conducted. Patients are male, aged between 22 and 86 years old, who received the treatment within 2017 at the National Military Medical Clinical Center «The Main Military Clinical Hospital», having the diagnosis of hypertension. To study the age-related characteristics of adherence to the treatment of hypertension, patients were divided into two study groups: group I age 22–59 (46 patients); group II age 60–86 (64 patients). The questionnaire including a modified Morisky scale with six questions was used for the study and standardization of the campaign. Based on the results of the research a computer database was generated, and statistical processing of the data using the application software package with variational statistics methods using Student's t-test was conducted. The primary processing for variable denominations and rank variables involved calculating the interest rate.

Results. Using the questionnaire method, it was found that adherence to the use of antihypertensive drugs was higher in patients over the age of 60 – regularly taking medication 83±5.1 %, in the group of under 60 – 26±6.5 % (p<0,05). The low level of servicemen's motivation for treatment is proved.

Conclusions. The conducted research showed the presence of problematic issues among servicemen and military pensioners to adherence to treatment. The main ones are low motivation for treatment and a lower adherence to treatment in the age group under 60 years.

Key words: arterial hypertension, adherence to treatment, military personnel



Офіційні сторінки,
новини, коментарі

Як українським біженцям за кордоном підтвердити вакцинацію? Пояснює МОЗ

Українці, які виїхали за кордон через війну, часто не мають при собі всіх необхідних медичних документів. Якщо біженцю за кордоном не вдасться документально підтвердити свою вакцинацію або вакцинацію дітей, курс щеплень доведеться починати спочатку. Як підтвердити свій вакцинальний статус за кордоном, якщо не взяли документи, розповідають у Міністерстві охорони здоров'я.

Які документи містять інформацію щодо щеплень?

Підтвердити наявність щеплень можна за допомогою записів у такій обліковій документації:

- історія розвитку дитини;
- карта профілактичних щеплень;
- медична карта амбулаторного хворого;
- електронна система охорони здоров'я;
- міжнародне свідоцтво про вакцинацію;
- довідка про проведені щеплення

Як підтвердити наявність вакцинацій людям, які виїхали за кордон?

- Зв'язатися з сімейним лікарем або з медичним закладом, де він працює.
- Попросити видати довідку про щеплення, які надають на підставі карти профілактичних щеплень або запису в ЄСОЗ. Довідку можуть видати як в електронній, так і в паперовій формі.
- Електронну копію довідки чи електронний документ надсилають запитувачу.

Якщо знайти підтверджувальні документи не вдасться, вакцинацію доведеться **робити знову**, відповідно до Національного календаря щеплень країни, в якій Ви перебуваєте.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Оприлюднено новий проект закону щодо використання канабісу в медичних цілях

На сайті Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 17 лютого оприлюднено для громадського обговорення новий проект закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis) у медичних, промислових цілях, науковій та науково-технічній діяльності» (далі – проект закону).

У супровідній документації зазначається, що метою проекту є створення умов для розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування, проведення наукових досліджень ефективності конопель.

Документом пропонується внести зміни в наступні нормативно-правові акти:

Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» щодо закріплення права особи на доступ до необхідних їй лікарських засобів, серед іншого включаючи й ті, що містять наркотичні засоби та/або психотропні речовини і прекурсори.

Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори».

Поняттєвий апарат закону пропонується доповнити визначеннями термінів: «канабіс», «рослина канабісу», «смола канабісу».

Також проектом закону посилюється роль Національної поліції у сфері контролю за обігом канабісу, зокрема, ця структура погоджує видачу дозволу на використання об'єктів і приміщень, призначених для здійснення діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів (далі – контрольні речовини).

Означений документ видаватиметься на підставі результатів перевірки, яка здійснюватиметься Міністерством внутрішніх справ (МВС), та за поданням суб'єктом господарювання пакетом документів, а саме:

- документів, що підтверджуватимуть право власності або користування суб'єкта господарювання на об'єкти і примі-

щення, призначені для культивування сортів рослин роду коноплі для медичних цілей, та здійснення діяльності з обігу підконтрольних речовин і отриманих ліків із сортів рослин роду коноплі для медичних цілей;

- плану-схеми об'єктів, приміщень або їх комплексу, на території яких планується здійснювати діяльність з культивування сортів рослин роду коноплі для медичних цілей, що містить інформацію про відповідні земельні ділянки та приміщення, із зазначенням їх типів, меж, географічних координат, місць проходження на територію комплексу чи окремих об'єктів та приміщень.

Щодо запровадження простежуваності обігу сортів рослин роду коноплі проектом закону вказується, що це відбуватиметься таким чином:

- маркуванням кожної партії та одиниці фасованої продукції унікальним штрих-кодом;
- веденням електронного реєстру обліку переміщення сортів рослин роду коноплі для медичних цілей чи вироблених (виготовлених) із них лікарських засобів на всіх етапах обігу в порядку, визначеному законодавством, а також психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу;
- забезпеченням відпуску особам лікарських засобів, виготовлених із сортів рослин роду коноплі та підконтрольних речовин для медичних цілей за електронним рецептом, виданим у встановленому законом порядку.

Окрім того, передбачається, що юридичні особи, які отримають ліцензію на здійснення діяльності з культивування та/або використання сортів рослин роду коноплі для медичних, промислових цілей, наукової та науково-технічної діяльності, будуть зобов'язані:

- укласти договір із випробувальною лабораторією зі здійснення контролю якості лікарських засобів для здійснення діяльності відповідно до законодавства про технічні регламенти та оцінку відповідності або забезпечити постійне функціонування такої лабораторії на території виробничого комплексу, на якому здійснюватиметься культивування, з метою контролю показників якості виробленої продукції та контролю вмісту в ній тетрагідроканібінолу;
- забезпечити надання доступу Національній поліції до площ та об'єктів, на/в яких відбуватиметься культивування, зберігання, використання чи знищення таких рослин, продуктів їх переробки, для відбору і дослідження зразків такої продукції у порядку та за методикою, затвердженими Міністерством внутрішніх справ України.

Діяльність із розроблення нових підконтрольних речовин дозволитиметься лише для застосування їх у медичних цілях або для наукової чи науково-технічної діяльності у будь-якій формі. Здійснюватиметься процес розробки нових підконтрольних речовин науковими установами державної, комунальної та приватної форм власності за наявності у них відповідної ліцензії. Також у проєкті вказується, що нові підконтрольні речовини можуть використовуватися в медичній практиці за умови їх державної реєстрації та здійснення клінічних досліджень, проведених згідно із законодавством про лікарські засоби.

Виробництво, виготовлення наркотичних засобів, психотропних речовин, включених до таблиць II і III Переліку, затвердженого постановою КМУ від 06.05.2000 р. № 770, здійснюватиметься в межах визначених Урядом квот.

До діяльності з виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення/вивезення на/з території України, використання, знищення наркотичних засобів, психотропних речовин, рослин застосовуватимуться, зокрема, такі обмеження:

- виробництво, виготовлення, реалізацію та вивезення з території України таких підконтрольних речовин дозволитиметься здійснювати лише на замовлення суб'єктів господарювання, які мають відповідну ліцензію, або закладів охорони здоров'я інших країн, законодавством яких дозволене ввезення таких підконтрольних речовин на їх митну територію;
- перевезення підконтрольних речовин дозволитиметься здійснювати лише на замовлення або безпосередньо особам, які матимуть ліцензію на виробництво, виготовлення та/або використання підконтрольних речовин;
- використання таких підконтрольних речовин дозволитиметься здійснювати в медичній практиці винятково у формі лікарських засобів, дозволених до застосування у визначеному законом порядку.

Проєктом закону передбачається, що придбання фізичною особою за медичним показаннями лікарських засобів, які містять підконтрольні речовини, здійснюватиметься за рецептом лікаря, що видаватиметься в електронній формі відповідно до національного законодавства. Роздрібна реалізація фізичними особами ліків, які містять підконтрольні речовини для медичних цілей, дозволених до застосування в медичній практиці, здійснюватиметься в аптечних закладах усіх форм власності за наявності у них ліцензії на цей вид діяльності;

Закон України «Про Перелік документів дозвільного характеру у сфері господарської діяльності» щодо включення до переліку документів, дозволу на використання об'єктів і приміщень, призначених для провадження діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Лікарні, що здійснюють медичну практику, мають бути зареєстровані в базі даних eHealth

На сайті МОЗ України 16 лютого було ухвалено рішення, яким вносяться зміни до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з медичної практики, зокрема, додано обов'язкову вимогу щодо реєстрації закладів у центральній базі даних Електронної системи охорони здоров'я (eHealth) та ведення електронних медичних записів усіма надавачами медичних послуг.

Відповідна норма буде поширюватися як на комунальні заклади охорони здоров'я, так і на приватні, незалежно від того: чи заклад уже займається зазначеним видом господарської діяльності, чи отримує ліцензію вперше. «Інакше кажучи, усі заклади охорони здоров'я в Україні (ліцензіати) зобов'язані вести медичну документацію в електронній базі даних та реєстрах», – йдеться у повідомленні. Отже, покрокова інструкція така:

Крок 1: обрати медичну інформаційну систему (МІС) та укласти договір про співпрацю. Перелік підключених МІС можна знайти на сайті ehealth.gov.ua у розділі «Підключені до електронної системи охорони здоров'я МІС».

Крок 2: зареєструвати керівника закладу та заклад в eHealth. Представник обраної МІС допоможе коректно це зробити.

Крок 3: забезпечити працівників закладу кваліфікованим електронним підписом на захищеному носії.

Крок 4: зареєструвати відповідальну особу, яка буде заносити в систему інших користувачів.

Крок 5: зареєструвати працівників закладу в eHealth.

Після проходження цих кроків працівники закладів, завершивши відповідне навчання, зможуть працювати з функціоналом електронної системи охорони здоров'я.

«Відповідна постанова набирає чинності з дня її публікації, і з

цього моменту усі юридичні особи (незалежно від їх організаційно-правової форми) та фізичні особи – підприємці, які провадять господарську діяльність з медичної практики, мають рівно 5 міс. на її виконання та приведення своєї діяльності у відповідність з ухваленими змінами», – наголошують у МОЗ.

Додатково Міністерство нагадує, що дія вказаних вище ліцензійних умов не поширюється на господарську діяльність, пов'язану з її здійсненням:

- судово-медичної гістології;
- судово-медичної експертизи;
- судово-медичної імунології;
- судово-медичної криміналістики;
- судово-медичної токсикології;
- судово-медичної цитології;
- судово-психіатричної експертизи.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Передплати і ти через каталог видань України на 2022 рік
журнали видавництва ТОВ «Медікс Груп»

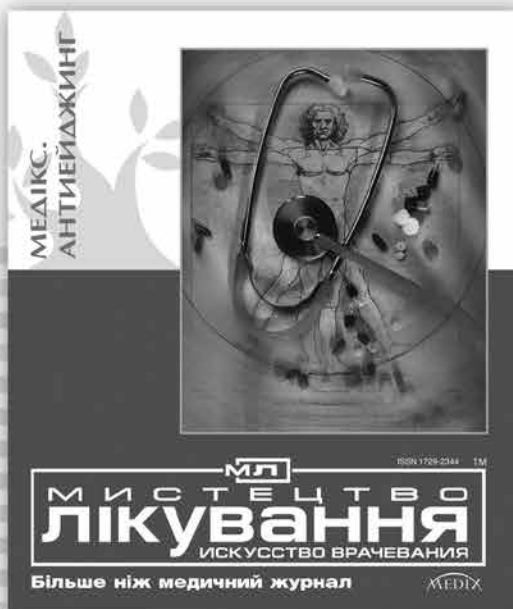
100%
гарантія
передплати
та
економія
вашого часу

**Ліки
УКРАЇНИ**



• Прості та доступні медичні
• Підвищені стандарти
• Ліки, олії, мазі, свічки
• Якісні дослідження
• Скорий спривал

MEDIX



Шукайте в Каталозі
видань України:
30-й тематичний
показчик
Охорона здоров'я.
Медицина

Зазначте в купоні ваші дані для передплати



Мистецтво лікування **08651**
Ліки України **40543**

www.health-medix.com

Державний комітет зв'язку та інформації України ф. СП-1

ДОСТАВНА КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

ПВ	місце	літер.	На газету	<input type="text"/>
----	-------	--------	-----------	----------------------

журнал

найменування видання

Вар- тість	передплата	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів	<input type="text"/>
	переадресу- вання			

На 20__ рік по місяцях

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

поштовий індекс _____

код вулиці _____

буд.	корп.	кв.
------	-------	-----

місто _____
село _____
область _____
район _____
вулиця _____

_____ прізвище, ініціали

Виріжте купон і зверніться у відділення «Укрпошти»