

«ЛІКИ УКРАЇНИ»

№ 1 (277) 2024

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

Виходить 10 разів на рік

Головний редактор: Барна О. М.**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), Гіоргадзе 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: 28.02.2024 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, 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», 2024

© ТОВ «МЕДІКС Груп», 2024

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2024



ISSN 1997-9894

«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 1 (277) 2024

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

Is published 10 times a year

Chief editor: Barna O. M.



Editorial Council

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetutneva 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., Fadieyenko 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 28.02.2024

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, 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», 2024

© LLC «MEDIX Group», 2024

KYIV, LLC «MEDIX Group», 2024

Зміст

Contents

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ

НАКАЗ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ПРО ВНЕСЕННЯ ЗМІН ДО ПРОТОКОЛУ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)». ВИБРАНІ ПОЛОЖЕННЯ.....	5
--	---

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

КОРОТКИЙ ОГЛЯД СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ТЕРАПІЇ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ П. О. Лазарев.....	26
--	----

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

ЗАКЛЮЧНІ ПІДСУМКИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ВПЛИВУ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ БЕЗ ТА В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ: ЗАСТОСУВАННЯ МАТЕРІАЛІВ У ВИКЛАДАННІ ДЕРЖАВНОЮ ТА АНГЛІЙСЬКОЮ МОВАМИ НА ДОДИПЛОМНОМУ ТА ПІСЛЯДИПЛОМНОМУ ЕТАПАХ В. М. Рудіченко, О. М. Барна, Я. В. Корост.....	29
---	----

СТЕНДОВА ДОПОВІДЬ. ВИПАДОК ХИБНОЇ АРТЕРІО-ВЕНОЗНОЇ АНЕВРИЗМИ: НЕОБХІДНІСТЬ ВЗАЄМОДІЇ РІЗНИХ ВИДІВ ЛІКАРСЬКОЇ ДОПОМОГИ НА ФОНІ ТЯЖКОЇ КОМОРБІДНОСТІ (ВЛАСНІ КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ У ВИКЛАДАННІ НА ДОДИПЛОМНОМУ ТА ПІСЛЯДИПЛОМНОМУ ЕТАПАХ) В.М. Рудіченко, А.Л. Соколенко, Д.В. Рейзін, В.І. Рейзін, Я.В. Корост, В.В. Торпан.....	40
---	----

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

ОГЛЯД ФОКУСНОГО ОНОВЛЕННЯ (2023 Р.) РЕКОМЕНДАЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ 2021 РОКУ А. В. Жадан.....	43
--	----

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ	50
--	----

STANDARDS OF CARE

ORDER OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE ON MAKING CHANGES TO THE PROTOCOL «PROVIDING MEDICAL ASSISTANCE FOR THE TREATMENT OF THE CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)». SELECTED PROVISIONS	5
--	---

LECTURES, REVIEWS

A BRIEF OVERVIEW OF MODERN APPROACHES TO THE THERAPY OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION P. O. Lazarev	26
---	----

ORIGINAL RESEARCH, CLINICAL CASES

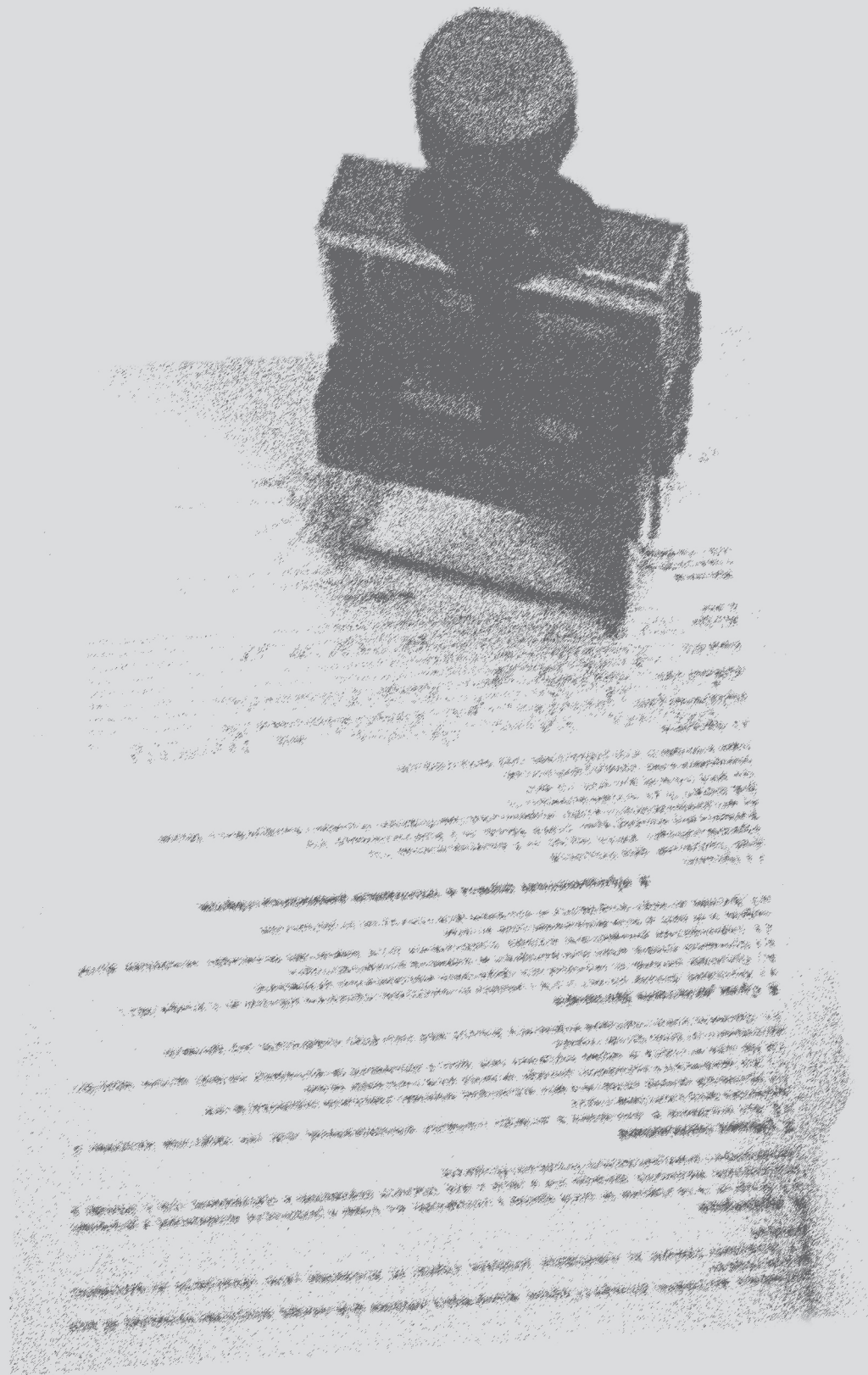
FINAL CONCLUSIONS OF THE OWN INVESTIGATIONS OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT ON CLINICAL STATE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITHOUT AND WITH DIABETES MELLITUS: USE OF OWN MATERIALS IN EDUCATION IN NATIONAL AND ENGLISH LANGUAGES AT PRE- AND POSTGRADUATE STAGES V. M. Rudichenko, O. M. Barna, Y. V. Korost	29
--	----

POSTER. A CASE OF FALSE ARTERIO-VEINUS ANEURYSM: THE NEED FOR THE INTERACTION OF DIFFERENT TYPES OF MEDICAL CARE AGAINST THE BACKGROUND OF SEVERE COMORBIDITY (OWN CLINICAL OBSERVATIONS IN TEACHING AT THE PRE- AND POSTGRADUATE LEVELS) V.M. Rudichenko, A.L. Sokolenko, D.V. Reizin, V.I. Reizin, Y.V. Korost, V.V. Torpan.....	40
--	----

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

OVERVIEW OF THE FOCAL UPDATE (2023) OF THE RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEART FAILURE IN 2021 A. V. Zhadan	43
---	----

TEST TASKS FOR SELF-CONTROL.....	50
----------------------------------	----



Стандарти лікування

Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

Вибрані положення

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.05.2023 № 913

II. Загальна частина

Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (далі – Протокол) розроблено відповідно до Закону України від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» та Порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30 червня 2020 року № 1482, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 08 липня 2020 року за № 641/34924 (далі – Порядок).

Цей Протокол є частиною нормативно-правових актів МОЗ, розроблених з метою забезпечення протистояння коронавірусній хворобі (COVID-19).

Організаційні заходи, більшість клінічних аспектів, зокрема визначення випадку, госпіталізації за клінічними критеріями, групи ризику розвитку ускладнень захворювання, надання неспецифічного лікування тощо врегульовані стандартами медичної та фармацевтичної допомоги, затвердженими МОЗ (<https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>), та впроваджуються в закладах охорони здоров'я шляхом розробки клінічних маршрутів пацієнтів.

Протокол оновлюється відповідно до накопичення нових даних. Дотепер тривають клінічні дослідження медичних технологій для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), і на момент актуалізації Протоколу в квітні 2023 року в світі продовжуються клінічні випробування.

Згідно з Порядком, Протокол застосовується після отримання інформованої згоди пацієнта (його законного представника) на медичну допомогу згідно із протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», наведеною у додатку 1 до зазначеного Порядку.

Згідно з Порядком, з метою забезпечення моніторингу результатів надання медичної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) заповнюється та направляється у встановленому порядку Індивідуальна реєстраційна картка пацієнта, який отримував медичну допомогу згідно з Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» за формою, наведеною в додатку 2 до Порядку. Крім того, відсутність

ефективності або побічні реакції застосованих лікарських засобів підлягають інформуванню за формою № 137/о «Карта-повідомлення про побічну реакцію лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності лікарського засобу, та/або несприятливу подію після імунізації/туберкулінодіагностики (НППІ)», затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду», зареєстрованим Міністерством юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340.

Відповідно до накопичених даних у Протоколі наведено окремо для пацієнтів дитячого та дорослого віку інформацію стосовно призначення протівірусної/імуномодуючої та підтримуючої терапії у дорослих та пацієнтів дитячого віку (пункт 1 частини III), моноклональних антитіл (пункт 2), антикоагулянтної терапії (пункт 3), ранньої підтримуючої терапії за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції (пункт 4), антибактеріальної терапії бактеріальної ко-інфекції у пацієнтів з COVID-19 (пункт 5), гострого респіраторного дистрес-синдрому і гіпоксемічної дихальної недостатності (пункт 6), сепсису та септичного шоку (пункт 7), використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах (пункт 8), мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей та підлітків (пункт 9).

III. Основна частина

1. Протівірусна/імуномодуюча та підтримуюча терапія у дорослих та пацієнтів дитячого віку із підозрою або підтвердженням COVID-19

При госпіталізації обстеження здійснюються для оцінки клінічного стану пацієнта та визначення можливості застосування зазначених у протоколі лікарських засобів з огляду на наявність протипоказань та взаємодію лікарських засобів.

Перелік обстежень при госпіталізації:

- ЕКГ;
- загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, гематокриту;
- загальний клінічний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові;
- визначення рівня глюкози крові.

Таблиця 1. Лікування дорослих пацієнтів

Ступінь тяжкості	Лікування
COVID-19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання)	<p>Амбулаторне лікування:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації; 2) симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. <i>Застереження:</i> парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) в пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II – III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III – V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій. 3) розгляньте при легкому та середньому перебігу захворювання призначення протівірусних препаратів прямої дії для груп ризику
Середній ступінь тяжкості	<p>Амбулаторне лікування:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації; 2) симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. <i>Застереження:</i> парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II – III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III – V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій; 3) не використовуйте кортикостероїди для лікування COVID-19 у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки; 4) антибактеріальні засоби протипоказані та призначаються виключно за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або при обґрунтованій підозрі на неї; 5) при утрудненні дихання рекомендовано перебувати в положенні «лежачи на животі», оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, та підвищити рівень кисню в крові. 6) розгляньте при легкому та середньому перебігу захворювання призначення протівірусних препаратів прямої дії для груп ризику. <p>Стационарне лікування: Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше – див. пункт 3 частини III).</p> <p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) розгляньте ремдесивір для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування до важкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ризик прогресування до важкого або критичного перебігу захворювання мають пацієнти, що належать до групи ризику: вік >65 років та наявність тяжких супутніх патологій у стадії декомпенсації – декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність. Ремдесивір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-який термін за наявності клінічних показань. У перший день – навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв). Тривалість лікування 5 днів. <i>Застереження:</i> Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) <30 мл/хв/ $1,73$ м². Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтам, у яких: АЛТ більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. АБО підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки, або підвищенням кон'югованого білірубину, лужної фосфатази, або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару
Тяжкий перебіг захворювання ≥ 1 з наступного: частота дихання ≥ 30 /хв (дорослі); ≥ 40 /хв (діти <5). Насичення киснем крові ≥ 93 %; співвідношення $PaO_2/FiO_2 < 300$. Інфільтрати в легенях > 50 % легеневого поля	<ol style="list-style-type: none"> 1) оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії); 2) киснева підтримка; 3) системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування до 7 – 10 днів (або до виписування із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше). У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. <i>Застереження:</i> контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет; 4) призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше - див. пункт 3 частини III); 5) за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше – див. пункт 5 частини III). <p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) розгляньте ремдесивір Ремдесивір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-який термін за наявності клінічних показань. У перший день – навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв).

Ступінь тяжкості	Лікування
	<p>Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО).</p> <p>При відсутності ефекту, або якщо пацієнт перебуває на штучній вентиляції легень (ШВЛ), або екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) – курс лікування складає 10 днів.</p> <p>Застереження: рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесівіру або зменшеної ефективності супутнього препарату.</p> <p>Перед початком та щодня протягом застосування ремдесівіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесівір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) <30 мл/хв/1,73 м².</p> <p>До початку прийому ремдесівіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Ремдесівір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.</p> <p>Ремдесівір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.</p> <p>Слід припинити застосування ремдесівіру пацієнтам, у яких:</p> <p>АЛТ більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесівіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.</p> <p>АБО</p> <p>підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки, або підвищенням кон'югованого білірубину, лужної фосфатази, або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).</p> <p>2) розгляньте 10 % імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19.</p> <p>У хворих з тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення) розглянути можливість застосування 10 % імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8 – 1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза 1,6 – 2,0 г/кг ідеальної маси тіла).</p> <p>Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевикнення максимального добового об'єму інфузійної терапії.</p> <p>Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла.</p> <p>Застереження: внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутотою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику.</p> <p>Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінами, хіломікронемією голодування / помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією.</p> <p>Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта.</p> <p>У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові;</p> <p>3) розгляньте тоцилізумаб</p> <p><i>Показання до призначення тоцилізумабу:</i></p> <p>інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегеневих уражень органів.</p> <p>Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димера та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19.</p> <p>Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка.</p> <p>Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання: пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин; пацієнти із швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та у яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів вищий від верхнього референтного значення.</p> <p>При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).</p> <p>Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити у 100 мл 0,9 % натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.</p> <p>Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.</p> <p><i>Противпоказання до призначення тоцилізумабу:</i></p> <p>АСТ/АЛТ >5 разів вище норми; кількість нейтрофілів < 500 кількість тромбоцитів < 50000; сепсис не спричинений SARS-CoV-2; підвищений рівень прокальцитоніну більш, ніж в 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію.</p> <p>Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.</p> <p>4) розгляньте тофацитиніб</p> <p>У хворих з прогресуючим перебігом захворювання і неефективністю ГКС, розглянути можливість додатково призначення інгібітора янус-кіназ Тофацитинібу – 10 мг двічі на день протягом 14 днів з продовженням терапії ГКС.</p> <p>Застереження: даних щодо застосування тофацитинібу під час вагітності недостатньо. Препарат може проходити через плаценту, і тому не можна виключати ризик для плода. Рішення щодо введення тофацитинібу повинно враховувати потенційну користь для матері та ризики для плода</p>

Ступінь тяжкості	Лікування
<p>Критичний перебіг захворювання ≥1 з наступного: гострий респіраторний дистрес-синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність</p>	<p>1) оптимальна підтримуюча терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії; 2) механічна вентиляція легень; 3) призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше – див. пункт 3 частини III); 4) системні кортикостероїди внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон; Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування до 7 – 10 днів. У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. <i>Застереження:</i> контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет; 5) спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому (детальніше – див. пункт 6 частини III); 6) запобігання подальшому фіброзу легень; 7) за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше – див. пункт 5 частини III). Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): 1) розгляньте тоцилізумаб <i>Показання до призначення тоцилізумабу:</i> інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів. Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димера та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19. Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка. Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання: пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин; пацієнти із швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та у яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів вище від верхнього референтного значення. При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні). Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити у 100 мл 0,9 % натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі. Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення. <i>Протипоказання до призначення тоцилізумабу:</i> АСТ/АЛТ >5 разів вище норми; кількість нейтрофілів <500 кількість тромбоцитів <50000; сепсис не спричинений SARS-CoV-2; підвищений рівень прокальцитоніну більш, ніж в 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію. Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару. 2) Розгляньте 10 % імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19. У хворих з критичним перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення) розглянути можливість застосування 10 % імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8 – 1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсдова доза 1,6 – 2,0 г/кг ідеальної маси тіла). Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевикнення максимального добового об'єму інфузійної терапії. Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла. <i>Застереження:</i> Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику. Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінами, хіломікронемією голодування / помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові</p>

Таблиця 2. Рекомендації для лікування пацієнтів дитячого віку з підозрою або лабораторно підтвердженим COVID-19, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання

Лікарський засіб	Особливості застосування
<p>Ремдесівір для лікування дітей з підозрюваним або лабораторно підтвердженим COVID-19, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання. Тяжке захворювання визначається, якщо $SpO_2 \leq 94\%$, виникає потреба у додатковому кисні, ШВЛ або ЕКМО.</p> <p>Ремдесівір можна розглянути для дітей із середнім ступенем тяжкості захворювання, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ремдесівір не рекомендується для лікування легкої форми COVID-19</p>	<p>Ремдесівір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-який термін за наявності клінічних показань.</p> <p>Діти з масою тіла $\geq 3,5$ кг до <40 кг: у перший день – навантажувальна доза 5 мг/кг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 2,5 мг/кг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв). Для дітей вагою від 3,5 до 40 кг застосовують ремдесівір лише у вигляді ліофілізованого порошку.</p> <p>У складі лікарських форм для парентерального введення ремдесівіру є допоміжна речовина – натрієва сіль сульфобутилового ефіру-в-циклодекстрину (SBECD). SBECD виводиться нирками і може затримуватися у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Ліофілізований порошок ремдесівіру містить 3 г SBECD на 100 мг ремдесівіру, тоді як розчин для ін'єкцій 5 мг/мл містить 6 г SBECD на 100 мг ремдесівіру. Виходячи з більш низького вмісту SBECD, виробник рекомендує застосовувати у педіатричних пацієнтів з масою тіла <40 кг тільки ліофілізований порошок.</p> <p>Діти з масою тіла ≥ 40 кг: у перший день – навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв). Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують ШВЛ або ЕКМО. При відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на ШВЛ або ЕКМО – курс лікування складає 10 днів. Безпека та ефективність ремдесівіру у дітей віком до 12 років та вагою <40 кг не встановлені. Запропонована схема лікування для дітей до 12 років може бути оновлена, коли дані клінічних досліджень стануть доступними. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесівіру у дорослих пацієнтів та дітей старше 28 днів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR), а новонародженим (від 7 днів до 28 днів включно) рекомендовано визначати креатинін сироватки крові. Ремдесівір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) <30 мл/хв/1,73 м². Розгляньте ремдесівір для пацієнтів дитячого віку, госпіталізованих із середньотяжким перебігом захворювання, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ризик прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання мають діти, що належать до групи ризику: 1) довгострокові захворювання органів дихання: а) хронічні захворювання легень, що потребують кисневої підтримки; б) муковісцидоз зі значним респіраторним дефіцитом; в) інтерстиціальні хвороби легень у дітей; г) астма тяжкого ступеня; д) нейрогенні респіраторні ускладнення. 2) імунокомпроментовані стани (захворювання або лікування): а) лікування злосликого новоутворення; б) первинний імунодефіцит*; в) прийом імуносупресивних препаратів, включаючи тривалий (>28 днів поспіль) щоденний прийом системних кортикостероїдів**; г) пацієнти після трансплантації (органів або стовбурових клітин)***; д) аспленія (функціональна або хірургічна, включає серпоподібноклітинні захворювання); 3) гемодинамічно значущі вади та/або вади серця за ціанотичним типом; 4) діти до 1 року життя.</p> <p>* Первинний імунодефіцит, комбінований імунодефіцит; CD4-лімпopenія (кількість CD4 $< 200 \times 10^6$/л) в контексті будь-якого іншого імунодефіциту, включаючи ВІЛ; будь-який первинний імунодефіцит, що потребує лікування профілактичними антибіотиками або імуноглобуліном, та прийом імунодепресивних препаратів. ** До імуносупресивних препаратів належать азатиоприн, лефлуномід, метотрексат, мікофенолат (мікофенолат мофетил або мікофенолова кислота), циклоспорин, циклофосфамід, такролімус, сиролімус. Вони НЕ включають гідроксихлорохін або сульфасалазин окремо або в комбінації. Біологічні/моноклональні препарати включають ритуксимаб протягом останніх 12 місяців; інгібітори фактора некрозу пухлин (етанерцепт, адалімумаб, інфліксимаб, голімумаб, цертолізумаб та біосиміляри зазначених засобів); тоцилізумаб; абатацепт; бєлімумаб; анакінра; сейкінумаб; іксекізумаб; устєкінумаб; сарилумумаб; канакінумаб; інгібітори кінazi Януса (JAK) (барацитиніб, тофацитиніб). *** Для пацієнтів, що перенесли трансплантацію: менше ніж 1 рік після пересадки; які досі приймають препарати, що пригнічують імунітет; які знаходяться на замісній терапії імуноглобуліном; мають тяжкі захворювання легень; мають реакцію «трансплантат проти господаря»</p>
<p>Системні кортикостероїди для лікування дітей з підозрюваним або лабораторно підтвердженим COVID-19, що потребують додаткового кисню, госпіталізованих із тяжким або критичним перебігом захворювання</p>	<p>Дексаметазон 0,15 мг/кг перорально, або внутрішньовенно один раз на добу (максимальна доза 6 мг); преднізолон 1 мг/кг перорально, або через назогастральний зонд один раз на добу (максимальна доза 40 мг); метилпреднізолон 0,8 мг/кг внутрішньовенно один раз на добу (максимальна доза 32 мг). Тривалість лікування до 7 – 10 днів. Моніторинг: контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет</p>
При ко-інфекції вірусу грипу	
<p>Озельтамівір</p>	<p>Озельтамівір ефективний тільки проти захворювань, спричинених вірусами грипу. Даних щодо ефективності озельтамівіру при будь-яких захворюваннях, спричинених іншими збудниками, крім вірусів грипу, немає. Озельтамівір не можна призначати пацієнтам з COVID-19 за відсутності встановленої супутньої інфекції вірусу грипу. У сезон грипу озельтамівір призначають при підозрі на ко-інфекцію до виключення діагнозу грипу (2 – 3 дні). Схема дозування для дітей: Вік 0 – 12 місяців – 3 мг/кг двічі на добу Від 10 кг до 15 кг – 30 мг 2 рази на добу > 15 кг до 23 кг – 45 мг 2 рази на добу > 23 кг до 40 кг – 60 мг 2 рази на добу > 40 кг – 75 мг 2 рази на добу Тривалість лікування 5 днів</p>

2. Терапія моноклональними антитілами у пацієнтів від 18 років з COVID-19

Терапія моноклональними антитілами проводиться в амбулаторному режимі в умовах ЗОЗ, які надають стаціонарну медичну допомогу хворим на гостру респіраторну хворобу COVID-19, за направленням лікаря загальної практики – сімейного лікаря та лікаря-терапевта.

Моноклональні антитіла можуть призначатися пацієнтам із COVID-19 з легким або середнім ступенем захворювання, але з високим ризиком прогресування до важкого захворювання.

1) Комбінація препаратів бамланівімаб та етесевімаб:

Показання для застосування:

Комбінацію препаратів бамланівімаб та етесевімаб слід вводити разом якомога швидше протягом до 5 днів від початку симптомів у пацієнтів, які мають високий ризик прогресування до важкого перебігу COVID-19.

Комбінація моноклональних антитіл бамланівімаб та етесевімаб не призначається пацієнтам, які потребують госпіталізації, або знаходяться на лікуванні у стаціонарі.

Медичні працівники повинні враховувати співвідношення «користь-ризик» для кожного окремого пацієнта.

Фактори підвищеного ризику прогресування до важкого COVID-19:

- старший вік (вік ≥ 65 років);
- надмірна вага (дорослі з $IMT > 25$ кг/м²);
- вагітність;
- хронічна хвороба нирок;
- цукровий діабет;
- вторинний імунодефіцит уточнений (імуносупресивна терапія); первинні імунодефіцити;
- серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію;
- хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від середньої до важкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія);
- серпоподібноклітинна анемія;
- стани, обумовлені порушенням розвитку нервової системи (наприклад, церебральний параліч) або інші стани, що вважаються складними (наприклад, генетичні або метаболічні синдроми та важкі вроджені аномалії);
- наявність медичної технологічної залежності (наприклад, трахеостомія, гастростомія або вентиляція з позитивним тиском (не пов'язана з COVID-19)).

Дозування

Доза бамланівімабу та етесевімабу для лікування легкого та помірною COVID-19 у дорослих становить:

- бамланівімаб 700 мг;
- етесевімаб 1400 мг.

Бамланівімаб та етесевімаб необхідно розводити та вводити разом у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії.

Корекція дози для специфічних груп населення

Вагітність або лактація:

Не рекомендується коригувати дозування для вагітних або годуючих жінок.

Геріатричне використання (використання у людей похилого віку):

Не рекомендується коригувати дозування для геріатричних пацієнтів (пацієнтів похилого віку).

Порушення функції нирок:

Пацієнтам з нирковою недостатністю не рекомендується коригувати дозу.

Печінкова недостатність:

Не рекомендується коригувати дозу пацієнтам з легкою печінковою недостатністю. Застосування бамланівімабу та етесевімабу не досліджувались у пацієнтів з помірною або важкою печінковою недостатністю.

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

Процедура введення бамланівімабу та етесевімабу повинна проводитись у спеціально обладнаному приміщенні. Розчин для інфузії бамланівімабу та етесевімабу повинен готувати кваліфікований медичний працівник, використовуючи асептичну техніку. Інфузія повинна проводитись згідно з інструкцією, з регламентованою швидкістю і часом (Див. Табл. 1, 2).

Таблиця 1. Рекомендовані інструкції з розведення та введення бамланівімабу та етесевімабу для внутрішньовенної інфузії у пацієнтів з масою тіла 50 кг або більше

Додайте 20 мл бамланівімабу (1 флакон) та 40 мл етесевімабу (2 флакони) загальною кількістю 60 мл у попередньо наповнений мішок для інфузії та введіть, як зазначено нижче		
Розмір мішка для інфузій, попередньо заповненого розчином натрію хлориду 0,9 %	Максимальна швидкість інфузії	Мінімальний час інфузії
50 мл	310 мл/год	21 хвилина
100 мл	310 мл/год	31 хвилина
150 мл	310 мл/год	41 хвилина
250 мл	310 мл/год	60 хвилин

Таблиця 2. Рекомендовані інструкції з розведення та введення бамланівімабу та етесевімабу для внутрішньовенної інфузії у пацієнтів з масою тіла менше 50 кг

Розмір мішка для інфузій, попередньо заповненого розчином натрію хлориду 0,9 %	Максимальна швидкість інфузії	Мінімальний час інфузії
50 мл	310 мл/год	21 хвилина
100 мл	310 мл/год	31 хвилина
150 мл	310 мл/год	41 хвилина
250 мл	266 мл/год	70 хвилин

Протипоказання для введення комбінації бамланівімабу та етесевімабу відсутні, але можливі реакції гіперчутливості, що можуть потребувати невідкладної допомоги.

Ці реакції можуть спостерігатися під час інфузії та до 24 годин після закінчення інфузії.

Ознаки та симптоми реакцій, пов'язаних з інфузією, можуть включати наступне: лихоманка, утруднене дихання, зниження насичення киснем, озноб, втома, аритмія (наприклад, фібриляція передсердь, синусова тахікардія, брадикардія), біль або

дискомфорт у грудях, слабкість, зміна психічного стану, нудота, головний біль, бронхоспазм, гіпотензія, гіпертонія, ангіо-невротичний набряк, подразнення горла, висип, включаючи кропив'янку, свербіж, міалгію, вазовагальні реакції (наприклад, пресинкопальний стан, непритомність), запаморочення та потовиділення.

Моніторинг пацієнтів

Необхідно клінічно слідкувати за пацієнтами під час введення препаратів та спостерігати за пацієнтами протягом щонайменше 1 години після завершення інфузії.

2) Комбінація препаратів казіривімаб та імдевімаб

Показання для застосування:

Комбінацію препаратів казіривімаб 600 мг та імдевімаб 600 мг слід вводити разом якомога швидше протягом до 5 – 7 днів від початку симптомів дорослим пацієнтам із легкою та середньою тяжкістю COVID-19, які мають високий ризик прогресування до важкого перебігу COVID-19, а також які госпіталізовані з причини, відмінної від COVID-19, якщо вони в іншому випадку відповідають критеріям для амбулаторного лікування.

Профілактика

Комбінація казіривімаб та імдевімаб також застосовується для постконтактної профілактики COVID-19 у дорослих:

- які мають високий ризик прогресування COVID-19 до важкого перебігу;
- які не повністю вакциновані або коли не очікується адекватної імунної відповіді;
- які мають частий контакт з інфікованими SARS-CoV-2 пацієнтами;

Не дозволено проводити попередню профілактику препаратами казіривімаб та імдевімаб для запобігання COVID-19 до контакту з вірусом SARS-CoV-2 – лише післяконтактне застосування.

Фактори підвищеного ризику прогресування до важкого COVID-19:

- старший вік (вік ≥ 65 років);
- надмірна вага (дорослі з $IMT > 25$ кг/м²);
- вагітність;
- хронічна хвороба нирок;
- цукровий діабет;
- вторинний імунодефіцит уточнений (імуносупресивна терапія); первинні імунодефіцити;
- серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію;
- хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від середньої до важкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія);
- серпоподібноклітинна анемія;
- стани, обумовлені порушенням розвитку нервової системи (наприклад, церебральний параліч), або інші стани, що вважаються складними (наприклад, генетичні або метаболічні синдроми та важкі вроджені аномалії);
- наявність медичної технологічної залежності (наприклад, трахеостомія, гастростомія або вентиляція з позитивним

тиском (не пов'язана з COVID-19)).

Комбінацію препаратів казіривімаб та імдевімаб не слід використовувати для лікування хворих, які потребують кисневої терапії.

Рекомендовані дози становлять:

- 600 мг казіривімаб та 600 мг імдевімабу, або
- 300 мг казіривімаб та 300 мг імдевімабу

Казіривімаб та імдевімаб рекомендується вводити внутрішньовенно.

Якщо внутрішньовенна інфузія неможлива або призведе до затримки лікування, казіривімаб 600 мг та імдевімаб 600 мг можна вводити у вигляді 4-кратних ін'єкцій (по 2,5 мл на ін'єкцію).

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

Процедура введення комбінації казіривімаб та імдевімаб повинна проводитись у спеціально обладнаному приміщенні кваліфікованим медичним працівником, використовуючи асептичну техніку згідно з інструкцією.

Препарати казіривімаб та імдевімаб для внутрішньовенного введення постачаються в окремих однодозових флаконах і мають бути розведені перед введенням.

Інструкція:

Дістаньте флакони з холодильника і дайте їм нагрітись до кімнатної температури протягом ~ 20 хвилин перед приготуванням.

Не піддавати дії прямого тепла; не струшуйте флакони.

Огляньте наявність твердих частинок і знебарвлення; розчин повинен бути від прозорого до злегка опалесцентного та від безбарвного до блідо-жовтого.

Отримайте попередньо заповнений пакет для внутрішньовенних вливань, що містить 50 мл, 100 мл, 150 мл або 250 мл 0,9 % NaCl.

Спільний флакон

- доза 600 мг / 600 мг: додайте 10 мл до інфузійного пакета з 0,9 % розчином NaCl.
- доза 300 мг / 300 мг: додайте 5 мл до інфузійного пакета з 0,9 % розчином NaCl.

Окремі флакони

- доза 600 мг / 600 мг: додайте 5 мл казіривімабу та 5 мл імдевімабу з кожного відповідного флакона за допомогою окремих шприців та введіть усі 10 мл в інфузійний пакет з 0,9 % NaCl.
- доза 300 мг / 300 мг: додайте 2,5 мл казіривімабу та 2,5 мл імдевімабу з кожного відповідного флакона за допомогою окремих шприців та введіть усі 5 мл в інфузійний пакет з 0,9 % NaCl.

Не використовуйте продукт, що залишився у флаконі.

Обережно переверніть інфузійний пакет вручну ~ 10 разів, щоб перемішати; не струшувати.

Цей продукт не містить консервантів, тому розведений інфузійний розчин слід вводити негайно; якщо не вводять негайно, то зберігати в холодильнику.

Інфузія повинна проводитися з регламентованою швидкістю і часом (див. табл. 3)

Таблиця 3. Мінімальний час проведення інфузії препаратами казиривімаб та імдевімаб

Розмір попередньо заповненого 0,9 % хлориду натрію або 5 % інфузійного мішка декстрози	Мінімальний час інфузії 600 мг казиривімабу і 600 мг імдевімабу (1200 мг)	Мінімальний час інфузії 300 мг казиривімабу і 300 мг імдевімабу (600 мг)
50 мл	20 хв	20 хв
100 мл	20 хв	20 хв
150 мл	20 хв	20 хв
250 мл	30 хв	30 хв

Підшкірне введення

Дістаньте флакон(и) з холодильника і дайте йому врівноважитись до кімнатної температури протягом ~ 20 хвилин перед приготуванням.

Не піддавайте дії прямого тепла, не струшуйте флакони.

Спільний флакон

- доза 600 мг / 600 мг: набрати 2,5 мл розчину на шприц у 4 окремі шприци.
- доза 300 мг / 300 мг: набрати 2,5 мл розчину на шприц у 2 окремих шприци.

Окремі флакони

- доза 600 мг / 600 мг: набрати 2,5 мл казиривімабу на шприц у 2 окремих шприцах, а потім 2,5 мл імдевімабу на шприц ще у 2 окремих шприцах (всього 4 шприци).
- доза 300 мг / 300 мг: набрати 2,5 мл казиривімабу в 1 шприц, а потім 2,5 мл імдевімабу ще в 1 окремий шприц (всього 2 шприца).

Замініть голку для перенесення 21G на голку 25G або 27G для підшкірної ін'єкції, введіть 4 підготовлені підшкірні ін'єкції послідовно, кожну в різні місця ін'єкції, у стегно, задню частину плеча або живіт, за винятком 2 дюймів (5 см) навколо пупка; уникайте талії.

Використовуйте різні квадрати живота, верхню частину стегон або тильного боку плечей для введення кожної 2,5 мл підшкірної ін'єкції.

НЕ вводьте ін'єкцію в ніжну, пошкоджену, забиту або покриту шрамами шкіру.

Клінічно контролювати пацієнтів після ін'єкцій та спостерігати протягом не менше 1 години.

Спеціальні попередження та запобіжні заходи при використанні

Відстежуваність

Для поліпшення простежуваності біологічних лікарських препаратів слід чітко записувати назву та номер партії препарату, що вводиться.

Протипоказання

Реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію.

Повідомлялося про реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, при застосуванні казиривімабу та імдевімабу. Якщо з'являються ознаки або симптоми клінічно значущої реакції гіперчутливості або анафілаксії, негайно припиніть введення та почніть прийом відповідних препаратів та/або підтримуючу терапію.

Інфузійні реакції

Реакції, пов'язані з інфузією казиривімабу та імдевімабу, можуть спостерігатися при внутрішньовенному введенні під час або протягом 24 годин після інфузії. Зазвичай сполучені ознаки та симптоми цих реакцій включали нудоту, озноб, запаморочення (або непритомність), висип, кропив'янку та припливи. Однак реакції, пов'язані з інфузією, можуть містити інші ознаки та симптоми.

Вагітність

Недостатньо даних для оцінки пов'язаного з прийомом комбінації препаратів ризику серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода. Слід застосовувати під час вагітності, якщо потенційна користь перевищує потенційний ризик для матері та плода.

Лактація: немає доступних даних щодо наявності казиривімабу та/або імдевімабу в грудному молоці, впливу на дитину при грудному вигодовуванні або впливу препарату на вироблення молока.

3) Препарат регданвімаб**Показання для застосування:**

Регданвімаб може застосовуватися в умовах стаціонару на ранньому госпітальному етапі, у випадку якщо пацієнти госпіталізовані у перші 7 днів від початку симптомів та/або мають ознаки пневмонії, і які мають високий ризик прогресування до тяжкого перебігу COVID-19.

Медичні працівники повинні враховувати співвідношення «користь-ризик» для кожного окремого пацієнта.

Фактори підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19:

- старший вік (вік ≥ 65 років);
- надмірна вага (дорослі з ІМТ >25 кг/м²);
- хронічна хвороба нирок; цукровий діабет;
- вторинний імунodefіцит уточнений (імуносупресивна терапія);
- первинні імунodefіцити;
- серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію;
- хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від середньої до тяжкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія);

Дозування

Доза регданвімабу для лікування легкого та помірного COVID-19 у дорослих становить 40 мг/кг.

Корекція дози для специфічних груп населення

Вагітність або лактація:

Регданвімаб слід застосовувати під час вагітності лише у випадку, якщо очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи регданвімаб виділяється у грудне молоко або системно всмоктується після годування груддю. За наявності клінічних показань можна розглянути можливість застосування регданвімабу в період годування груддю.

Геріатричне використання (використання у людей похилого віку):

Не рекомендується коригувати дозування для геріатричних пацієнтів (пацієнтів похилого віку).

Порушення функції нирок:

Пацієнтам з нирковою недостатністю не рекомендується коригувати дозу.

Печінкова недостатність:

Не рекомендується коригувати дозу пацієнтам із легкою печінковою недостатністю. Застосування регданвімабу не досліджувалось у пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

Регданвімаб слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу в спеціально обладнаному приміщенні. Слід спостерігати за станом пацієнтів під час введення лікарського засобу та щонайменше протягом 1 години після завершення інфузії. Інфузія повинна проводитись згідно з інструкцією, з регламентованою швидкістю і часом. Приблизно за 20 хвилин перед приготуванням розчину, флакон(и) лікарського засобу регданвімаб вийняти з холодильника та залишити до досягнення кімнатної температури (не вище 30°C). Не піддавати безпосередньому впливу тепла. Не струшувати флакон(и).

Регданвімаб – це прозорий, опалесцентний, безбарвний або блідо-жовтого кольору розчин для інфузій. Перед розведенням візуально перевірити флакон(и) лікарського засобу регданвімаб на наявність механічних включень та зміни кольору. У разі наявності механічних включень або зміни кольору, такий(і) флакон(и) необхідно утилізувати і використати нові флакони для приготування розчину.

Об'єм препарату регданвімаб розраховується наступним чином:

Загальний об'єм введення препарату регданвімаб розраховується за формулою:

$$\text{Об'єм препарату (мл)} = \frac{\text{Маса тіла пацієнта (кг)} \times \text{доза препарату регданвімаб (40 мг/кг)}}{\text{Концентрація у флаконі (60 мг/мл)}}$$

Необхідна загальна кількість флаконів препарату регданвімаб розраховується за формулою:

$$\text{Загальна кількість флаконів} = \frac{\text{Загальний об'єм препарату регданвімаб (мл)}}{\text{Загальний об'єм у флаконі (16 мл/флакон)}}$$

Розвести лікарський засіб регданвімаб в інфузійному пакеті, що містить 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду для інфузій.

Загальний об'єм лікарського засобу та натрію хлориду повинен становити 250 мл:

- з інфузійного пакета місткістю 250 мл відібрати та відкинути необхідний об'єм (рівний розрахованому об'єму лікарського засобу регданвімаб) 0,9 % (9 мг/мл) розчину натрію хлориду.
- набрати розрахований об'єм лікарського засобу регданвімаб з флакону(ів) за допомогою стерильного шприца.
- ввести лікарський засіб регданвімаб в інфузійний пакет.
- обережно перевернути у руці інфузійний пакет приблизно 10 разів для змішування.

Не струшувати.

Таблиця 4. Приклад розрахунку рекомендованої дози 40 мг/кг препарату регданвімаб для пацієнтів з масою тіла від 40 кг до 120 кг

Маса тіла (кг)	Загальна доза (мг)	Об'єм (мл)	Флакони (шт)
40	1600	27	2
60	2400	40	3
80	3200	53	4
100	4000	67	5
120	4800	80	5

Примітка. Якщо маса тіла пацієнта перевищує 200 кг, розрахунок дози слід проводити на 200 кг. Максимальна рекомендована доза становить 8000 мг.

Зберігання розчину для інфузії

З мікробіологічної точки зору, приготований розчин для інфузії слід використати негайно. Якщо приготований розчин для інфузії не використовується негайно, відповідальність за час та умови зберігання покладається на того, хто застосовує лікарський засіб пацієнту. Якщо приготування розчину не проводилось у контрольованих та валідованих асептичних умовах, зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8°C.

Лікарський засіб продемонстрував хімічну та фізичну стабільність при зберіганні протягом 72 годин при температурі 2–8°C або протягом 4 годин при температурі ≤30°C після розведення 0,9 % (9 мг/мл) розчином натрію хлориду.

Введення

Підготувати рекомендовані матеріали для проведення інфузії: інфузійна система із вбудованим фільтром (рекомендується PES (поліефісульфоновий) фільтр із розміром пор 1,2 мкм або менше).

Приєднати інфузійну систему до пакета для в/в інфузій.

Заповнити інфузійну систему.

Вводити розчин шляхом в/в інфузії через помпу протягом 60 хвилин.

Приготований розчин для інфузій не слід вводити **одночасно з будь-якими іншими лікарськими засобами.**

Утилізація

Невикористаний лікарський засіб регданвімаб або відходи слід утилізувати відповідно до вимог.

Протипоказання для введення регданвімабу відсутні, але можливі реакції гіперчутливості, що можуть потребувати невідкладної допомоги.

Ці реакції можуть спостерігатися під час інфузії та до 24 годин після закінчення інфузії.

Ознаки та симптоми реакцій, пов'язаних з інфузією, можуть включати наступне: гарячка, свербіж, артеріальна гіпертензія та задишка легкого ступеня тяжкості, прискорене серцебиття, пресинкопе та кропив'янка.

Моніторинг пацієнтів

Необхідно клінічно слідкувати за пацієнтами під час введення препаратів та спостерігати за пацієнтами протягом щонайменше 1 години після завершення інфузії.

3. Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з COVID-19

У більшості хворих на COVID-19 є підвищена схильність до тромбоутворення в системі мікроциркуляції та в магістальних судинах унаслідок значної стимуляції імунозапальних і протромбогенних процесів.

Низькомолекулярні гепарини (НМГ) є препаратами вибору для фармакологічної тромбoproфілактики у хворих пацієнтів, які мають фактори високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень, за винятком пацієнтів з вираженою дисфункцією нирок (для яких нефракціонований гепарин може розглядатися на основі ретельної оцінки ризик/користь) та у пацієнтів з гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі. У таких пацієнтів фондапаринукс (2,5 мг 1 раз підшкірно) розглядається як альтернативне лікування.

Рекомендовано використовувати два різні схематичні алгоритми:

- 1) антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після виписування;
- 2) антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19.

3.1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після їх виписування

Дане призначення є корисним для більшості пацієнтів, проте у пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризику та переваги тромбoproфілактики слід зважувати в індивідуальному порядку.

При надходженні пацієнта в заклад охорони здоров'я:

Необхідно врахувати можливість венозних тромбоемболій при діагностиці та протягом усього періоду госпіталізації, а для пацієнтів з високим ризиком венозної тромбоемболії – протягом 4 – 6 тижнів після виписування з лікарні.

Пацієнтам з раніше призначеною терапевтичною антикоагулянтною терапією слід продовжувати отримувати терапевтичну антикоагулянтну терапію. Перехід на терапевтичну дозу низькомолекулярних гепаринів замість пероральної антикоагулянтної терапії (антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти) показаний всім хворим.

Хворим, які госпіталізовані і не мають показань до антикоагулянтної терапії, але потребують проведення оксигенотерапії, показано призначення профілактичної антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами. За даними останніх досліджень, у хворих з низьким ризиком кровотеч, які не потребують органопідтримуючої терапії (високопоточковий кисень, інвазивна та неінвазивна штучна вентиляція легень, ізотропна терапія), слід розглянути використання терапевтичних доз низькомолекулярних гепаринів. В окремих випадках у відділеннях, які мають досвід застосування, можливо розглянути тривале інфузійне введення стандартного гепарину (під контролем АЧТЧ).

В разі госпіталізації хворих з тяжким перебігом хвороби у відділення реанімації та інтенсивної терапії використовують профілактичні або проміжні (високі) профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів. Терапевтичні дози у таких хворих не мають клінічних переваг і збільшують ризик великих кровотеч.

Використання прямих пероральних антикоагулянтів у госпіталізованих хворих не рекомендовано.

Режим антикоагулянтної терапії у пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії

Для пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії (наприклад, фібриляція передсердь,

венозна тромбоемболія, штучний клапан серця тощо) рекомендовано продовжити парентеральну антикоагулянтну терапію в терапевтичній дозі. Рекомендована терапевтична доза низькомолекулярних гепаринів 100 МО анти-Ха/кг двічі на добу.

Антикоагулянтна терапія для тромбoproфілактики у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Для пацієнтів, які не перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується профілактична доза еноксапарину 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу за умови кліренсу креатиніну >30 мл/хв. При кліренсі креатиніну від 15 до 30 мл/хв дозу НМГ слід зменшити вдвічі – 2000 анти-Ха (20 мг; 0,2 мл) один раз на добу. У хворих з низьким ризиком кровотечі і високим ризиком розвитку прогресуючого перебігу хвороби в індивідуальному порядку слід розглянути призначення терапевтичних доз гепаринів. Для еноксапарину 100 МО анти-Ха/кг (1 мг/кг) двічі на добу, для інфузії стандартного гепарину – 1000 МО/год (під контролем АЧТЧ).

Для пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується використовувати стандартні профілактичні дози еноксапарину, а в разі низького ризику кровотеч – високі профілактичні дози НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) двічі на добу для пацієнтів з кліренсом креатиніну >30 мл/хв. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну від 15 до 30 мл/хв пропонується використовувати зменшену дозу НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу. У разі вираженої ниркової дисфункції (кліренс креатиніну <15 мл/хв) пріоритетним є призначення нефракціонованого гепарину (НФГ).

Дозування інших низькомолекулярних гепаринів, які зареєстровані в Україні, а саме надропарину, далтепарину та беміпарину, слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

У пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризику та переваги тромбoproфілактики слід зважувати в індивідуальному порядку.

Таблиця 3. Шкала IMPROVE Bleed Score для оцінки ризику кровотечі

Фактори ризику кровотеч	Бали
Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, загострення	4,5
Кровотечі у найближчі 3 місяці	4
Кількість тромбоцитів < 50 тис./л	4
Вік ≥85 років	3,5
Печінкова недостатність (МНВ >1,5)	2,5
Ниркова дисфункція ШКФ <30 мл/хв / 1,73 м ²	2,5
Госпіталізація у ВРІТ або невідкладної кардіології	2,5
Ревматичне захворювання	2
Центральний венозний катетер	2
Злоякісне новоутворення	2
Вік 40 – 84 роки	1,5
Чоловіча стать	1
Ниркова дисфункція ШКФ 30 – 59 мл/хв / 1,73 м ²	1

Примітка. Високий ризик кровотеч – ≥7 балів

Протипоказання до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії

У випадку протипоказань до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії слід застосовувати механічні заходи профілактики (переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок).

Крім того, слід розглядати наступні:

- кількість тромбоцитів < $50 \times 10^9/\text{л}$;
- рівень гемоглобіну крові менше за 80 г/л;
- високий ризик кровотечі за шкалою IMPROVE bleeds (табл. 3);
- травма з високим ризиком кровотечі;
- активна кровотеча;
- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- геморагічний інсульт;
- гострий бактеріальний ендокардит;
- нестабільна артеріальна гіпертензія: систолічний тиск вище за 180 або діастолічний тиск вище 110 мм рт. ст.;
- печінкова недостатність з МНВ більше 2,0.

Режим антикоагулянтної терапії для лікування венозної тромбоемболії, пов'язаної з COVID-19:

Пацієнтам, у яких розвивається венозна тромбоемболія під час госпіталізації з діагнозом COVID-19, рекомендується лікування терапевтичними дозами низькомолекулярних гепаринів (100 МО анти-Ха/кг двічі на добу). У пацієнтів з кліренсом креатиніну (КК) <30 мл/хв слід враховувати терапевтичну регульовану дозу низькомолекулярних гепаринів. Пацієнтам з КК <15 мл/хв рекомендується використання нефракціонованого гепарину (НФГ), якщо є достатній досвід його застосування.

D-димер

Не рекомендується регулярно адаптувати режим антикоагулянтної терапії на основі рівнів D-димера. Однак значне підвищення рівня D-димера може вказувати на високий ризик розвитку венозної тромбоемболії і може коригувати рішення стосовно проведення візуалізації венозної тромбоемболії.

Скринінг на венозну тромбоемболію

Систематичний скринінг на венозні тромбоемболії із використанням додаткових інструментально-лабораторних методів у пацієнтів із COVID-19 не рекомендується. Але у разі раптового погіршення гіпоксемії (не пропорційній дихальному стану і тяжкості пневмонії за даними рентген-дослідження), раптового падіння артеріального тиску, набряку однієї із нижніх кінцівок, гострої правшлуночкової недостатності, виникнення тахікардії, судом у нижніх кінцівках (особливо вночі) слід виключити розвиток венозної тромбозу або емболії.

Візуалізація повинна бути виконана у всіх випадках з підозрою на венозну тромбоемболію.

Антикоагулянтна терапія після виписування із закладу охорони здоров'я

Рекомендовано продовжувати антикоагулянтну терапію після виписування із закладу охорони здоров'я:

- у пацієнтів з попередніми показаннями до терапевтичної антикоагулянтної терапії рекомендується повернутися до початкової пероральної антикоагулянтної терапії і режиму її застосування; у разі повернення до антагоністів вітаміну К слід їх призначити в стаціонарі паралельно з гепаринами до досягнення МНВ від 2-х до 3-х;

- пацієнтам, у яких розвинулася венозна тромбоемболія в період госпіталізації, рекомендується продовжувати терапію низькомолекулярними гепаринами під амбулаторним контролем. Перехід на оральну терапію, наприклад, прямих пероральних антикоагулянтів (DOAC), можна розглядати тільки в окремих пацієнтів, які знаходяться в задовільному загальному стані. Тривалість терапевтичної антикоагулянтної терапії повинна становити не менше трьох місяців (зазвичай);
- у пацієнтів без попередніх показань до терапевтичної антикоагулянтної терапії, які отримували тромбoproфілактику під час госпіталізації, пропонується продовжити тромбoproфілактику в дозі (для еноксапарину) 4000 анти-Ха МО один раз на добу протягом двох тижнів. При підвищеному ризику за шкалою IMPROVEDD (табл. 4) пропонується розширена тромбoproфілактика протягом 4 – 6 тижнів після виписування. Це продовження тромбoproфілактики слід обговорювати відповідно до балансу ризик-користь (ризик кровотечі та інші фактори ризику). Перехід на профілактичні дози прямих пероральних антикоагулянтів поки не має достатньої доказової бази і може розглядатися лише в індивідуальному порядку.

Таблиця 4. Шкала IMPROVEDD для оцінки ризику венозних тромбоемболічних подій після виписування зі стаціонару

Фактор ризику ВТЕ	Бали
ВТЕ в анамнезі	3
Тромбофілія (вроджена або набута)	2
Параліч нижніх кінцівок	2
Злоякісне новоутворення (протягом останніх 5 років)	2
Імобілізація ≥ 7 діб	1
Госпіталізація у ВРІТ	1
Вік >60 років	1
D-Димер ≥ 2 ВМН	2

Примітка. Високий ризик ≥ 4 бали

3.2. Антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів з COVID-19

Призначення антикоагулянтів може бути корисним у негоспіталізованих пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоемболії. Проте при легкому перебігу хвороби на амбулаторному етапі проведення антитромботичної терапії показано лише у хворих з підвищеним ризиком венозного тромбоемболізму, що слід оцінювати за шкалою Падуа (табл. 5). У пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, низький рівень тромбоцитів, недавні великі кровотечі, діаліз тощо) ризику та переваги тромбoproфілактики слід зважувати в індивідуальному порядку. В якості засобу профілактики слід віддавати перевагу НМГ еноксапарину у профілактичних дозах. Використання прямих пероральних антикоагулянтів не рекомендовано внаслідок взаємодії препаратів із іншими лікарськими засобами, які застосовуються при COVID-19.

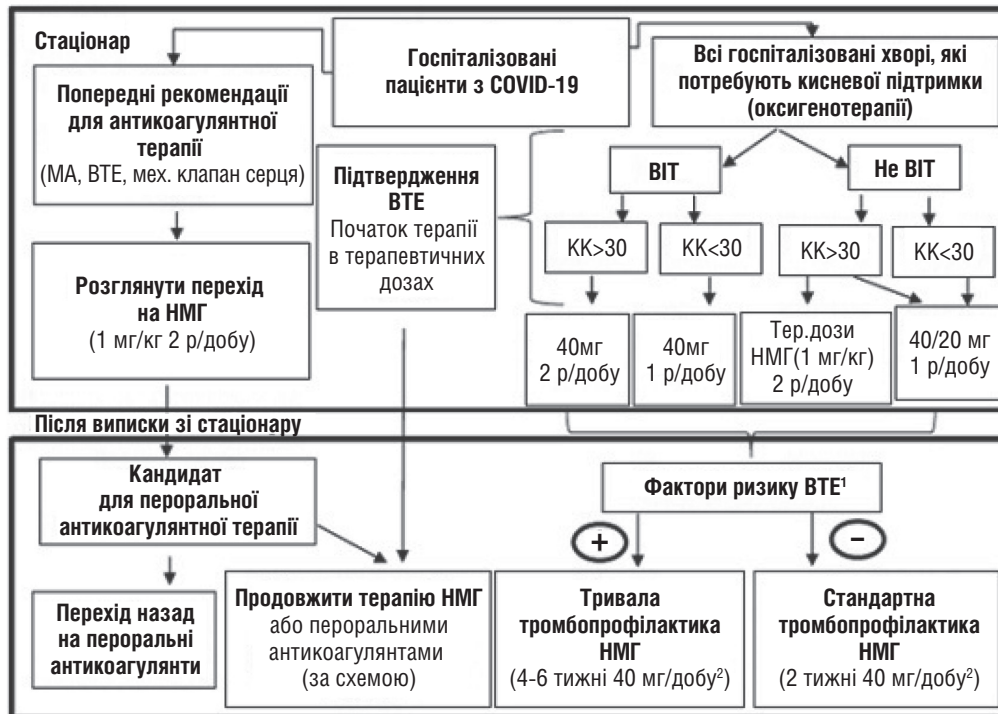


Рис. 1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 на період госпіталізації та після виписування із стаціонару (на прикладі застосування еноксапарину)*

Примітка. Інші низькомолекулярні гепарини, які зареєстровані в Україні (надропарин, далтепарин та беміпарин) та їх дози, слід призначати відповідно до інструкції для медичного застосування (1) перебування в реанімаційному відділенні, тромбоз, ожиріння, тривала іммобілізація (більше 72 годин), серцева недостатність, дихальна недостатність, вік >70 років, особистий або сімейний анамнез венозної тромбоемболії, активний перебіг раку та/або велика хірургічна операція за останні 3 місяці, більше 7 балів за шкалою IMPROVEDD; (2) розглянути можливість навчання пацієнтів самостійному парентеральному введенню низькомолекулярних гепаринів; доза визначається функцією нирок.

Скорочення:

МА – миготлива аритмія (фібриляція передсердь);

VTE – венозна тромбоемболія;

VIT – відділення інтенсивної терапії;

КК – кліренс креатиніну;

НМГ – низькомолекулярні гепарини.

Таблиця 5. Оцінка ризику розвитку венозної тромбоемболії за шкалою Падуа

Фактор ризику	Бали
Активний перебіг онкологічних захворювань (локальні або віддалені метастази, та/або хіміотерапія, або радіотерапія впродовж останніх 6 міс.)	3
Венозна тромбоемболія в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом ≥ 3 дб з можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті) через наявні у пацієнта обмеження або за приписом лікаря	3
Відома тромбозія (дефекти антитромбіну, протеїну С або S, фактора V Лейден, мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром)	3
Травма та/або операція ≤ 1 міс тому	2
Вік ≥ 70 років	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне та/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²)	1
Застосування гормональної терапії	1
Загальна оцінка факторів ризику (сума балів)	

Сума балів ≥ 4 вказує на високий ризик венозної тромбоемболії та необхідність призначення фармакологічної тромбпрофілактики

Загальні положення

- Якщо стан пацієнта дозволяє, слід стимулювати розширення активності для зниження ризику венозної тромбоемболії;
- Знати про ознаки та симптоми венозної тромбоемболії;
- У разі підозри на венозну тромбоемболію пацієнт повинен бути направлений на відповідне діагностичне тестування. У період очікування результатів діагностичного тестування можна починати антикоагулянтну терапію в терапевтичних дозах, якщо клінічна підозра є великою, а ризик кровотечі – низьким;
- В якості критеріїв оцінки стану хворих слід моніторувати у крові рівні D-димера, фібриногену, тромбоцитів, значення МНВ або протромбінового часу, а також АЧТЧ (при використанні терапевтичних доз гепарину);
- Призначення антитромбоцитарної терапії (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель та інші) для венозної тромбпрофілактики не є рекомендованим;
- У хворих з підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч слід використовувати блокатори протонної помпи;
- Якщо низькомолекулярні гепарини потрібно приймати після виписування зі стаціонару вдома, то можна розглянути в окремих випадках перехід на прямий пероральний антикоагулянт;
- У пацієнтів з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, які не мають симптомів або мають незначні симптоми, рекомендовано не проводити профілактичну антикоагулянтну терапію;

- Тривалість профілактики у негоспіталізованих пацієнтів (якщо постійна антикоагулянтна терапія не потребується) рекомендується протягом 14 днів. Через 14 днів необхідність в пролонгації профілактичного лікування повинна бути переглянута

Пацієнти, які отримують постійну антикоагулянтну терапію:

- у всіх випадках антикоагулянтна терапія повинна бути продовжена;
- пацієнтам, що постійно приймають антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти, рекомендований під час госпіталізації перехід на застосування еноксапарину з відновленням попереднього лікування після виписування;
- у пацієнтів, що постійно приймають антикоагулянти, слід проводити контроль функції нирок.

Антикоагулянтна терапія під час вагітності та в післяпологовому періоді у жінок з COVID-19

Підкреслюється, що ці вказівки не змінюють стандартного антикоагулянтного режиму під час вагітності та після пологів. Вагітність не змінює загальних рекомендацій.

Негоспіталізовані жінки:

- у вагітних з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19 без тяжких симптомів не застосовувати тромбoproфілактику, якщо не призначено інше;
- вагітним з вираженими симптомами COVID-19 (висока температура, іммобілізація тощо) призначається тромбoproфілактика.

Госпіталізовані жінки:

- для госпіталізованих безсимптомних пацієнтів із COVID-19 проводиться стандартна оцінка ризику для тромбoproфілактики в акушерстві. Таку оцінку повторюють при необхідності;
- для госпіталізованих, які мають симптоматичний перебіг COVID-19, проводиться тромбoproфілактика (якщо вона не протипоказана);
- якщо підтверджено венозну тромбоемболію, лікування антикоагулянтами (НМГ під час вагітності) продовжують протягом 6 тижнів після пологів та протягом мінімум 3 місяців;
- профілактику венозних тромбоемболій розглядають у породіль з COVID-19 на основі індивідуальної оцінки ризику;
- якщо передпологова медикаментозна профілактика не проводилась, післяпологова профілактика не проводиться за відсутності або помірних симптомів, пологи неускладнені та відсутні акушерські показання для післяпологової профілактики венозних тромбоемболій;
- якщо проводилась передпологова профілактика у зв'язку з COVID-19, продовжуйте профілактику протягом 14 днів. Через 14 днів потребу в антикоагулянтній терапії слід повторно оцінити відповідно до співвідношення ризик-користь (тяжкості зараження COVID-19 та інших факторів ризику).

Антикоагулянтна терапія при COVID-19 у дітей

Антикоагулянтна терапія у дітей при лікуванні COVID-19 має наступні особливості:

- всі діти, які госпіталізовані для лікування інфекції SARS-CoV-2, проходять обстеження при поступленні, а потім щоденно на можливість ризику тромбозів;

- рекомендується при госпіталізації з наступним моніторингом зробити загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, фібриногеном, протромбіновим часом, D-димером;
- всім пацієнтам з інфекцією SARS-CoV-2, що мають ризик тромбозу, починати за необхідності профілактику;
- рішення про початок антикоагулянтної терапії у дитини приймається комісійно за участі фахівців з інтенсивної терапії, гематологів та дитячих інфекціоністів;
- терапевтична антикоагулянтна терапія рекомендується пацієнтам, що отримували її перед госпіталізацією, з гемодинамічно нестабільною тромбоемболією легеневої артерії або загрозою тромбозом глибоких вен кінцівок, або пацієнтам з підозрою на венозну тромбоемболію;
- призначення антикоагулянтів дітям повинно бути персоналізоване.

Цільова популяція пацієнтів для проведення антитромботичної профілактики

Пацієнти у віці до 18 років, що госпіталізовані з діагнозом COVID-19, та мають два або більше з наступних критеріїв:

- а) госпіталізація у відділення інтенсивної терапії;
 - б) діагностований мультисистемний запальний синдром (MIS-C);
- а) наявність факторів ризику венозної тромбоемболії (VTE):
 - тромбофілія або венозна тромбоемболія в анамнезі;
 - наявність венозної тромбоемболії у родичів першої лінії;
 - пубертатний вік;
 - опіки;
 - активне онкогематологічне захворювання;
 - ознаки венозного застою або серцевої недостатності;
 - нефротичний синдром;
 - терапія естрогенами;
 - активна системна інфекція;
 - ожиріння;
 - цукровий діабет;
 - сильне зневоднення;
 - нещодавня операція або травма;
 - автоімунні захворювання;
 - антифосфоліпідний синдром;
 - серпоподібноклітинна анемія;
 - тривала іммобілізація пацієнта (проведення неінвазивної або інвазивної вентиляції легень);
 - наявність внутрішньовенних катетерів;
 - значне підвищення рівня D-димера в плазмі (в ≥ 5 разів перевищення верхньої межі референтних значень).

Лабораторний моніторинг:

1. під час госпіталізації та з подальшим лабораторним контролем рекомендований загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, фібриногеном, протромбіновим часом, активованим частковим тромбopластинним часом (АЧТЧ) та D-димером.

Профілактична антикоагулянтна терапія:

1. Низькомолекулярний гепарин (наприклад, еноксапарин) застосовують у пацієнтів, які перебувають у клінічно стабільному стані (наприклад, без порушення гемодинаміки, ниркової недостатності або значущого ризику кровотечі).

Профілактичні дози еноксапарину:

- для дітей віком <2 місяців: 0,75 мг/кг 2 рази на добу підшкірно;
- для дітей віком від 2 місяців до 18 років: 0,5 мг/кг 2 рази на добу підшкірно.

Скоректуйте дозу для досягнення рівня активності анти-Ха від 0,2 до <0,5 одиниць/мл через 4 години після введення дози.

2. Нефракціонований гепарин (НФГ) застосовують у пацієнтів, які перебувають у клінічно нестабільному стані (наприклад, із порушенням гемодинаміки, нирковою недостатністю або високим ризиком кровотечі). Пацієнтів, які переходять у нестабільний стан під час лікування НМГ, слід перевести на профілактичну дозу НФГ.

Дозування гепарину відповідно до інструкції для медичного застосування.

3. Прямі пероральні антикоагулянти (DOAC) (наприклад, ривароксабан та апіксабан) не рекомендуються для профілактики ВТЕ в умовах стаціонарного лікування через можливість взаємодії з лікарськими засобами, що використовуються для лікування SARS-CoV-2 (включаючи дексаметазон), та обмеженість даних щодо їх застосування у дітей при COVID-19.

4. Антиагрегантні засоби не рекомендуються для профілактики ВТЕ у пацієнтів з SARS-CoV-2.

Профілактична антикоагулянтна терапія після виписування може розглядатися у дітей з факторами ризику розвитку ВТЕ, що мають підвищений рівень D-димера. За наявності показань рекомендується НМГ у дозах, що зазначені вище. Тривалість профілактичної антикоагулянтної терапії залежить від динаміки стану пацієнта або протягом 30 днів після виписування за відсутності протипоказань або підвищеного ризику кровотеч.

Терапевтична антикоагулянтна терапія:

У пацієнтів з дуже високим ризиком розвитку ВТЕ / мікросудинного тромбозу розгляньте підвищення дози НМГ до терапевтичної.

До пацієнтів з дуже високим ризиком належать:

- пацієнти, які отримували антикоагулянтну терапію до госпіталізації;
- пацієнти з високо підозрюваною або діагностованою ВТЕ;
- пацієнти з високим рівнем D-димера;
- пацієнти з порушеними параметрами згортання, включаючи пролонгований протромбіновий час, пролонгований АЧТЧ, або знижений фібриноген;
- пацієнти із значуще підвищеними маркерами запалення; - та/або з поліорганною недостатністю.

4. Рання підтримуюча терапія за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції (ГРІ)

Слід ініціювати кисневу терапію починаючи з 5 л/хв та регулювати швидкість потоку до досягнення цільового рівня $SpO_2 \geq 93\%$ у невагітних дорослих та $SpO_2 \geq 92 - 95\%$ у вагітних пацієнток. Діти з екстремними ознаками (утруднене чи відсутнє дихання, гострий респіраторний дистрес-синдром, центральний ціаноз, шок, кома або судоми) повинні отримувати кисневу терапію під час реанімаційних заходів до досягнення $SpO_2 \geq 94\%$; в іншому випадку цільовий SpO_2 становить $\geq 90\%$. Необхідно використовувати контактні заходи безпеки при роботі із забрудненими кисневими інтерфейсами пацієнтів із COVID-19.

Пацієнтам в тяжкому стані без ознак шоку слід обережно вводити рідини внутрішньовенно (рестриктивна стратегія інфузійної терапії), оскільки швидке введення рідини може погіршити оксигенацію, особливо в умовах обмеженого доступу до механічної вентиляції.

5. Антибактеріальна терапія ко-інфекції та суперінфекції у пацієнтів з COVID-19

Антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування (АТС J01) не діють на віруси, тому антибактеріальна терапія повинна застосовуватися у хворих з COVID-19 тільки за наявності обґрунтованої підозри на наявність чи підтвердженої бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції.

Показанням до емпіричної антибактеріальної терапії у хворих з COVID-19 є приєднання бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції (бактеріальна негоспітальна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, сепсис, септичний шок тощо). Бактеріальна ко-інфекція та/або суперінфекція спостерігається менш ніж у 8 – 10 % пацієнтів з COVID-19. Пацієнти, які перебувають у палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції, порівняно з пацієнтами в інших відділеннях.

Слід зауважити, що недоцільне застосування антибактеріальних препаратів може призвести до розвитку бактеріальної резистентності та інфекції *Clostridioides difficile*.

Рекомендовано:

1. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 з легким перебігом заборонено призначати антибактеріальні препарати з профілактичною метою. В переважній більшості випадків призначення антибактеріальних препаратів амбулаторним пацієнтам є недоцільним.

2. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 з середньотяжким перебігом заборонено призначати антибактеріальні препарати без обґрунтованої клінічної підозри або підтвердження наявності бактеріальної інфекції.

3. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 з тяжким перебігом призначення антибактеріальних препаратів за наступних умов:

- 1) підозрюваний чи встановлений клінічний діагноз (наприклад, негоспітальна чи госпітальна бактеріальна пневмонія/сепсис);
- 2) оцінка індивідуального ризику розвитку бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції.

Для прийняття рішення про початок антибактеріальної терапії необхідно враховувати комплекс результатів наступних лабораторних та інструментальних методів дослідження:

- загальний аналіз крові;
- бактеріологічне дослідження мокротиння та/або трахеального аспірату та/або бронхоальвеолярного лаважу та/або крові та/або сечі та/або ліквору.

Визначення рівня прокальцитоніну є корисним для встановлення бактеріальної інфекції. Надзвичайно високі рівні прокальцитоніну у плазмі крові пацієнтів сильно корелюють зі збільшенням ймовірності бактеріальної інфекції, але найбільш прийнятний мінімальний поріг концентрації прокальцитоніну для розрізнення бактеріальної та вірусної інфекції не було встановлено.

Високий рівень С-реактивного білка не має використовуватись у якості обґрунтування призначення антибактеріальної терапії, оскільки пацієнти з COVID-19 можуть мати високі рівні С-реактивного білка при відсутності бактеріальної інфекції.

Емпіричну антибактеріальну терапію слід розпочинати тільки при наявності комплексної обґрунтованої клінічної підозри на наявність бактеріальної інфекції.

При встановленні діагнозу бактеріальної пневмонії необхідно якнайшвидше розпочати антибактеріальну терапію в межах перших 4 годин.

При встановленні діагнозу сепсису та/або септичного шоку та/або при наявності критеріїв високого ризику, необхідно якнайшвидше розпочати антибактеріальну терапію в межах першої години після встановлення діагнозу.

При призначенні антибактеріальних препаратів необхідно враховувати дані локальної чутливості мікроорганізмів у закладі охорони здоров'я.

Слід проводити оцінку розпочатої антибактеріальної терапії через 72 години та розпочинати деескалацію (зміна антибактеріального препарату з широким спектром дії на інший антибактеріальний препарат, що має вузький спектр дії та/або перехід з комбінованого використання антибактеріальних препаратів на введення одного антибактеріального препарату), із врахуванням тяжкості загального стану пацієнта і результатів мікробіологічних досліджень.

Вибір антибактеріальної терапії має бути спрямованим на етіологічний чинник і, за можливості, передбачати перехід з парентеральної форми введення на пероральну. Тривалість емпіричної антибактеріальної терапії має бути скорочена до мінімально прийнятної терміну (3 – 7 днів), з наступним призначенням етіологічно спрямованої антибактеріальної терапії після отримання результатів бактеріологічного дослідження та з врахуванням динаміки клінічного стану пацієнта.

Розпочату емпіричну антибактеріальну терапію слід припинити за наявності сукупності таких критеріїв:

1) якщо через 48 – 96 год не виявлено ознак бактеріального росту при дослідженні зразків біологічних рідин за умови, що зразки для проведення бактеріологічних досліджень були взяті до початку антибактеріального лікування;

2) якщо не було виявлено вогнища бактеріальної інфекції;

3) якщо протягом 48 — 72 год відсутні клінічні ознаки бактеріальної інфекції.

Антибактеріальна терапія бактеріальної ко-інфекції у дітей

Не існує прямих доказів, що підтверджують ефективність антибактеріальних препаратів у пацієнтів дитячого віку з COVID-19. Не рекомендується застосовувати антибактеріальні засоби у дітей з COVID-19 за відсутності підтвердження наявності бактеріальної ко-інфекції.

Дітям, які повністю імунізовані кон'югованими вакцинами проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae*, призначають ампіцилін (150 – 200 мг/кг/добу на 4 введення або пеніцилін 200000 – 250000 МО/кг/добу у 4 – 6 введень); альтернативою може бути призначення цефтріаксону (50 – 100 мг/кг/добу у 1 – 2 введення) або цефотаксиму (150 мг/кг/добу у 3 введення); додавання ванкомицину (40 – 60 мг/кг/добу у 3 – 4 введення) або

кліндаміцину (40 мг/кг/добу у 3 – 4 введення при підозрі на Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Не повністю імунізованим дітям проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae* в якості стартової емпіричної терапії показано застосування цефтріаксону або цефотаксиму; додавання ванкомицину або кліндаміцину при підозрі на *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) у відповідних дозах.

При підозрі на ко-інфекцію атипичними збудниками (мікоплазма, хламідія) призначається азитроміцин внутрішньовенно (10 мг/кг/добу у 1 – 2 введення) при тяжкій пневмонії; при нетяжкій пневмонії – перорально (10 мг/кг/добу в перший день, 2 – 5 день – 5 мг/кг/добу у 1 введення).

При сепсисі призначають цефалоспорини III покоління внутрішньовенно (цефотаксим 50 мг/кг/добу кожні 6 годин, максимум 2 г разова доза або 8 г на добу) або цефтріаксон внутрішньовенно (75 мг/кг/разова доза) кожні 12 – 24 годин максимум 4 г/добу) з додаванням ванкомицину внутрішньовенно (15 мг/кг/кожні 6 годин, максимум 500 мг/разова доза) при тяжкому перебігу захворювання.

У дітей без супутніх захворювань можливе призначення антибіотиків у наступних випадках:

1) тяжкий стан при госпіталізації;

2) наявність відомого вогнища інфекції, підтвердженого бактеріологічними дослідженнями (посів крові, сечі, спинномозкової рідини чи інших біологічних рідин);

3) підозра на приєднання бактеріальної інфекції (підвищення рівня прокальцитоніну, нейтрофілоз у загальному аналізі крові та інші маркери запалення);

4) виявлені на рентгенограмі грудної клітки зміни, які можуть вказувати на бактеріальне ураження дихальних шляхів;

5) наявність клінічних ознак сепсису.

Антибіотикопрофілактика у пацієнтів з COVID-19

Антибіотикопрофілактику у хворих з COVID-19 проводити не слід, оскільки така практика не запобігає появі пізньої госпітальної пневмонії та сприяє розвитку антибіотикорезистентності.

6. Гострий респіраторний дистрес-синдром і гіпоксемічна дихальна недостатність у хворих на COVID-19

У хворого на COVID-19 може продовжуватися порушення дихання або гіпоксемія, навіть коли кисень подається через маску для обличчя з резервуарним мішком (швидкість потоку 10 – 15 л/хв, що, як правило, є мінімальним потоком, необхідним для підтримки інфляції мішка; FiO₂ 0,60 – 0,95). Гіпоксемічна дихальна недостатність при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС) зазвичай є наслідком невідповідності внутрішньолегової вентиляції та перфузії або шунта і зазвичай потребує механічної вентиляції.

Подача кисню через ніс з високим потоком (НКВП) або неінвазивна вентиляція (НІВ) застосовується лише у деяких пацієнтів з гіпоксемічною дихальною недостатністю. Пацієнти, які отримували терапію НІВ, мають високий ризик неефективності лікування. Пацієнтів, які отримували НКВП або НІВ, слід ретельно спостерігати стосовно погіршення клінічного стану.

Системи НКВП можуть подавати 60 л/хв потоку газу і FiO₂ до 1,0; педіатричні схеми зазвичай працюють лише до 15 л/хв, і багатьом

Таблиця 4. Антибактеріальні препарати для дорослих пацієнтів

Показання	Емпірична антибактеріальна терапія
Позалікарняна бактеріальна пневмонія	<p>Легкий перебіг: Монотерапія захищеними пеніцилінами (амоксцилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) АБО макролідами (азитроміцин, кларитроміцин) АБО цефалоспорином II покоління (цефуроксим) Середньотяжкий перебіг: Амоксицилін/клавуланат ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Цефалоспорином II – III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) У випадку алергії на бета-лактами: Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) Тяжкий перебіг: Цефалоспорином III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспорином III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорином (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам). Застереження при застосуванні Під час терапії фторхінолонами існує підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля, зокрема, у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів із трансплантацією органів та пацієнтів, які одночасно отримують кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. За появи перших симптомів тендиніту (хворобливий набряк, запалення) слід припинити лікування фторхінолонами, забезпечити спокій ураженої(-им) кінцівці(-кам) та негайно звернутися до лікаря-ортопеда-травматолога (за відсутності, хірурга) для отримання консультації. Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'являються ознаки тендінопатії. У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в тому числі з фторхінолонами, макролідами та деякими цефалоспорином, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянта</p>
Нозокоміальна пневмонія	<p>Рання госпітальна пневмонія: Цефалоспорином III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспорином III покоління. Пізня госпітальна пневмонія: При пізній госпітальній пневмонії, якщо антибіотики призначаються емпірично, перш за все необхідно враховувати епідемічну ситуацію у відділенні (яка мікрофлора переважає та до яких антибіотиків вона чутлива). Необхідно враховувати результати бактеріоскопії (Грам+, Грам-). Цефалоспорином III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспорином III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорином (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам) АБО піперацилін/тазобактам. За наявності полірезистентної мікрофлори, необхідно застосовувати 2, або навіть 3 антибактеріальних препарати, карбапенеми (меропенем) або тайгеклілін, особливо за умови тяжкого перебігу хвороби. За умови поширення грампозитивної полірезистентної мікрофлори (MRSA) слід призначати ванкоміцин або лінезолід. Карбапенеми слід використовувати емпірично тільки у відділеннях інтенсивної терапії (за рідкісним виключенням – в інших відділеннях, виключно комісійно та з обґрунтуванням) у хворих з тяжким перебігом захворювання. Не слід емпірично застосовувати коломіцин, внутрішньовенний фосфоміцин. Контроль (оцінку ефективності) призначеної антибактеріальної терапії слід проводити кожні 72 години. За умови погіршення стану пацієнта та/або неефективної антибактеріальної терапії двома антибіотиками, один з яких належить до карбапенемів, або резистентістю збудника до карбапенемів, підтвердженою даними мікробіологічних посівів, при обґрунтованій підозрі або підтвердженій інфекції викликаної: - Enterobacteriales розгляньте можливість призначення Цефтазидиму+Авібактаму; - Pseudomonas aeruginosa розгляньте можливість призначення Цефтазидиму+Авібактам, - у випадках наявності металобеталактамазу у Pseudomonas aeruginosa – комбінації препаратів: Цефтазидим+Авібактам з Поліміксин В або Поліміксин Е. При наявності Поліміксину В та Е, слід надати перевагу Поліміксину В. Для визначення чутливості до Поліміксину В та Е не можна використовувати диско-дифузійний метод за даними EUCAST. Результати цього тесту не розмежовують чутливі та резистентні до поліміксинів культури. Регулярно необхідно оцінювати можливість зменшення інтенсивності антибактеріальної терапії, тобто переходити на антибіотики менш широкого спектра, а також враховувати можливість переключення з внутрішньовенного на пероральний шлях введення антибактеріального засобу</p>

дітям потрібен контур для дорослих, щоб забезпечити достатній потік. Порівняно зі стандартною терапією киснем, НКВП зменшує потребу в інтубації. Пацієнти з гіперкапнією (загострення обструктивної хвороби легень, кардіогенний набряк легень), гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану зазвичай не отримують НКВП, хоча нові дані припускають, що НКВП може бути безпечним для пацієнтів із легкою та помірною гіперкапнією. Пацієнти, які отримують НКВП, повинні знаходитись у контрольованих умовах з досвідченим медичним персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після

короткого випробування (близько однієї години). При цьому слід враховувати, що доказових рекомендацій щодо НКВП не існує, а повідомлення про НКВП у пацієнтів з близькосхідним коронавірусним респіраторним синдромом обмежені.

Пацієнти, які отримують НІВ, повинні знаходитись у контрольованих умовах та з досвідченим персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько однієї години). Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану не повинні отримувати НІВ. Останні публікації припускають, що новіші систе-

ми НКВП та НІВ з герметичним інтерфейсом не створюють широкої дисперсії повітря, що видихається, і тому вони повинні бути пов'язані з низьким ризиком передавання інфекції повітрям.

Інтубація повинна проводитися навченим та досвідченим лікарем із дотримання повітряних заходів безпеки. Пацієнти з ГРДС, особливо маленькі діти або ті, хто страждає ожирінням, або вагітні, можуть мати швидкі втрати кислотно-основного балансу під час інтубації.

Критерії для переходу на штучну вентиляцію легень:

показаннями для інтубації та переведення на ШВЛ є рефрактерна до НІВ або НКВП гіпоксемія SpO_2 менше 85 %, порушення свідомості, психомоторне збудження, тахіпное більше 45 дихань/хвилину із залученням допоміжних м'язів вдиху.

Попередню оксигенацію 100 % FiO_2 протягом п'яти хвилин проводять за допомогою маски для обличчя з мішком з резервуаром, клапанною маскою, НКВП або НІВ.

Швидка інтубація є доцільною після оцінки дихальних шляхів, яка не виявляє ознак утрудненої інтубації.

Механічну вентиляцію у дорослих пацієнтів із дихальною недостатністю слід здійснювати, використовуючи менший об'єм вдиху (4–8 мл/кг ідеальної маси тіла (PBW) та нижчий тиск вдиху (плато тиск < 30 см H_2O), ПТКВ 8–12 см водного стовпчика. Початковий об'єм вдиху становить 6 мл/кг PBW; об'єм вдиху до 8 мл/кг PBW дозволений, якщо виникають небажані побічні ефекти (наприклад, дизинхронія, $pH < 7,15$).

Гіперкапінія дозволена, якщо досягається мета $pH 7,30–7,45$. Для забезпечення синхронізації з апаратом штучної вентиляції легень і досягнення цільових об'ємних показників може знадобитися застосування глибокої седації.

Пацієнтам із вираженим ГРДС рекомендується вентиляція легень у положенні на животі протягом > 12 годин на день змінюючи положення тіла кожні 3–4 години. Застосування вентиляції у положенні на животі рекомендується для дорослих та дітей з тяжким ГРДС, але безпечно її виконання можливе виключно за наявності необхідних людських ресурсів та досвіду.

Для хворих на ГРДС без гіперперфузії тканин використовується поміркована рестриктивна стратегія внутрішньовенних інфузій, головний ефект якої полягає у скороченні тривалості вентиляції.

У пацієнтів із помірним та тяжким ГРДС пропонується вищий РЕЕР замість нижчого РЕЕР. Титрування РЕЕР вимагає врахування переваг (зменшення ателектазів та поліпшення стану альвеол) проти ризиків (кінцеве перенапруження вдиху, що призводить до ураження легень та більш високого опору легеневих судин). Титруванням РЕЕР на основі FiO_2 , необхідного для підтримання SpO_2 , слід проводити за доступними таблицями.

Моніторинг пацієнтів здійснюється з метою виявлення осіб, які реагують на первісне застосування вищого РЕЕР або іншого протоколу рекрутмент маневру, та пропонується припинити ці втручання в осіб, які не реагують.

У пацієнтів із середньотяжким ГРДС ($PaO_2/FiO_2 < 150$) нервово-м'язову блокаду шляхом безперервної інфузії не слід застосовувати рутинно. Постійна нервово-м'язова блокада може бути розглянута у пацієнтів з ГРДС у певних ситуаціях: виражена десинхронізація з респіратором, незважаючи на седацію, таким чином,

що обмеження припливного обсягу не може бути надійно досягнуто; за рефрактерної гіпоксемії або гіперкапінії.

Уникайте відключення пацієнта від ШВЛ, що призводить до втрати РЕЕР та ателектазу. Використовуйте вбудовані катетери для відсмоктування секрету дихальних шляхів і затискання ендотрахеальної трубки, коли потрібне відключення (наприклад, переведення на транспортну вентиляцію).

7. Сепсис та септичний шок у хворих на COVID-19

Клінічні ознаки сепсису

Дорослі: дисфункція органів, що загрожує життю, спричинена некерованою відповіддю організму на підозрювану або доведену інфекцію. До ознак дисфункції органів належать: змінений психічний статус, утруднене або швидке дихання, низька киснева сатурація, знижений діурез, швидка ЧСС, слабкий пульс або низький артеріальний тиск, плямистість шкіри або лабораторні свідчення щодо коагулопатії, тромбцитопенії, ацидозу, високого рівня лактату або гіпербілірубінемії.

Діти: підозрювана або доведена інфекція та критерії синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) у віці ≥ 2 років, серед яких має бути аномальна температура чи рівень лейкоцитів у крові. Критерії ССЗВ включають в себе: аномальну температуру $< 36^\circ C$ або $> 38,5^\circ C$, частоту серцевих скорочень > 2 пунктів стандартного відхилення вище норми за віком, або брадикардію, якщо < 1 року, частоту дихання > 2 пунктів стандартного відхилення вище норми за віком та аномальну кількість лейкоцитів або $> 10\%$ незрілих нейтрофілів.

Клінічні ознаки септичного шоку

Дорослі: персистуюча гіпотензія, незважаючи на поповнення об'єму крові, що циркулює, вимагає використання вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт. ст. і рівня лактату в сироватці крові > 2 ммоль/л.

Діти: будь-який рівень гіпотензії (середній артеріальний тиск < 5 -го центилу або > 2 пунктів стандартного відхилення нижче норми за віком) або дві–три з наступних ознак: змінений психічний стан; тахікардія або брадикардія (ЧСС < 90 уд./хв або > 160 уд./хв у немовлят та ЧСС < 70 уд./хв або > 150 уд./хв у дітей); симптом блідої плями (> 2 с) або слабкий пульс; тахіпное; плямиста або прохолодна шкіра, або петехіальні чи пурпурові висипання; підвищений лактат; олігурія; гіпертермія або гіпотермія.

За відсутності можливості визначення лактату використовуйте середній артеріальний тиск (СерАТ) та клінічні ознаки перфузії для діагностики шоку. Стандартна допомога включає раннє розпізнавання та наступні методи лікування протягом однієї години після розпізнавання: антибактеріальна і інфузійна терапія та вазопресори при рефрактерній гіпотензії. Використання центральних венозних та артеріальних катетерів повинно ґрунтуватися на наявності ресурсів та індивідуальних потреб пацієнта.

При інтенсивній терапії септичного шоку дорослим рекомендовано ввести не менше 30 мл/кг ізотонічного кристалоїду протягом перших 3 годин. При інтенсивній терапії септичного шоку дітям рекомендовано ввести 20 мл/кг у вигляді швидкого болюсу та до 40–60 мл/кг у перші години.

Не використовуйте гіпотонічні кристалоїди, крохмалі або желатини для інтенсивної терапії.

Надмірне введення рідини може призвести до об'ємного перевантаження, включаючи дихальну недостатність. Якщо немає реакції на введення рідини і з'являються ознаки перевантаженості об'ємом (наприклад, здуття яремної вени, крепітація при аускультатії легень, набряк легень на рентгенівських знімках або гепатомегалія у дітей), то необхідно зменшити або припинити введення рідини. Цей крок є особливо важливим, коли відсутня механічна вентиляція.

Кристаліди включають звичайний фізіологічний розчин та розчин Рінгера.

Визначте потребу в додаткових болюсних рідинах (250 – 1000 мл у дорослих або 10 – 20 мл/кг у дітей) на основі клінічної реакції та покращення перфузійних цілей. Перфузійні цілі включають середній артеріальний тиск (>65 мм рт. ст. або показники відповідно до віку) у дітей, виділення сечі (>0,5 мл/кг/год у дорослих, 1 мл/кг/год у дітей) та покращення кольору шкіри, заповнення капілярів, рівень свідомості та лактату. Розгляньте динамічні показники реагування на об'єм, щоб розрахувати об'єм рідини після початкової ресусцитації на основі місцевих ресурсів та досвіду. Ці показники включають пасивне піднімання ніг, оцінку циркулюючого об'єму рідини при серійному вимірюванні або зміни систолічного тиску, пульсового тиску, розміру порожнистої вени, або ударного об'єму у відповідь на зміни внутрішньогрудного тиску під час ШВЛ.

Застосування розчинів ГЕК пов'язане з підвищенням ризиком смерті та гострим ураженням нирок, порівняно з кристалідами. Ефекти желатинів менш чіткі, але вони дорожчі, ніж кристаліди. Гіпотонічні (проти ізотонічних) розчини менш ефективні для збільшення внутрішньосудинного об'єму. Рекомендовано використовувати альбумін для ресусцитації, коли пацієнти потребують значної кількості кристалідів, але ця умовна рекомендація ґрунтується на доказах низької якості.

Слід використовувати вазопресори, якщо шок зберігається під час або після введення рідини. Початкова ціль для артеріального тиску становить середній артеріальний тиск (СерАТ) ≥ 65 мм рт. ст. у дорослих та віковий рівень у дітей.

Якщо центральні венозні катетери недоступні, вазопресори можна вводити через периферичну вену, але використовувати вену великого діаметра та ретельно стежити за ознаками екстравазації та локального некрозу тканин. Якщо відбувається екстравазація, припиніть інфузію. Вазопресори також можна вводити через внутрішньокісткові голки.

Якщо ознаки поганої перфузії та серцевої дисфункції зберігаються, незважаючи на досягнення мети середнього артеріального тиску з рідинами та вазопресорами, розгляньте інотроп, такий як добутамін.

Вазопресори (тобто норадреналін, епінефрин, вазопресин та дофамін) найбезпечніше вводити через центральний венозний катетер із суворо контрольованою швидкістю, але також їх можна безпечно вводити через периферичну вену та внутрішньокісткову голку. Часто контролюйте артеріальний тиск і титруйте вазопресор до мінімальної дози, необхідної для підтримки перфузії та запобігання побічним ефектам. Норепінефрин вважається першою лінією у дорослих пацієнтів; для досягнення мети середнього артеріального тиску можуть бути додані епінефрин або вазо-

пресин. Через ризик виникнення тахіаритмії резервуюте дофамін для окремих пацієнтів з низьким ризиком розвитку тахіаритмії або пацієнтів із брадикардією.

8. Використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах

Оптимальним є введення плазми на початку захворювання (до появи антитіл), найбільш ефективно – в перші 72 години від появи перших клінічних симптомів. Реконвалесцентна плазма може бути використана для раннього специфічного лікування COVID-19 лише для пацієнтів, які мають:

- лабораторно підтверджений SARS-CoV-2;
- тяжкий або критичний перебіг захворювання, або мають прогностичні фактори прогресування до тяжкого або критичного стану.

Тяжкий перебіг визначається як один або кілька з наступних факторів:

- задишка;
- частота дихання ≥ 30 /хв;
- насичення крові киснем $\text{SaO}_2 \leq 92\%$;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$;
- легеневі інфільтрати $> 50\%$ із їх прогресуванням протягом 24 – 48 годин.

Критичний перебіг визначається як один або кілька з наступних факторів:

- тяжка дихальна недостатність;
- септичний шок;
- поліорганна недостатність.

Дозування:

разова доза плазми, що підлягає трансфузії, повинна становити 200 мл, але може бути і більшою (до 500 мл), якщо лікар дійде висновку, що трансфузія більшого об'єму є доцільною. Перша доза становить 200 мл, залежно від тяжкості захворювання чи толерантності до вливань можливе повторне введення однієї чи двох доз по 200 мл. Трансфузії можуть проводитися у будь-який період госпіталізації, зокрема у вигляді непослідовних багаторазових доз.

Об'єм плазми, що підлягає трансфузії, повинен базуватися на вазі пацієнта та наявності супутніх захворювань (наприклад, пацієнти із порушенням функцій серця та серцевою недостатністю можуть потребувати меншого об'єму або тривалішого часу трансфузії).

Противпоказання до застосування реконвалесцентної плазми:

- перебіг захворювання більше двох тижнів (14 днів);
- в анамнезі алергічна реакція на кров або продукти плазми;
- встановлений дефіцит IgA (рівень IgA слід перевіряти перед переливанням, оскільки рівень IgA не повинен бути менше нижньої межі норми);
- клінічні стани, при яких надходження додаткового внутрішньосудинного об'єму може бути шкідливим для пацієнта (наприклад, активно декомпенсована застійна серцева недостатність).

Потенційні побічні ефекти застосування реконвалесцентної плазми можуть включати:

- легка лихоманка;
- алергічні реакції, включаючи в рідкісних випадках сироваткову хворобу;
- гостре пострасфузійне ураження легень (ГПТУ/Л). З метою уникнення ризику розвитку ГПТУ/Л потрібно надавати перевагу використанню плазми, забраної від донорів-чоловіків або донорів-жінок, які ніколи не були вагітними (враховуючи аборти);
- потенційний ризик передачі гемоконтактного інфекційного захворювання від донора.

Застосування реконвалесцентної плазми повинно відбуватися в умовах організованого рандомізованого контрольованого клінічного дослідження або протокольного обсерваційного дослідження у всіх випадках, коли це можливо. У випадках, коли це неможливо, слід здійснювати забір та зберігання зразків крові донора і реципієнта (перед лікуванням та після його завершення) для ретроспективного аналізу. Необхідно забезпечити моніторинг результатів пацієнтів, враховуючи клінічні та лабораторні показники безпеки й ефективності.

9. Мультисистемний запальний синдром при COVID-19

Мультисистемний запальний синдром (MIS) є рідкісним ускладненням коронавірусної хвороби (COVID-19).

Мультисистемний запальний синдром у дітей та підлітків (MIS-C)

Визначення випадку мультисистемного запального синдрому у дітей та підлітків, асоційованого із коронавірусною хворобою (COVID-19):

Особа 0 – 21 років із лихоманкою $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ тривалістю більше 72 годин, лабораторними ознаками запалення*, доказами тяжкості клінічного перебігу захворювання, яке потребує госпіталізації, з мультисистемним ураженням органів (>2) (серцевої, ниркової, дихальної, системи крові, шлунково-кишкової, покривної або нервової).

ТА дві з наступних ознак:

- 1) висип або двосторонній негнійний кон'юнктивіт або ознаки запалення слизово-шкірної оболонки (ротової порожнини, рук або ніг);
- 2) гіпотензія або шок;
- 3) ознаки міокардіальної дисфункції, перикардиту, вальвуліту або коронарних порушень (включаючи результати ЕКГ або підвищення тропоніну / N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP));

4) докази коагулопатії (за прототромбіновим часом (PT), частковим (парціальний) тромбoplastиним часом (PTT), підвищенням рівнем D-димера);

5) гострі шлунково-кишкові проблеми (діарея, блювання або біль у животі).

ТА

Виключення запалення бактеріальної етіології, включаючи бактеріальний сепсис, стафілококовий або стрептококовий синдром токсичного шоку.

ТА

Лабораторне підтвердження COVID-19 (полімеразна ланцюгова реакція з використанням зворотної транскрипції (RT-PCR),

тест на антиген або позитивний серологічний тест) або ймовірний контакт з хворими на COVID-19 впродовж останніх 4 тижнів від початку симптомів.

Таблиця 5. Клінічні та лабораторні ознаки для діагностики мультисистемного запального синдрому

Клінічні ознаки	Лабораторні ознаки
У всіх пацієнтів Стойка лихоманка вище $38,0^{\circ}\text{C}$	У всіх пацієнтів Підвищений рівень фібриногену Високий рівень С-реактивного білка Високий рівень D-димера Високий рівень феритину Гіпоальбумінемія
У більшості пацієнтів Потреба в кисні Гіпотонія	Лімфопенія Нейтрофілія у більшості пацієнтів, у деяких пацієнтів можливий нормальний рівень нейтрофілів Підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)
У деяких пацієнтів Біль у животі Сплутаність свідомості Кон'юнктивіт Кашель Діарея Головний біль Лімфаденопатія Зміни слизових оболонок Набряк шиї Висип на шкірі Біль у горлі Набряк рук і ніг Синкопе Блювання	У деяких пацієнтів Підвищений рівень креатиніну, сечовини (маркери гострого ураження нирок) Анемія Коагулопатія Високий рівень ІЛ-10 (за можливості) Високий рівень ІЛ-6 (за можливості) Нейтрофілія Протеїнурія Підвищений рівень креатинінази (КК) Підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) Підвищений рівень тригліцеридів (ТАГ) Підвищений рівень тропоніну Тромбоцитопенія Підвищений рівень трансаминаз (АЛТ, АСТ) Підвищення рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP)

Для встановлення мультисистемного запального синдрому у дітей застосовуються наступні інструментальні методи:

- ЕКГ та ЕХО серця;
- Рентгенографія;
- КТ грудної клітки.

Мультисистемний запальний синдром у дорослих (MIS-A)

У дорослих пацієнтів з COVID-19, як і у дітей, через декілька днів чи тижнів від початку хвороби можуть розвинути симптоми мультисистемного запального синдрому у дорослих (MIS-A), що можуть включати:

- лихоманку;
- низький кров'яний тиск;
- абдомінальний біль;
- блювання;
- діарею;
- біль у шиї;
- висип;
- відчуття здавленості/болю у грудній клітці;
- відчуття сильної втоми.

Лікування мультисистемного запального синдрому в дітей та підлітків

Пацієнтам з мультисистемним запальним синдромом без симптомів, що загрожують життю, рекомендована підтримуюча терапія та моніторинг клінічного стану без імуномодуючого лікування.

* Лабораторні докази запалення включають, але не обмежуються однією або більше з наступних ознак: підвищений С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), фібриноген, прокальцитонін, D-димер, феритин, лактат дегідрогеназа (ЛДГ) або інтерлейкін 6 (ІЛ-6), підвищений рівень нейтрофілів, знижений рівень лімфоцитів та низький рівень альбуміну.

Імуномодулююче лікування включає:

Перша лінія терапії – імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення в дозі 1 – 2 г/кг, яка може бути введена як єдина доза або розділена залежно від клінічної картини та серцевої функції. Введення другої дози імуноглобуліну може бути розглянуто у пацієнтів, які не відповіли на введення першої дози. До початку введення імуноглобуліну пацієнтам з шоком слід оцінити серцеву функцію та рідинний баланс. Імуноглобулін слід вводити, коли серцева функція буде відновлена.

Застереження: Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові. Ризик виникнення побічних явищ зростає із збільшенням дози та швидкості вливання імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення, особливо при інфузії першої дози.

Друга лінія терапії – розгляньте можливість застосування системних кортикостероїдів у пацієнтів, у яких відсутній ефект через 24 години після введення імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення (тахікардія, необхідність вазоактивної підтримки), особливо при наявності лихоманки.

Кортикостероїди в низьких та середніх дозах можуть розглядатися для лікування мультисистемного запального синдрому. Пульс-терапія глюкокортикоїдами у високих дозах може бути розглянута для лікування пацієнтів із загрозливими для життя ускладненнями, такими як шок, а особливо, якщо пацієнту потрібні високі або повторні дози інотропів та/або вазопресорів.

Терапію системними кортикостероїдами слід розпочинати внутрішньовенно із застосуванням метилпреднізолону в дозі 2 мг/кг/добу, розділену на 2 введення. У разі тяжкого мультисистемного запального синдрому (шок, значні системні прояви) слід роз-

глянути внутрішньовенне введення метилпреднізолону в якості пульс-терапії в дозі 10 – 30 мг/кг/добу (не більше 1 г).

Однчасне застосування метилпреднізолону та імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення рекомендується пацієнтам із:

Тяжким або рефрактерним шоком.

Клінічним перебігом, що повністю або частково відповідає хворобі Кавасакі ТА є фактори ризику резистентності до імуноглобуліну людини нормального, які полягають у змінах коронарних артерій або віці менше 12 місяців.

Стійкою лихоманкою та динамічно зростаючими маркерами запалення (С-реактивний білок, D-димери, феритин) під час введення імуноглобуліну людини нормального.

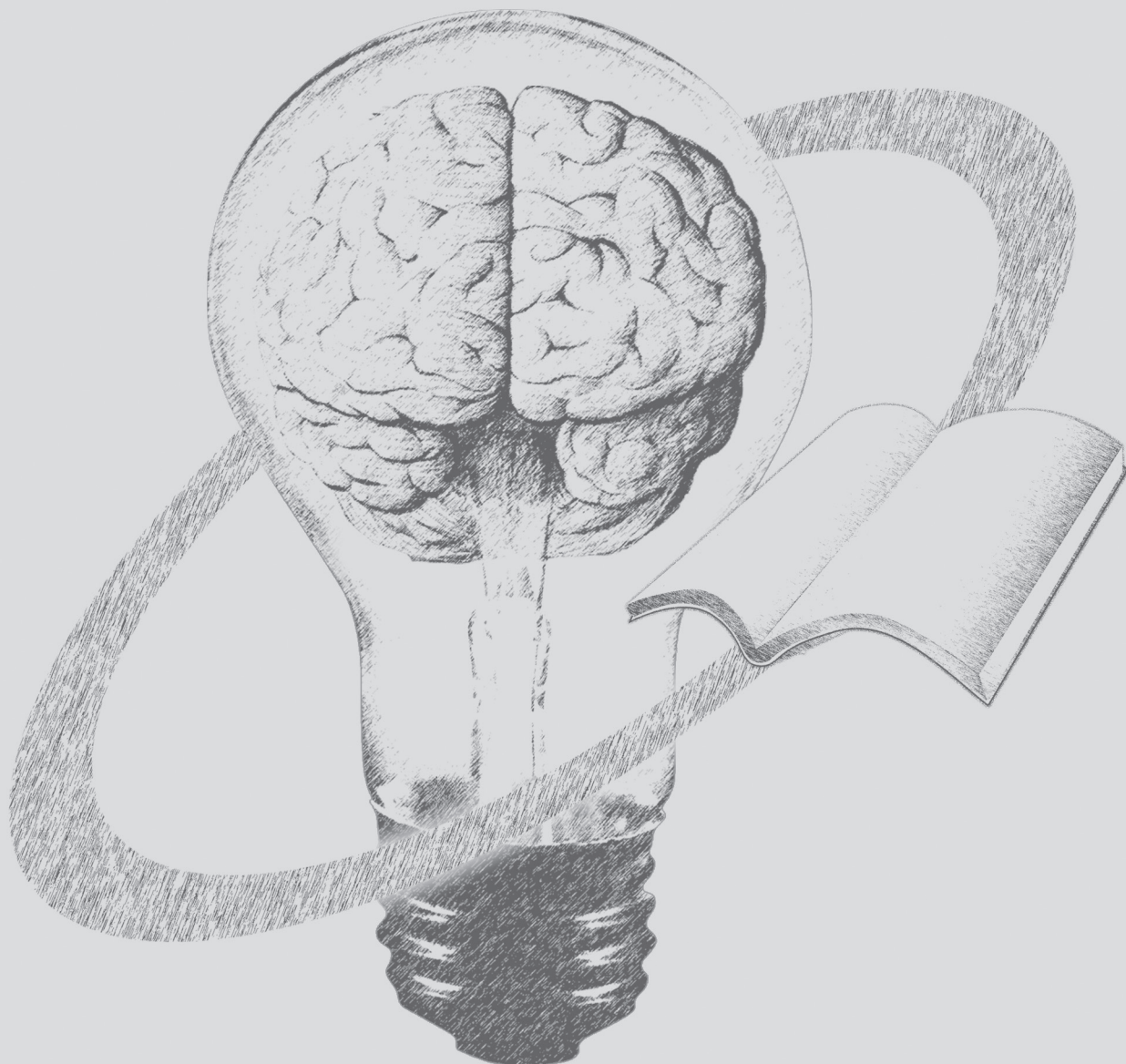
Тривалість лікування метилпреднізолоном для внутрішньовенного введення становить 5 днів або до тих пір, поки стан пацієнта стабілізується та дозволить перейти на пероральний шлях введення кортикостероїдів (наприклад, преднізолону).

Після застосування метилпреднізолону для внутрішньовенного введення лікування продовжують перорально преднізолоном із поступовим зменшенням дози.

Загальна тривалість лікування кортикостероїдами зазвичай становить 15 днів, але може тривати до 6 тижнів, якщо хвороба триває довго.

Якщо терапію кортикостероїдами починають з метилпреднізолону у пульс-дозі, то відбувається перехід на пероральну терапію преднізолоном у дозі 1 мг/кг/добу розділену на 2 рази. Для подальшого поступового зменшення кортикостероїдів бажана консультація ревматолога.

Пацієнти, у яких було діагностовано мультисистемний запальний синдром, повинні проходити амбулаторне кардіологічне спостереження протягом 6 тижнів після виписування із закладу охорони здоров'я.



Лекції, огляди

УДК 616.12-008.331

П. О. ЛАЗАРЄВ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Короткий огляд сучасних підходів до терапії резистентної артеріальної гіпертензії

Резюме

Резистентна артеріальна гіпертензія пов'язана зі збільшенням смертності та захворюваності. Оптимальна медикаментозна терапія резистентної гіпертензії до кінця не з'ясована, в літературі мало досліджень з цього питання. Ми порівнювали ефективність небіволулу 5 мг, бета-блокатора третього покоління, зі спіронолактоном 25 мг, у пацієнтів із резистентною гіпертензією.

У дослідження був включений 81 пацієнт з резистентною гіпертензією. Резистентну гіпертензію визначали як наявність офісного артеріального тиску $\geq 140/90$ мм рт. ст., коли пацієнти отримували 3 або більше антигіпертензивних засобів, у тому числі діуретики. Реєстрували артеріальний тиск в офісі та амбулаторних умовах на базальному рівні та після 8 тижнів лікування.

Офісний систолічний артеріальний тиск і діастолічний артеріальний тиск при 24-годинному амбулаторному моніторингу артеріального тиску були значно нижчими, порівняно з базальними значеннями в групах небіволулу та спіронолактону. Зниження 24-годинного середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску в групі небіволулу становило $14,9 \pm 19,8$ мм рт. ст. і $9,3 \pm 12,7$ мм рт. ст. порівняно з $19,5 \pm 16,4$ мм рт. ст. і $13,7 \pm 10,8$ мм рт. ст. у групі спіронолактону відповідно. Зниження 24-годинного середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску не мало суттєвої різниці між групами небіволулу та спіронолактону ($P = 0,338$ та $P = 0,153$).

Отже, небіволул є ефективним варіантом лікування резистентної гіпертензії, а антигіпертензивний ефект цього препарату подібний до низьких доз спіронолактону.

Ключові слова: небіволул, спіронолактон, резистентна артеріальна гіпертензія

Міжнародні рекомендації зійшлися на визначенні резистентної гіпертензії як артеріального тиску (АТ), який не контролюється до цільового рівня, незважаючи на лікування трьома рекомендованими антигіпертензивними засобами (один з яких обов'язково діуретик) в максимально переносимих дозах. Резистентна артеріальна гіпертензія (АГ) спостерігається приблизно у 10–15 % пацієнтів із верифікованим діагнозом АГ та пов'язана з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій та опосередкованого підвищеним АТ ураження органів-мішеней [1]. Діагноз істинної резистентної АГ повинен бути підтверджений адекватними вимірюваннями амбулаторного та домашнього АТ. Діагностика істинної резистентної АГ вимагає виключення невиявлених вторинних причин гіпертензії та псевдорезистентної гіпертензії, яка визначається як начебто резистентна до лікування АГ, яка в основному спричинена факторами, що заважають вимірюванню АТ та/ або лікуванню [2]. У рекомендаціях ESC/ESH 2018 перелічено п'ять найпоширеніших причин псевдорезистентної гіпертензії, які слід виключити при підтвердженні діагнозу істинно резистентної АГ. До них належать недостатня прихильність до антигіпертензивної терапії, невідповідні сучасним вимогам методи вимірювання офісного АТ, субоптимальна антигіпертензивна терапія, феномен білого халата та тяжка кальцифікація плечової артерії. Слід пам'ятати, що одночасне застосування певних препаратів (включно з деякими гомеопатичними засобами), може підвищити АТ або перешкоджати дії антигіпертензивних засобів шляхом посилення симпатичної активності, збільшення внутрішньосудинного об'єму або зменшення екскреції натрію. Нестероїдні протизапальні засоби, ймовірно, є

найпоширенішими препаратами, що сприяють підвищенню АТ або перешкоджають дії антигіпертензивних засобів. Серед шкідливих харчових звичок пацієнта особливу увагу слід приділяти надмірному споживанню солі (NaCl) та алкоголю.

Фармакотерапія резистентної АГ включає комбінацію блокатора ренін-ангіотензинової системи, блокатора кальцієвих каналів тривалої дії та діуретика в максимально переносимих дозах та додавання четвертого препарату. Спіронолактон (при непереносимості – еплеренон) наразі рекомендовані як терапія четвертої лінії. Вибір спіронолактону, як препарату, якому надається перевага, зумовлений результатами рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження PATHWAY-2 [3], результати якого довели його перевагу в дозі 25–50 мг проти плацебо, бісопрололу 5–10 мг та доксазозину 4–8 мг. При цьому слід пам'ятати, що антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, як правило, протипоказані для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із прогресуючою хронічною хворобою нирок, еплеренон – пацієнтам із кліренсом креатиніну <50 мл/хв. Альтернативою антагоністам альдостерону є альфа-блокатори, бета-блокатори, симпатолітики центральної дії або вазодилататори.

Додавання інших засобів має ґрунтуватися на індивідуальних факторах. Судинорозширювальні бета-блокатори можуть бути кращими препаратами п'ятої лінії. При виборі бета-блокатора слід пам'ятати, що препарати без судинорозширювальної дії не забезпечують ефективного зниження АТ, коли пацієнт вже приймає блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [4]. Крім бета-блокаторів до терапії за необхідності включають клонідин,

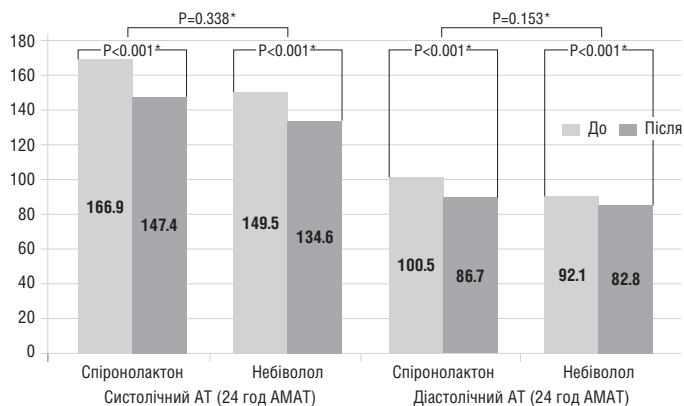


Рис. 1. Значення 24-годинного систолічного та діастолічного артеріального тиску до та після лікування у 2 групах. Адаптовано з рис. 2 посилання 8. АМАТ – амбулаторне монітування АТ

агоніст альфа-2 адренорецепторів центральної дії [5]. Слід звернути увагу практикуючих лікарів на той факт, що жодні сучасні рекомендації та настанови не розглядають моксонідин, як препарат, що може бути корисним в терапії резистентної АГ [2, 6, 7].

У розрізі того, що сьогодні в лікуванні АГ перевага надається вазодилатативним бета-блокаторам, а також з урахуванням того, що бісопролол продемонстрував низьку ефективність у терапії резистентної АГ [3], цікавими з практичного погляду можуть бути результати нового пілотного дослідження, в якому порівнювали антигіпертензивну ефективність небіволулу (5 мг) та низьких доз спіронолактону (25 мг) у пацієнтів із резистентною АГ [8]. У дослідження був включений 81 пацієнт з резистентною АГ. Група спіронолактону складалася з 38, а група небіволулу – з 43 пацієнтів. Групи були повністю репрезентативні за віком, наявністю супутньої патології, показниками ехокардіографії та лабораторних досліджень. Резистентну гіпертензію визначали згідно з загальноприйнятими критеріями. АТ вимірювали в офісі та амбулаторних умовах (добове монітування) на початку дослідження та після 8 тижнів лікування. Офісний систолічний АТ і діастолічний АТ при 24-годинному амбулаторному монітуванні були значно нижчими, порівняно з вихідними значеннями в групах небіволулу та спіронолактону. Зниження 24-годинного середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску в групі небіволулу становило $14,9 \pm 19,8$ мм рт. ст. і

$9,3 \pm 12,7$ мм рт. ст. порівняно з $19,5 \pm 16,4$ мм рт. ст. і $13,7 \pm 10,8$ мм рт. ст. у групі спіронолактону відповідно (рис. 1). Зниження 24-годинного середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску не мало суттєвої різниці між групами небіволулу та спіронолактону.

Отже, в дослідженні ще раз була підтверджена роль спіронолактону в терапії резистентної АГ та наочно продемонстрована ефективність небіволулу, який може бути, за необхідності, ефективною альтернативою. Вважається, що предиктором високої ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів є зростання концентрації альдостерону та значення альдостерон-ренінового співвідношення, тоді як призначення небіволулу може бути максимально ефективним при наявності ознак активації симпатoadренальної системи [9].

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Resistant hypertension. An approach to management / Nejad SH [et al.] // *MedicineToday*. – 2023. – No. 24 (8 Suppl). – P. 23–28.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / Williams B, Mancia G. [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – No. 36(10). – P. 1953–2041.
- Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial / B. Williams [et al.] // *Lancet*. – 2015. – No. 386. – P. 2059–2068.
- Richards T. R. Combining other antihypertensive drugs with β -blockers in hypertension: a focus on safety and tolerability / T. R. Richards, S. W. Tobe // *Can J Cardiol.* – 2014. – No. 30 (5 Suppl). – P. S42–46.
- Jordana Yahr [et al.] Resistant hypertension: A stepwise approach. *Cleveland Clinic / Jordana Yahr [et al.] // Journal of Medicine February*. – 2023. – No. 90(2). – P. 115–125
- American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association / Carey R. M. [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – No. 72(5). – P. e53–e90.
- Adult hypertension referral pathway and therapeutic management: British and Irish Hypertension Society position statement / Lewis P. [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2024. – No. 38(1). – P. 3–7.
- Antihypertensive Efficacy Of Nebivolol And Low Dose Spironolactone In Patients With Resistant Hypertension / Püşüröğlü H. [et al.] // *Türk Kardiyol Dern Ars.* – 2023. – No. 51(6). – P. 381–386.
- Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небіволулу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію / Міщенко Л. А. [і співавт.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2018. – № 6. – С. 65–71.

diuretics. Blood pressure was recorded in office and outpatient settings at baseline and after 8 weeks of treatment.

Office systolic blood pressure and diastolic blood pressure at 24-hour ambulatory blood pressure monitoring were significantly lower compared to baseline values in the nebivolol and spironolactone groups. The decrease in 24-hour mean systolic and diastolic blood pressure in the nebivolol group was $14,9 \pm 19,8$ mm Hg. Art. and $9,3 \pm 12,7$ mm Hg. Art. compared to $19,5 \pm 16,4$ mm Hg. Art. and $13,7 \pm 10,8$ mm Hg. Art. in the spironolactone group, respectively. The reduction in 24-hour mean systolic and diastolic blood pressure was not significantly different between the nebivolol and spironolactone groups ($P = 0,338$ and $P = 0,153$).

Therefore, nebivolol is an effective treatment option for resistant hypertension, and the antihypertensive effect of this drug is similar to low doses of spironolactone.

Key words: nebivolol, spironolactone, resistant arterial hypertension

Summary

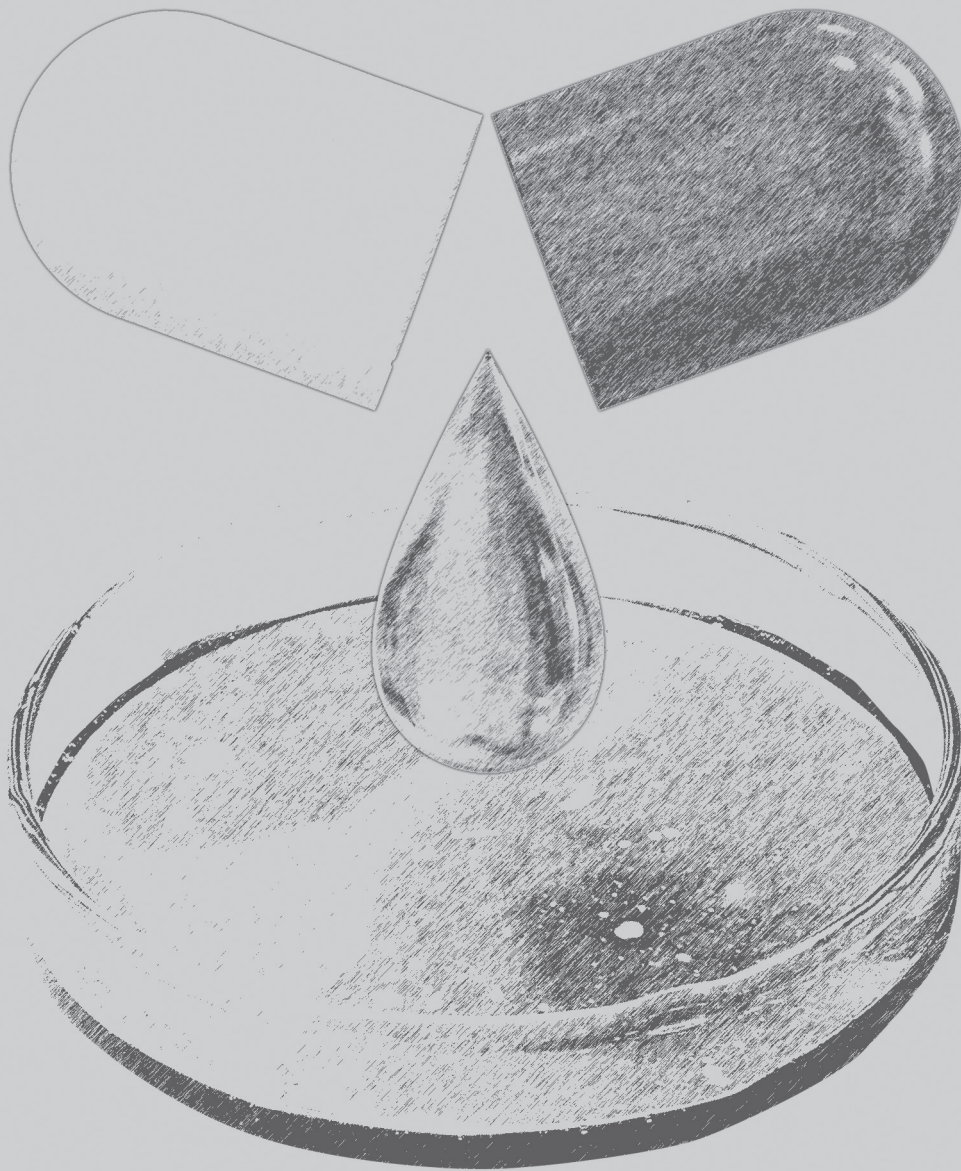
A brief overview of modern approaches to the therapy of resistant arterial hypertension

P. O. Lazarev

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Resistant hypertension is associated with increased mortality and morbidity. The optimal drug therapy for resistant hypertension has not been fully clarified, there are few studies on this issue in the literature. We compared the efficacy of nebivolol 5 mg, a third-generation beta-blocker, with spironolactone 25 mg in patients with resistant hypertension.

81 patients with resistant hypertension were included in the study. Resistant hypertension was defined as the presence of official blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg. when patients received 3 or more antihypertensive drugs, including



Оригінальні дослідження,
клінічні випадки

УДК 616.1/.2+616.42+616.6/.7]-051:316.356/.2

В. М. РУДІЧЕНКО, О. М. БАРНА, Я. В. КОРОСТ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Заключні підсумки власних досліджень впливу комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без та в поєднанні з цукровим діабетом: застосування матеріалів у викладанні державною та англійською мовами на додипломному та післядипломному етапах

Резюме

Об'єкт дослідження – пацієнти зі встановленим діагнозом артеріальної гіпертензії без та в поєднанні з цукровим діабетом другого типу, які перебували під спостереженням у центрах первинної медико-санітарної допомоги.

Метою дослідження було вивчити ефективність комбінованої (антагоніст кальцію – амлодіпін бєсїлат і блокатор рецепторів ангіотензину II – валсартан) антигіпертензивної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом зі старту лікування в практиці лікаря первинної ланки.

Методи дослідження включали фізикальне обстеження, загальноклінічні, інструментальні та лабораторні методи, моніторинг побічних ефектів.

Виявлено, що комбінована антигіпертензивна терапія (амлодіпін та валсартаном) є ефективною та безпечною у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу, що допомагає досягти цільового рівня артеріального тиску в 72 % пацієнтів та може бути рекомендованою зі старту лікування в практиці сімейного лікаря. Максимальний ефект лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступенів та цукровим діабетом 2-го типу спостерігається лише на 12 тижні лікування. При комбінованій антигіпертензивній терапії (амлодіпін та валсартаном) спостерігається тенденція до зниження гіпертрофії лівого шлуночка. Швидкість і відсоток досягнення цільового артеріального тиску є меншими в групі пацієнтів, що мають цукровий діабет 2-го типу, тому їм треба рекомендувати більш активну модифікацію способу життя. Виявлено зниження ризиків серцево-судинних захворювань у групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступенів та цукровим діабетом 2-го типу, що обґрунтовує доцільність більш активної модифікації способу життя та застосування зі старту лікування одразу комбінованої антигіпертензивної терапії. Враховуючи всі зазначені дані застосування комбінованої антигіпертензивної терапії зі старту лікування лікарем первинної ланки є обґрунтованим у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом.

Накопичені матеріали (включно з теоретичними оглядового характеру, наочні стендові доповіді-постери тощо) використовуються нами при підготовці інтернів зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», при проведенні практичних занять на старших курсах державною та англійською мовами.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, антигіпертензивна терапія, амлодіпін, валсартан, первинна медико-санітарна допомога

Питання раціональної фармакотерапії і оптимального вибору лікарських засобів при різних захворюваннях та станах сьогодні є надзвичайно актуальними [1], особливо при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), які залишаються основною причиною смертності в усьому світі. Кількість людей із захворюваннями серцево-судинної системи (ССС), за даними сучасних зарубіжних джерел, перевищує 100 млн. Щорічно від ССЗ помирає 16 700 000 чоловік у всьому світі, причому майже в 50 % випадків причиною смерті є ішемічна хвороба серця (ІХС) і майже в 30 % випадків – мозковий інсульт (МІ).

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, найпоширенішою серед ССЗ є артеріальна гіпертензія (АГ), з якою сімейному лікарю і доводиться щоденно стикатися у своїй практиці й яка є серйозним прогностичним фактором ризику

(ФР) розвитку інфаркту міокарда (ІМ), МІ, хронічної серцевої недостатності (ХСН), загальної та серцево-судинної смертності. Згідно з останніми даними, поширеність АГ серед локального дорослого населення досягає приблизно 40 %. Згідно з даними Global Burden of Disease study (Дослідження глобальної важкості хвороб), проведеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я, неадекватний контроль артеріального тиску (АТ) визнаний основною причиною смертності як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [2]. Цей факт обумовлює надзвичайну важливість оптимізації фармакотерапії АГ з метою зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів, а пошук індивідуального підходу до ведення хворих на АГ і диференційований вибір лікарських засобів залишається актуальною проблемою для сімейного лікаря.

Сьогодні в арсеналі сімейного лікаря є широкий вибір ефективних фармакологічних засобів для лікування АГ. Але незважаючи на це контроль рівня АТ часто залишається неадекватним, і кількість людей із неконтрольованим АТ постійно збільшується [3]. Згідно зі світовими даними, антигіпертензивні препарати приймають 59,4% хворих на АГ, однак ефективно лікується лише 21,5% пацієнтів.

Неадекватне зниження АТ є проблемою всіх пацієнтів з АГ, але особливу увагу лікаря привертає саме когорта пацієнтів із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. На прогноз для хворих на АГ впливає безліч додаткових чинників і супутніх захворювань, насамперед це цукровий діабет (ЦД). Наявність ЦД істотно підвищує ризик пошкодження нирок та інших органів, призводить до збільшення серцево-судинної захворюваності та смертності пацієнтів. Використовувана в практиці система стратифікації серцево-судинного ризику, разом із традиційними факторами ризику та ознаками клінічного й субклінічного ураження органів-мішеней, привертає увагу до ЦД 2-го типу та виділяє поєднання АГ з ЦД 2-го типу в окрему категорію. Рекомендаціями спеціалістів підтверджено, що серцево-судинна захворюваність і смертність у людей із АГ та супутнім діабетом істотно вища, ніж у людей без нього [4–6]. У хворих із АГ та ЦД серцево-судинний ризик розвитку фатальних та нефатальних ускладнень завжди оцінюється як високий або дуже високий [7, 8].

За даними мета-аналізу великих досліджень, ЦД не тільки визначає кардіометаболічний ризик, а й асоціюється з ураженням життєво важливих органів. Це проявляється зниженням фільтраційної функції нирок, наявністю мікроальбумінурії та гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, причому багато з цих порушень виявляють навіть при симптоматичній або субклінічній АГ [9]. Одним із проявів ЦД у поєднанні з АГ, якому приділяється значна увага, є ураження нирок. Інсулінорезистентність, що є важливою проблемою при ЦД, взаємопов'язана з нирковою дисфункцією. Істотний внесок у смертність від серцево-судинних захворювань робить і мікроальбумінурія (МАУ), яка є, по суті, інтегральним маркером кардіоренальних взаємовідносин [10].

З огляду на вищезазначені проблеми, питання раціональної фармакотерапії та оптимального вибору лікарських засобів при АГ та супутньому ЦД набувають особливої актуальності. На основі доказової медицини активно розробляються алгоритми лікування АГ та ЦД. Вони знаходять відображення в міжнародних і національних клінічних рекомендаціях. Використання клінічних рекомендацій у практичній роботі лікаря, безсумнівно, сприяє поліпшенню результатів лікування та прогнозу при АГ [11, 12]. Разом з тим, часто призначення оптимальної терапії є непростою задачею, особливо в умовах розширення фармацевтичного ринку і появи великої кількості нових і нових лікарських засобів (ЛЗ), а також у зв'язку зі зростанням поширеності коморбідних станів, які ускладнюють проведення лікарської терапії і вимагають особливо пильної уваги до контролю ефективності та безпеки лікарських засобів. Як показує практика, ступінь відповідності проведеної фармакотерапії прийнятим рекомендаціям у реальній клінічній практиці залишається досить низьким, як у нашій країні, так і за кордоном.

Рекомендації Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) і Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology, ESC) з лікування АГ є осно-

вою для вибору раціональної фармакотерапії АГ лікарями всіх спеціальностей. Основна мета лікування хворих на АГ полягає в максимальному зниженні ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) і смерті від них. Для досягнення цієї мети потрібне:

- зниження АТ до цільового рівня;
- корекція всіх модифікованих ФР (куріння, дисліпідемія, гіперглікемія, ожиріння);
- запобігання, уповільнення темпу прогресування та / або зменшення ураження органів-мішеней;
- лікування асоційованих і супутніх захворювань (ІХС, ЦД тощо).

Згідно зі стратифікацією ризику хворих на артеріальну гіпертензію, за даними Європейських рекомендацій з діагностики та лікування АГ, виділяється група хворих із високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком, що вимагає (разом із обов'язковою зміною способу життя) негайного початку антигіпертензивної терапії [13]. Згідно з цими рекомендаціями, до групи пацієнтів високого і дуже високого серцево-судинного ризику належать:

- пацієнти з систолічним артеріальним тиском (САТ) ≥ 180 мм рт. ст. та / або діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) ≥ 110 мм рт. ст.;
- пацієнти з САТ > 160 мм рт. ст. при низькому ДАТ (< 70 мм рт. ст.);
- пацієнти з цукровим діабетом (ЦД);
- пацієнти з метаболічним синдромом;
- пацієнти, що мають ≥ 3 факторів ризику;
- пацієнти, що мають ураження органів-мішеней:
- гіпертрофія лівого шлуночка за даними електрокардіографії (ЕКГ), індекс Соколова – Лайона > 38 мм або ехокардіографії (ЕхоКГ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ) для чоловіків > 125 г/м², для жінок > 110 г/м²;
 - ультразвукові ознаки (УЗ-ознаки) потовщення стінки сонної артерії (товщина інтими-медії $> 0,9$ мм або наявність атеросклеротичної бляшки);
 - незначне підвищення концентрації креатиніну (у чоловіків 115–133 мкмоль/л або 1,3–1,5 мг/дл, у жінок – 107–124 мкмоль/л);
 - зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв або кліренсу креатиніну;
 - мікроальбумінурія (30–300 мг/добу) або протеїнурія (> 300 мг/добу);
- Симптоматичні (маніфестні) захворювання ССС або нирок:
 - Цереброваскулярні хвороби:
 - а) ішемічний інсульт;
 - б) крововилив у мозок;
 - в) транзиторна ішемічна атака.
 - Хвороби серця:
 - а) інфаркт міокарда;
 - б) стенокардія;
 - в) перенесена операція реваскуляризації;
 - г) серцева недостатність.
 - Хвороби нирок:
 - а) діабетична нефропатія;
 - б) ниркова недостатність (креатинін сироватки у чоловіків > 133 мкмоль/л, у жінок > 124 мкмоль/л);
 - в) протеїнурія.

- Ураження периферичних артерій.
- Тяжка ретинопатія (геморагії, ексудати, набряк диска зорового нерва) [14].

Особливу увагу лікарів загальної практики привертають труднощі в досягненні цільових величин АТ саме у хворих високого і дуже високого ризику. Саме це питання було досить глибоко розглянуто і на підставі цього розроблено Європейські рекомендації [13], згідно з якими було прийнято рішення майже для всіх хворих на АГ рекомендувати єдиний рівень САТ <140 мм рт. ст.

Окремо слід розглянути цільовий рівень АТ у літніх пацієнтів з АГ. У хворих молодше 80 років з САТ ≥ 160 мм рт. ст. є безсумнівні докази необхідності зниження АТ до 140–150 мм рт. ст. Проте в цій же віковій групі при збереженні фізичної активності може обговорюватися і більш значне зниження АТ – <140 мм рт. ст., а у випадку низької фізичної дієздатності цільовий рівень САТ слід адаптувати відповідно до індивідуальної переносимості. У пацієнтів старше 80 років з початковим АТ ≥ 160 мм рт. ст. рекомендується знижувати САТ до 150–140 мм рт. ст., якщо вони мають задовільний фізичний і ментальний стан.

ДАТ рекомендовано практично у всіх випадках підтримувати на рівні <90 мм рт. ст., за винятком хворих на ЦД, у яких він має бути <85 мм рт. ст. Разом з тим слід пам'ятати, що рівень ДАТ 80–85 мм рт. ст. є цілком безпечним і добре переноситься.

Розглядаючи групу пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику, значний відсоток серед яких займають люди, що мають АГ та супутній ЦД, доцільно звернутись до рекомендацій Міжнародної федерації діабету щодо цільових рекомендованих рівнів глюкози [15]. Згідно з цими рекомендаціями, цільовий рівень глюкози:

- 1) натщесерце (в капілярній плазмі) становить 6,5 ммоль/л (115 мг/дл) при нормальному рівні глюкози до 5,5 ммоль/л (100 мг/дл);
- 2) після глюкозного навантаження (в капілярній плазмі) становить 9,0 ммоль/л (160 мг/дл) при нормальному рівні глюкози до 7,8 ммоль/л (140 мг/дл);

Цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) становить <7,0% / 53 ммоль/моль при нормальному рівні HbA1c <6,0% / 42 ммоль/моль.

В даний час для лікування хворих на АГ рекомендують п'ять класів антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ) з доведеним впливом на ступінь серцево-судинного ризику, які не мають істотних відмінностей за виразністю антигіпертензивного ефекту. Це:

- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ);
- блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА);
- бета-адреноблокатори (БАБ);
- антагоністи кальцію (АК);
- тіазидні діуретики.

Кожен клас має свої особливості застосування, переваги та обмеження, пов'язані з можливістю розвитку побічних та небажаних реакцій. Великий арсенал наявних лікарських засобів робить задачу вибору конкретних препаратів надзвичайно важливою і одночасно складною, а диференційований вибір медичних препаратів залишається актуальною проблемою для лікаря загальної практики. Особливо це стосується саме тих хворих, що мають додаткові фактори ризику та супутні захворювання, які, з одного боку, погіршують прогноз при АГ, а з іншого – обмежують застосування ряду антигіпертензивних лікарських засобів.

Фармакотерапевтичні підходи до лікування хворих на АГ з додатковими ФР та супутніми захворюваннями включають комплексний підхід, що дозволяє впливати не на кожне захворювання окремо, а на конкретний організм в цілому. Безумовно, кожен пацієнт потребує серйозного осмислення, аналізу особливостей його клінічної ситуації, і тільки з урахуванням цих факторів слід обирати той чи інший клас лікарських засобів. Велику допомогу сімейному лікарю на цьому етапі можуть надати всебітні рекомендації щодо лікування, які спираються на доказову базу за всіма класами антигіпертензивних ЛЗ. Деякі препарати доцільно вважати пріоритетними для певних випадків, так як вони використовувалися в цих клінічних ситуаціях та дослідженнях або продемонстрували вищу ефективність при конкретних типах уражень органів-мішеней.

Наступне найважливіше питання рекомендацій з АГ – співвідношення монотерапії та комбінованої терапії на початку лікування. Ще в рекомендаціях ESH / ESC 2007 року зазначалось, що монотерапія дозволяє ефективно контролювати АГ лише в обмеженому числі хворих, у більшості випадків для досягнення цільового рівня потрібна комбінація з двох і більше препаратів [8, 16]. Тому ключовим моментом сучасного антигіпертензивного лікування є комбінована терапія з використанням раціональних поєднань лікарських засобів, що дозволяє не тільки досягати цільового рівня АТ, а й поліпшувати якість життя хворих на АГ і знижувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Інколи може постати питання, чи треба призначати спочатку монотерапію і приєднувати інші препарати за необхідності, чи відразу призначати комбінацію препаратів, у тому числі фіксовану.

Стартова комбінована терапія має такі переваги:

1. Швидша відповідь у великій кількості пацієнтів і вища ймовірність досягнення цільового АТ у хворих із високим та дуже високим ризиком;
2. Менша ймовірність зниження прихильності до терапії, ніж при численних змінах препаратів;
3. Фізіологічний і фармакологічний синергізм препаратів різних класів з досягненням більш вираженого зниження артеріального тиску при меншій кількості побічних ефектів.

Проведення комбінованої терапії хворим з АГ є виправданим і обґрунтованим також тому, що механізми розвитку і становлення АГ є багатофакторними [17, 18], і поєднання ЛЗ з різними механізмами дії, які взаємодоповнюють один одного, дозволяє оптимально впливати на різні патогенетичні ланки АГ. Раціональна комбінація включає використання препаратів з різних класів та з різними механізмами дії для отримання додаткового гіпотензивного ефекту і зниження ризику розвитку небажаних явищ. Поєднання препаратів з різними механізмами дії також може зменшити та навіть усунути зміни в тканинах, по-різному впливаючи на механізми пошкодження основних органів-мішеней: серця, судин та нирок [19].

Головний недолік стартової комбінованої терапії полягає в призначенні потенційно непотрібного пацієнтові препарату [20, 21]. Як вже зазначалося, в рекомендаціях ESH / ESC було підтверджено раніше чинне положення про доцільність початку лікування з комбінації препаратів у хворих із групи високого ризику або з більш високими вихідними рівнями АТ. Якщо терапію почи-

нають з одного або з комбінації двох препаратів, їх дози за необхідності можна поступово збільшувати до досягнення цільового АТ. Якщо при використанні комбінації двох препаратів у повних дозах цільовий АТ не досягається, можна перевести пацієнта на іншу комбінацію з двох препаратів або додати третій препарат.

Збільшення прихильності до антигіпертензивної терапії – це один із найреальніших способів підвищення її ефективності. Очевидно, що домогтися дотримання рекомендацій можна тільки при тісній співпраці лікаря з пацієнтом, що досягається за рахунок детального і, водночас, доступного інформування останнього про мету лікування АГ [22–24].

Сприятливі поліпшенню прихильності може й використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних ЛЗ, які отримали та продовжують отримувати широке розповсюдження. Клінічні дослідження показали, що призначення фіксованих комбінацій невеликих доз антигіпертензивних препаратів, які належать до різних класів, ефективніше, ніж застосування тих же препаратів при монотерапії. Велике значення для раціональної фармакотерапії мають фіксовані комбіновані препарати, для створення яких застосовують удосконалені лікарські форми. Перевагами фіксованих лікарських комбінацій є простота призначення та титрування дози, підвищення ефективності лікування та частіше досягнення цільового АТ, зручність для пацієнта, поліпшення його прихильності до лікування, а також фармакоекономічні переваги – поліпшення співвідношення вартість / ефективність. Широке застосування фіксованих комбінацій ЛЗ вже на початковому етапі лікування є пріоритетною тенденцією раціональної фармакотерапії АГ.

Переваги фіксованих комбінацій полягають у тому, що вони дозволяють впливати одночасно на різні ланки патогенезу АГ. Цей підхід до лікування дозволяє досягти більш вираженого гіпотензивного ефекту, порівняно з застосуванням монотерапії лікарськими засобами, що входять до складу комбінованого препарату, особливо в тих випадках, коли один з них досить повно блокує активацію контррегуляторних механізмів, що обумовлена дією іншого компонента. При цьому нерідко зникає необхідність у використанні високих доз окремих препаратів.

Важливою перевагою застосування комбінованих гіпотензивних препаратів з фіксованими дозами є поліпшення дотримання хворими запропонованого режиму терапії. Більшість пацієнтів не приймають препарати регулярно і дуже часто переривають лікування на декілька днів. Навіть у випадках, коли хворі приймають призначені антигіпертензивні препарати, далеко не завжди вони роблять це в належний час. У спеціальному дослідженні з використанням електронних пристроїв було показано, що у 25 % пацієнтів час прийому препарату на 6 годин відрізняється від рекомендованого лікарем. Найбільші відхилення від встановленого режиму терапії відзначаються у випадках, коли режим дозування препарату занадто складний або виникають значні небажані лікарські реакції. Зменшення числа щодня прийнятих таблеток, необхідних для зниження АТ, вважається важливою перевагою комбінованих препаратів з фіксованими дозами. Навіть якщо комбінований препарат доводиться приймати 2 рази на добу, ступінь дотримання встановленого режиму терапії знижується, тому

перевагу віддають саме препаратам, ефективним при одноразовому прийомі на добу.

До теперішнього часу в світі накопичилась велика доказова база з вивчення ефективності, переносимості та переваг щодо впливу на стан органів-мішеней і показники серцево-судинного ризику різних двокомпонентних комбінацій антигіпертензивних ЛЗ. Така комбінація може містити два антигіпертензивних компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску пацієнтів, які страждають на гіпертонічну хворобу. Амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА). Комбінація цих інгредієнтів має адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо.

Амлодипін

Амлодипін пригнічує трансмембранне проникнення іонів кальцію в гладкі м'язи серця і судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямим релаксувальним впливом на гладкі м'язи судин, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору і приводить до зниження артеріального тиску. Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується в місцях дигідропіридинової і негідропіридинової зв'язків. Процес скорочення серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежить від проходження позаклітинного кальцію всередину клітини через специфічні іонні канали.

Після введення терапевтичної дози хворим на гіпертонічну хворобу амлодипін викликає вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску в положенні лежачи і стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується істотною зміною ЧСС або рівня катехоламінів у плазмі крові при тривалому застосуванні. Ефект корелює з концентрацією діючої речовини в плазмі крові у пацієнтів молодого та літнього віку.

У пацієнтів з АГ і нормальною функцією нирок терапевтична доза амлодипіну приводить до зниження ренального судинного опору і підвищення рівня гломерулярної фільтрації, а також до поліпшення ниркового кровотоку без змін фільтрованої фракції або протеїнурії.

Дослідження гемодинамічної функції серця в спокої і при навантаженні у пацієнтів із нормальною функцією шлуночків, які отримують терапію амлодипіном, в цілому показало невелике підвищення серцевого індексу без істотного впливу на dP / dt , систолічний та діастолічний АТ чи об'єм. У гемодинамічних дослідженнях амлодипін не виявляв негативного іотропного ефекту при застосуванні в терапевтичних дозах у інтактних тварин та людини, навіть при одночасному введенні з блокаторами β -адренорецепторів.

Амлодипін не змінює функцію синусно-передсердного вузла або передсердно-шлуночкової провідності у здорових тварин або людини. У клінічних дослідженнях, в яких амлодипін застосовували в комбінації з блокаторами β -адренорецепторів у хворих на гіпертонічну хворобу або стенокардію, змін показників ЕКГ не відзначено.

Застосування амлодипіну давало позитивний клінічний ефект у пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією й ІХС, підтвердженою ангіографічним дослідженням.

Валсартан

Валсартан є активним і специфічним БРА, призначений для внутрішнього застосування [25, 26]. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT₁, які малопоширені та відповідальні за ефекти ангіотензину II. Підвищений рівень ангіотензину II внаслідок блокади AT₁-рецепторів валсартаном може стимулювати вільні AT₂-рецептори, що зрівноважує ефект AT₁-рецепторів. Валсартан не проявляє будь-якої часткової активності агоніста по відношенню до AT₁-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20 000 разів) спорідненість з AT₁-рецепторами, ніж з AT₂-рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також як кініназа II, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. При цьому не зазначено ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, в яких валсартан порівнювали з інгібітором АПФ, частота випадків виникнення сухого кашлю була значно нижчою ($p < 0,05$) у пацієнтів, які отримують валсартан, ніж у хворих, які приймають інгібітор АПФ (2,6 % у порівнянні з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, яким раніше проводили терапію інгібітором АПФ, як побічна дія розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном цей побічний ефект відзначений у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 %, тоді як у групі хворих, які отримували інгібітор АПФ, кашель виявляли в 68,5 % випадків ($p < 0,05$). Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, грають важливу роль у регуляції функції ССС. Застосування препарату в пацієнтів із АГ приводить до зниження АТ, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після призначення внутрішньо разової дози валсартану початок антигіпертензивного ефекту відзначають у межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається через 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається >24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект звичайно досягається протягом 2–4 тижнів і утримується на досягнутому рівні в ході тривалої терапії. Раптова відміна валсартану не призводить до відновлення гіпертензії або інших побічних клінічних явищ.

Установлено, що валсартан значно знижує рівень госпіталізації пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (класу II–IV за NYHA). Найбільший ефект був досягнутий у пацієнтів, які не приймали інгібітори АПФ або блокатори β -адренорецепторів. Також установлено, що валсартан знижував серцево-судинну смертність у клінічно стабільних пацієнтів з патологією лівого шлуночка або лівошлуночковою дисфункцією після інфаркту міокарда.

Амлодипін / Валсартан

Комбінація амлодипіну і валсартану забезпечує дозозалежне адитивне зниження артеріального тиску в усьому діапазоні терапевтичних доз. Гіпотензивна дія після прийому разової дози комбінації зберігається протягом 24 годин. Більше 1400 пацієнтів із АГ застосовували амлодипін / валсартан 1 раз на добу в двох плацебо-контрольованих дослідженнях.

Застосування амлодипіну бесилату /валсартану серед інших вивчали в двох плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів із неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією лег-

кого або помірного ступеня тяжкості (середній ДАТ у сидячому положенні становив ≥ 95 і < 110 мм рт. ст.). Виключали пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних порушень: серцевою недостатністю, цукровим діабетом 1-го типу та слабо контрольованим цукровим діабетом 2-го типу, з наявністю в анамнезі інфаркту міокарда або інсульту протягом 1 року.

У мультицентровому рандомізованому подвійно-сліпому, активно контрольованому дослідженні в паралельних групах установлена нормалізація артеріального тиску (ДАТ < 90 мм рт. ст. у кінці випробування) у 75 % пацієнтів, які застосовують 10/160 мг амлодипіну / валсартану, у 62 % пацієнтів, які застосовують 5/160 мг амлодипіну / валсартану, порівняно з 53 % пацієнтів, які застосовують тільки 160 мг валсартану. Одночасне призначення 5 або 10 мг амлодипіну обумовлювало додаткове зниження систолічного / діастолічного АТ на 6 / 4,8 і 3,9 / 2,9 мм рт. ст. відповідно, порівняно з пацієнтами, які застосовують тільки 160 мг валсартану.

У мультицентровому рандомізованому подвійно-сліпому, активно-контрольованому дослідженні в паралельних групах установлена нормалізація артеріального тиску (ДАТ < 90 мм рт. ст. в кінці випробування) у 78 % пацієнтів, які застосовують 10/160 мг амлодипіну / валсартану, порівняно з 67 % пацієнтів, які продовжували застосовувати тільки 10 мг амлодипіну. Одночасне призначення 160 мг валсартану зумовлювало додаткове зниження систолічного / діастолічного АТ на 2,9 / 2,1 мм рт. ст., порівняно з пацієнтами, які застосовували тільки 10 мг амлодипіну.

Застосування амлодипіну / валсартану вивчали в активно контрольованому дослідженні у 130 хворих на гіпертонічну хворобу і ДАТ в межах ≥ 110 і < 120 мм рт. ст. У цьому дослідженні (вихідний АТ – 171/113 мм рт. ст.) застосування амлодипіну / валсартану в дозі від 5/160 до 10/160 мг дозволяло знижувати постійний АТ на 36/29 мм рт. ст., порівняно з 32/28 мм рт. ст. при застосуванні схеми дозування лізіноприлу / гідрохлортіазиду 10/12,5 – 20/12,5 мг.

У двох довготривалих дослідженнях доведено, що ефект амлодипіну / валсартану зберігався >1 року. Раптова відміна препарату не призводила до швидкого підвищення артеріального тиску [27, 28]. У пацієнтів, у яких АТ адекватно контролюється прийомом амлодипіну, при появі набряків комбінована терапія може забезпечити аналогічний контроль артеріального тиску при зменшенні набряків.

Акцентування діяльності лікарів загальної практики – сімейної медицини (тобто первинної ланки) на хворобах ССС та ЦД на сьогоднішній день обумовлено тим, що ці хвороби є найбільш значимими та поширеними медико-соціальними проблемами в Україні. Зокрема, хвороби ССС, за даними останніх років, складають 2/3 від усіх причин захворюваності населення України, серед яких близько 40 % припадає на підвищений рівень АТ серед дорослого населення. Щодо поширеності ЦД, то вона становить 2,8 млн осіб, серед яких 95 % припадає на ЦД 2-го типу. Також дуже небезпечною є реальна загроза розвитку ускладнень, таких як ІМ та МІ, які є основною причиною смертності на території України [17, 18].

Згідно зі стратифікацією ризику для оцінки прогнозу, особи з АГ та супутнім ЦД складають групи високого та дуже високого серцево-судинного ризику. За рекомендаціями ESH/ESC, поєднання АГ та ЦД потребує відразу початку комбінованої антигіпер-

тензивної терапії для досягнення цільових рівнів АТ, а також раннього виявлення органних пошкоджень з метою запобігання розвитку серйозних ССУ [13].

Вибір адекватної антигіпертензивної терапії має стратегічне значення для зниження частоти серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ у поєднанні з ЦД, які належать до груп високого та дуже високого ризику. Як відомо, досягнення цільових рівнів АТ є одним з найважливіших завдань антигіпертензивної терапії, основою для максимального зниження ризику ускладнень. Для профілактики несприятливих результатів необхідні препарати, які, знижуючи АТ, надають множинні позитивні (плейотропні) ефекти, нормалізують або максимально поліпшують роботу органів, що постраждали внаслідок АГ [20, 26].

Оскільки ренін-ангіотензин-альдостеронова система відіграє важливу роль у розвитку АГ та пов'язаних з нею серцево-судинних ускладнень, призначення класу препаратів, які безпосередньо впливають на неї, є патогенетично виправданим. Яскравими представниками блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи є блокатори рецепторів ангіотензину II. Такі препарати поєднують високу антигіпертензивну ефективність з потужною органопротекторною дією і доброю переносимістю [19, 24, 25]. У перегляді Рекомендацій Європейського товариства з АГ / Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC) та на підставі принципів доказової медицини визнано необхідність призначення комбінованої антигіпертензивної терапії всім хворим високого і дуже високого серцево-судинного ризику незалежно від вихідного рівня АТ [13]. За сучасними уявленнями, для пацієнтів із АГ та ЦД кращою є комбінація блокаторів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з антагоністами кальцію [21, 23].

На сьогодні результатами багаточетрових досліджень (LIFE, RENAAL, VALUE) показано наявність антигіпертензивної ефективності і доброї переносимості блокаторів рецепторів ангіотензину II і антагоністів кальцію при АГ [7, 27, 28], проте питання ефективності та органопротективного впливу вказаної комбінації препаратів при АГ з ЦД 2-го типу вивчені недостатньо. Тому становить інтерес дослідження антигіпертензивної активності та органопротекторної ефективності фіксованої комбінації антагоністів кальцію і блокаторів рецепторів ангіотензину II в межах амбулаторного та стаціонарного лікування, порівняння залежності від ступеня компенсації ЦД, впливу на стан органів-мішеней і добовий профіль артеріального тиску в пацієнтів із АГ у поєднанні з ЦД.

Клінічна характеристика обстежених. Матеріали та методи досліджень

1. Організація і протокол дослідження

Робота виконана на базах Центру первинної медико-санітарної допомоги (ЦПМСД) № 2 Шевченківського району та ЦПМСД № 1 Подільського району м. Київ. Було обстежено 53 пацієнти зі встановленим раніше діагнозом АГ II–III ступенів, у тому числі 22 чоловіки (41,50 %) і 31 жінка (58,49 %). З них для подальшого дослідження було відібрано 37 пацієнтів у віці 51,42±1,93 років з АГ II–III ступенів у поєднанні з ЦД 2-го типу (різ-

ним за стадією компенсації) і 16 пацієнтів віком 50,25±2,01 років з АГ II–III ступеня без ЦД.

В якості діагностичних критеріїв ЦД 2-го типу використані такі ознаки:

- рівень глюкози натщесерце (≥6,5 ммоль/л);
- рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – <7,0 %.

За цільові значення АТ брали рівень до 140/90 мм рт. ст. для хворих на АГ II–III ступенів без ЦД 2-го типу та цільовий АТ 140/ 80–85 мм рт. ст. для хворих на АГ II–III ступенів та ЦД 2-го типу.

Критерії включення:

- чоловіки і жінки у віці 30–60 років;
- діагноз АГ II–III ступенів та ЦД 2-го типу встановлений за результатами клініко-інструментальних досліджень;
- інформована згода на участь у проведеному дослідженні;
- відсутність гострих і хронічних захворювань, що визначають тяжкість пацієнта і вимагають додаткової медикаментозної терапії.

Критерії виключення:

- симптоматична (вторинна) або резистентна АГ;
- лікування цукрового діабету іншими цукрознижувальними препаратами, за винятком метформіну;
- гострий коронарний синдром;
- стенокардія напруги;
- серцева недостатність III–IV функціональних класів (ФК) за NYHA;
- гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі;
- хронічна ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 15 мл/хв або креатинін більше 400 мкмоль/л);
- печінковоклітинна недостатність;
- онкологічні захворювання в анамнезі;
- наявність або планована вагітність;
- виникнення побічних ефектів, що вимагають відміни препарату;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні або його небажання продовжувати лікування.

2. Дизайн дослідження

Обстеження пацієнтів проводили на початку лікування, проміжні – на 4 та 8 тижнях, остаточне – на 12 тижні дослідження.

Вивчення параметрів оцінювали в динаміці: в умовах «чистого» фону (без призначення гіпотензивних препаратів) і через 12 тижнів терапії фіксованою комбінацією амлодипіну бесилату і валсартану, дозування 5/80 мг для пацієнтів з АГ II ступеня та 5/160 мг для пацієнтів з АГ III ступеня, режим прийому – 1 раз/добу ввечері.

Супутня терапія цукрового діабету:

Раціональне харчування:

- фізіологічне співвідношення кількості основних харчових інгредієнтів – вуглеводів, жирів, білків;
- енергетична цінність добового раціону співвідносилась з адекватними енергозатратами з урахуванням віку, статі, маси тіла, професії;
- обмеження або повне вилучення з раціону легкозасвоюваних вуглеводів, заміна їх на сучасні цукрозамінники;
- стабільний режим харчування, рівномірний розподіл вживан-

ня їжі (4–6 разів на добу);

- достатнє вживання харчових волокон (клітковини);
- обмеження жирів тваринного походження.

Помірне фізичне навантаження:

- дихальна гімнастика;
- самомасаж;
- гігієнічна гімнастика;
- хода на свіжому повітрі (по 20–30 хвилин на день).

Режим фізичних навантажень був індивідуальним для кожного пацієнта.

Фармакотерапія: метформін 500–850 мг, 2 рази на добу (вранці та ввечері).

3. Методи обстеження

Початкові дослідження:

- Фізикальне обстеження: частота серцевих скорочень (ЧСС), визначення індексу маси тіла (ІМТ) та фатального ризику серцево-судинних ускладнень за модифікованою шкалою SCORE;
- Загальноклінічні: загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові;
- Інструментальні: вимірювання офісного артеріального тиску методом Короткова, добове моніторування артеріального тиску, ЕКГ, ехокардіографія;
- Лабораторні:
 - визначення ліпідного профілю;
 - визначення рівня глюкози натщесерце;
 - визначення рівня глікозильованого гемоглобіну.
- Проміжні обстеження (4 та 8 тижні терапії);
- Фізикальне обстеження: ЧСС;
- Інструментальні: вимірювання офісного артеріального тиску методом Короткова;
- Лабораторні: визначення рівня глюкози натщесерце;
- Моніторинг побічних ефектів.
- Остаточне обстеження (12 тиждень терапії);
- Фізикальне обстеження: ЧСС, ІМТ, визначення фатального ризику серцево-судинних ускладнень за модифікованою шкалою SCORE;
- Загальноклінічні: загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові;
- Інструментальні: вимірювання офісного артеріального тиску методом Короткова, добове моніторування артеріального тиску, ЕКГ, ехокардіографія;

4. Моніторинг побічних ефектів

Спеціальні методи дослідження:

- Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за стандартною методикою на апараті АВРМ02-04

Таблиця 2. Показники функції нирок пацієнтів в обох обстежених групах

Досліджувані групи пацієнтів	Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), %				
	норма розрахункової ШКФ (>90)	незначне зниження розрахункової ШКФ (60–89)	помірне зниження розрахункової ШКФ (30–59)	виражене зниження розрахункової ШКФ (15–29)	ниркова недостатність (<15)
Група 1 (АГ + ЦД)	68,18	27,27	4,54	0	0
Група 2 (АГ)	90	10	0	0	0

фірми Meditech (Угорщина). За цільові значення АТ брали рівень до 140/90 мм рт. ст. для хворих на АГ II–III ступенів без ЦД 2-го типу та цільовий АТ 140/80–85 мм рт. ст. для хворих на АГ II–III ступенів та ЦД 2-го типу.

- Проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) на ехокардіографі GE «Vivid 4» з мультичастотним секторним датчиком (частота 2,5–5,0 МГц). Масу міокарда лівого шлуночка (ЛШ) вираховували за формулою R. Devereuxi, N. Reicheck.
- Проводили електрокардіографію (ЕКГ) на електрокардіографі «ЕКІТ – 04», 1-канальному Львівського заводу радіоелектронної медичної апаратури (Україна). Гіпертрофію лівого шлуночка оцінювали за індексом Соколова – Лайона.
- Спеціальні біохімічні методи дослідження включали визначення в плазмі крові рівня глюкози (ммоль/л) натщесерце та рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %).
- Загальноклінічні методи дослідження включали визначення показників загального аналізу крові та сечі.

При рандомізації (метод випадкової вибірки) пацієнти були поділені на групи. До основної групи увійшли 37 пацієнтів з АГ II–III ступенів у поєднанні з ЦД 2-го типу, до контрольної групи (2 група) – 16 пацієнтів з АГ II–III ступенів без ЦД 2-го типу. У 2 пацієнтів першої групи розвинулись ускладнення, у зв'язку з чим вони вибули з дослідження на 2 тижні лікування.

Клінічна характеристика пацієнтів

Рівень тяжкості артеріальної гіпертензії в обстежених групах представлений в таблиці 1.

Таблиця 1. Рівень тяжкості артеріальної гіпертензії в обстежених групах

Досліджувані групи пацієнтів	Кількість пацієнтів, %	
	II ст.	III ст.
Група 1 (АГ + ЦД)	67,57	32,43
Група 2 (АГ)	62,5	37,5

Розподіл пацієнтів першої групи за стадіями компенсації цукрового діабету наведений на рисунку 1.

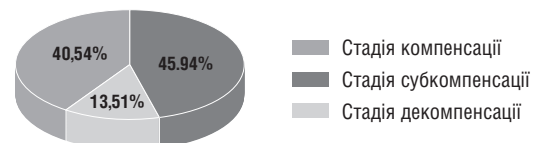


Рис. 1. Розподіл пацієнтів першої групи за стадіями компенсації цукрового діабету

Показники функції нирок в обох обстежених групах наведені в таблиці 2.

Рівні індексу маси тіла (ІМТ) в обох обстежених групах наведені на рисунках 2 і 3

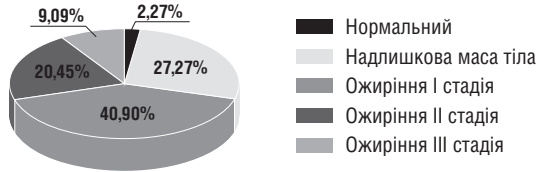


Рис. 2. Рівень індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів першої групи

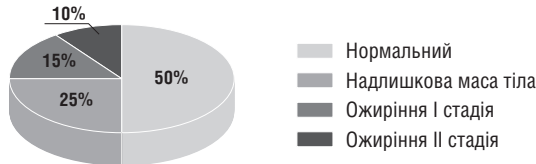


Рис. 3. Рівень індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів другої групи

Методи статистичного аналізу

При обробці результатів дослідження використовувався пакет прикладних програм Microsoft Excel, Statistica 6.0 і SPSS 11, 5 (SPSS Inc. USA). Дані наведені у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє значення, SD – стандартне відхилення. Всі кількісні змінні були перевірені на нормальність розподілу і, залежно від результату, при порівнянні таких змінних застосовували параметричні і непараметричні статистичні критерії. При порівнянні двох незалежних груп використовували t -критерій Стьюдента і критерій Манна – Уїтні, при порівнянні залежних (парних) даних застосовували парний t -критерій Стьюдента або критерій Вілкоксона. Якісні змінні порівнювали за критерієм χ^2 -квдрат. Оцінку ступеня зв'язку змінних проводили за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона або рангового коефіцієнта кореляції Спірмена, залежно від розподілу змінних. Відмінності середніх величин і кореляційні зв'язки вважали достовірними при рівні значимості $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення

Рівень досягнення цільового артеріального тиску в обстежених групах

Рівень досягнення цільового артеріального тиску в пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження представлені на рисунку 4.

Таблиця 3. Рівні артеріального тиску в пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ
САТ, мм рт. ст.	169,94 \pm 2,75	139,54 \pm 2,05*	30,4	168,56 \pm 5,07	133,56 \pm 4,86*	35
ДАТ, мм рт. ст.	106,29 \pm 2,12	83,31 \pm 1,63*	22,98	104,88 \pm 2,48	75 \pm 3,35*	29,88
Добове моніторування САТ (24), мм рт. ст.	153,24 \pm 11,48	133,8 \pm 7,63*	19,44	152,5 \pm 10,14	122,98 \pm 8,69*	29,52
Добове моніторування ДАТ (24), мм рт. ст.	90,04 \pm 10,53	85,03 \pm 6,61	5,01	86,55 \pm 9,22	80,85 \pm 7,1	10,7

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

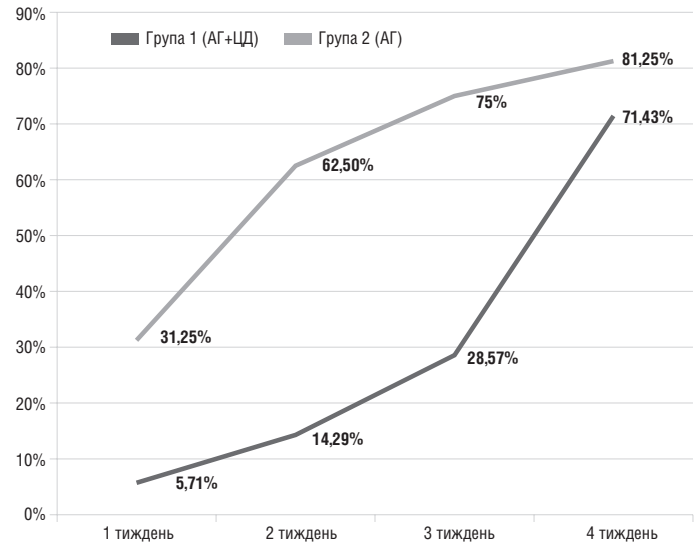


Рис. 4. Відсоток досягнення цільового АТ у порівнюваних групах протягом дослідження

Рівні артеріального тиску в пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування наведені в таблиці 3.

Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на організми, рівень глікемії та побічні ефекти

Зміни гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування наведені в таблиці 4.

Показники глікемії у пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування наведені в таблиці 5.

Оцінювання побічних ефектів у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування представлено у таблиці 6.

Дослідження завершив 51 пацієнт.

Лише у 2 пацієнтів (3,92 %) були відмічені набряки нижніх кінцівок, в зв'язку з чим вони вибули з дослідження на 2 тижні лікування.

Показники функції нирок в обстежених групах

Показники функції нирок, оціненої за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження, представлені в таблиці 7.

Таблиця 4. Зміни гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ
Індекс Соколова – Лайона, мм	44,77 ± 5,32	37,43 ± 3,25	7,34	43,14 ± 4,76	35,87 ± 2,88	9,27
ММЛШ, г	203,41 ± 38,29	198,92 ± 28,87	4,49	191,38 ± 33,85	176,68 ± 29,02	14,7
ІММЛШ, г/м ²	120,23 ± 3,22	115,63 ± 2,57	4,6	115,5 ± 3,32	99,63 ± 3,25*	15,87
КДО, мл	126,71 ± 7,79	122,69 ± 5,93	4,02	110,75 ± 8,50	105,75 ± 6,54	7

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

Таблиця 5. Показники глікемії у пацієнтів з АГ II–III ст. з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ
Глюкоза крові, ммоль/л	8,59 ± 0,45	6,37 ± 0,21***	2,22	4,76 ± 0,31	4,74 ± 0,29	0,02
HbA1c, %	7,02 ± 0,09	6,52 ± 0,09**	0,5	4,63 ± 0,25	4,6 ± 0,23	0,03

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

Таблиця 6. Оцінювання побічних ефектів у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом лікування

Уражені органи та системи	Частота виникнення	Патологічні стани та нозології	% пацієнтів	Уражені органи та системи	Частота виникнення	Патологічні стани та нозології	% пацієнтів
Інфекції	Часто (>1/100, ≤1/10)	Назофарингіт, грип	0	З боку дихальної системи	Нечасто (>1/1000, ≤1/100)	Кашель, біль у горлі і гортані	0
З боку імунної системи	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Гіперчутливість	0	З боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто (>1/1000, ≤1/100)	Абдомінальний біль, запор, діарея, нудота, сухість у роті	0
З боку органів зору	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Порушення зору	0	З боку шкіри і підшкірних тканин	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Висипання, еритема Підвищена пітливість, кропив'янка, екзантема, свербіж	0
З боку психіки	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Збудження	0	З боку кістково-м'язової та сполучної тканини	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Припухлість суглобів, біль у спині, артралгія М'язові судоми, відчуття тяжкості	0
З боку нервової системи	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Головний біль, запаморочення, сонливість, постуральне запаморочення, парестезія	0	З боку нирок і сечовидільної системи	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Полакіурія, поліурія	0
З боку органів слуху і лабіринту	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Вертиго Шум у вухах	0	З боку репродуктивної системи	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Порушення ерективної функції	0
З боку серця	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Тахікардія, відчуття серцебиття Непритомність	0	Загальні порушення	Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Набряки: набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, припливи, астенія, гіперемія	3,92
З боку судин	Нечасто (>1/1000, ≤1/100) Рідко (>1/10000, ≤1/1000)	Ортоstaticна гіпотензія Артеріальна гіпотензія	0				

Таблиця 7. Показники функції нирок, оціненої за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12 тижні лікування	Δ
ШКФ по MDRD, мл/хв/1,73м ²	87,69 ± 6,79	98,49 ± 4,50	10,8	93,63 ± 6,34	111,56 ± 4,83	17,93

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

Таблиця 8. Показники індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів з АГ II–III ступеню з ЦД 2 типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12-му тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12-му тижні лікування	Δ
ІМТ, кг/м ²	34,69 ± 3,95	34,25 ± 4,05	0,44	26,79 ± 2,08	26,07 ± 2,1	0,72

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

Таблиця 9. Показники фатального ризику серцево-судинних захворювань за модифікованою шкалою SCORE у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження

Показники	Група 1 (n = 35)			Група 2 (n = 16)		
	початковий рівень	на 12-му тижні лікування	Δ	початковий рівень	на 12-му тижні лікування	Δ
Шкала SCORE (бали), %	17,69 ± 1,31	11,06 ± 2,21**	6,63	11,72 ± 3,8	5,44 ± 1,87	6,28

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. * $P < 0,05$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; ** $P < 0,01$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями; *** $P < 0,001$ – відмінності в порівнянні з вихідними значеннями.

Показники індексу маси тіла в обстежених групах

Показники індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження представлені в таблиці 8.

Показники фатального ризику серцево-судинних захворювань в обстежених групах

Оцінювання фатального ризику серцево-судинних захворювань за модифікованою шкалою SCORE у пацієнтів з АГ II–III ступенів з ЦД 2-го типу та без нього протягом 12-тижневого дослідження представлені в таблиці 9.

Необхідно додатково зауважити, що при проведенні власних досліджень та отриманні вищенаведених матеріалів ми постійно проводили скринінг та моніторинг стану всіх хворих, які перебували під нашим спостереженням, обробку індивідуальних матеріалів пацієнтів, які поступають до нас для отримання медичної допомоги, та оформлення власних клінічних спостережень і теоретичних висновків у вигляді «стендів-постерів» (описи конкретних клінічних випадків), тез, доповідей на клінічних форумах, статей тощо. На кафедрі загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця такі матеріали оформлюються також у вигляді клінічних задач – кейсів, які накопичуються та становлять банк матеріалів стосовно можливих кардіо-васкулярних розладів. Цей аспект наукової діяльності особливо важливий при необхідності долучення до викладання дистанційного онлайн-компонента. Матеріал, оформлений у вигляді постера – стендової доповіді з наочним компактним описом випадку конкретного хворого, стає незамінним при обов'язковому розгляді клінічної картини, яка ілюструє теоретичні знання (в додатку наводимо приклад однієї з багатьох накопичених стендової доповіді-постера рідкісного випадку васкулярного розладу). Наведені вище матеріали (включно з теоретичними оглядового характеру) використовуються нами при підготовці інтернів зі спеціальності «загальна практика – сімейна медицина», при проведенні практичних занять на старших курсах державною та англійською мовами за темами.

Висновки

1. Комбінована антигіпертензивна терапія (амлодипіном та валсартаном) є ефективною та безпечною у пацієнтів з артеріальною

гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу, що допомагає досягти цільового рівня артеріального тиску в 72 % пацієнтів та може бути рекомендованою зі старту лікування в практиці сімейного лікаря.

2. Максимальний ефект лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступенів та цукровим діабетом 2-го типу спостерігається лише на 12 тижні лікування.

3. При комбінованій антигіпертензивній терапії (амлодипіном та валсартаном) спостерігається тенденція до зниження гіпертрофії лівого шлуночка.

4. Швидкість і відсоток досягнення цільового артеріального тиску є меншими в групі пацієнтів, що мають цукровий діабет 2-го типу, треба рекомендувати більш активну модифікацію способу життя в цій групі хворих.

5. Виявлено зниження ризиків серцево-судинних захворювань у групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступенів та цукровим діабетом 2-го типу, що обґрунтовує доцільність активнішої модифікації способу життя та застосування зі старту лікування одразу комбінованої антигіпертензивної терапії. Враховуючи всі зазначені дані застосування комбінованої антигіпертензивної терапії зі старту лікування лікарем первинної ланки є обґрунтованим у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом.

6. Накопичені матеріали (включно з теоретичними оглядового характеру, наочні стендові доповіді-постери тощо) використовуються нами при підготовці інтернів зі спеціальності «загальна практика – сімейна медицина», при проведенні практичних занять на старших курсах державною та англійською мовами.

Практичні рекомендації

1. Призначення комбінованої антигіпертензивної терапії (АК та сартанами) зі старту лікування є доцільним, ефективним та безпечним в практиці сімейного лікаря, що доведено статистично низькою частотою побічних ефектів.

2. У групах високого серцево-судинного ризику максимальний ефект лікування слід очікувати лише на 12 тижні лікування.

3. Проведення наукових досліджень виправдано супроводжувати накопиченням первинно-графічного матеріалу для широкого використання унаочненого власного матеріалу у викладанні.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Рудіченко В. М. Підсумки власних клінічних досліджень ефективності досягнення цільових рівнів основних факторів ризику ішемічної хвороби серця / В. М. Рудіченко, О. М. Барна, Я. В. Корост // Ліки України плюс. – 2023. – № 2. – С. 30–35.
2. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors / M. Ezzati, A. Lopez, A. Rodgers [et al.]. – Geneva: World Health Organization, 2004.
3. Chobanian A. V. Shattuck Lecture. The hypertension paradox — more uncontrolled disease despite improved therapy / A. V. Chobanian // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – No. 361. – P. 878–887.
4. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H. M. Lakka [et al.] // *JAMA.* – 2002. – No. 288. – P. 2709–2716.
5. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation In Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study / D. Canoy, S. M. Boekholdt, N. Wareham [et al.] // *Circulation.* – 2007. – No. 116. – P. 2933–2943.
6. for the INTERHEART Investigators Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction / A. Mente, S. Yusuf [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – No. 55. – P. 2390–2398.
7. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю. М. Сіренко. – К.: Видавель Зославський О. Ю., 2010. – 384 с.
8. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* – 2007. – No. 28. – P. 1462–1536.
9. Cuspidi C. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure / C. Cuspidi, C. Sala, A. Zanchetti // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2008. – No. 6. – P. 731–743.
10. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults / J. Chen, D. Gu, C. S. Chen, X. Wu // *NDT.* – 2007. – No. 22. – P. 1100–1106.
11. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States / K. Wolf-Maier, R. S. Cooper, J. R. Banegas [et al.] // *JAMA.* – 2003. – No. 289. – P. 2363–2369.
12. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure / J. Redon, M. H. Olsen, R. S. Cooper [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2011. – No. 32. – P. 1424–1431.
13. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* – 2013. – No. 6. – P. 2167–2194.
14. Практикум з внутрішньої медицини: навчальний посібник / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, Л. Л. Сидорова, Г. В. Мостбауер. – К.: Український медичний вісник, 2010. – 416 с.
15. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Clinical Guidelines Task Force. International Diabetes Federation. – 2012. – P. 65–81.
16. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology / G. Mancia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – No. 25. – P. 1105.
17. World Health Organization / World Health statistics, 2015. – P. 55–77.
18. Всесвітня організація охорони здоров'я. Світова статистика охорони здоров'я – 2012. – С. 61–83.
19. Кисляк О. А. Принципи антигіпертензивної терапії при метаболічному синдромі / О. А. Кисляк // Лікарська справа. – 2007. – № 1. – С. 46–58.
20. Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension / P. M. Rothwell // *Lancet.* – 2010. – No. 375. – P. 938–948.
21. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials / H. Makani, S. Bangalore, K. A. Desouza [et al.] // *B. M. J.* – 2013. – No. 46. – P. 360–387.
22. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus [et al.] // *Am. J. Med.* – 2003. – No. 115. – P. 41–46.
23. Use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer / B. Pasternak, H. Svanström, T. Callréus [et al.] // *Circulation.* – 2011. – No. 123. – P. 1729–1736.
24. Weir M. R. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? / M. R. Weir // *Clin. Ther.* – 2007. – No. 29. – P. 1803–1824.
25. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded end point morbidity-mortality study / S. Mochizuki, B. Dahlöf, M. Shimizu [et al.] // *Lancet.* – 2007. – No. 369. – P. 1431–1439.
26. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study / T. Sawada, H. Yamada, B. Dahlöf, H. Matsubara // *Eur. Heart J.* – 2013. – No. 34. – P. 1023–1034.
27. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension / T. Philipp, T. R. Smith, R. Glazer [et al.] // *Clin. Ther.* – 2007. – No. 29. – P. 563–580.
28. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination / P. Trenkwalder, R. Schaezel, E. Borbas [et al.] // *Blood Press. – Suppl.* – 2008. – P. 13–21.

Summary

Final conclusions of the own investigations of combined antihypertensive treatment on clinical state in patients with arterial hypertension without and with diabetes mellitus: use of own materials in education in national and English languages at pre- and postgraduate stages

V. M. Rudichenko, O. M. Barna, Y. V. Korost

National medical university named after O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

General practice – family medicine department. Object of investigation – patients with confirmed diagnosis of arterial hypertension without and with diabetes mellitus of second type, which were under observation at the primary medical care centers.

The aim of the investigation was the study of efficiency of the combined (calcium channel blocker – amlodipin besilat and angiotensin II receptor antagonist – valsartan) antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension combined with diabetes mellitus from the start of the treatment in the practice of primary care physician.

Methods of the investigation included physical examination, general clinical, instrumental and laboratory methods, monitoring of side effects.

As a result it was found, that combined antihypertensive treatment (amlodipin and valsartan) is effective and safe in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus of 2 type, which helps to reach the target level of arterial pressure in 72 % of patients and can be recommended from the beginning of the treatment in the practice of family physician. Maximal effect of the treatment in patients with arterial hypertension of II-III degree and diabetes mellitus of 2 type was observed only at 12th week of treatment. At combined antihypertensive treatment (amlodipin and valsartan) they observed tendency to the reduction of left ventricle hypertrophy. Despite the rate and percentage of the reaching of target arterial pressure were lower in the group of patients, which have diabetes mellitus of 2 type, it is necessary to recommend more active modification of the way of life in the named group of patients. It was found reduction of heart and vascular risks in the group of patients with arterial hypertension II-III degree with diabetes mellitus 2 type. This makes the basis for more active modification of life style and using from the start of the treatment combined antihypertensive therapy immediately. Consider all found results using from the start of the treatment combined antihypertensive therapy immediately by the primary care physician is proved for patients with arterial hypertension combined with diabetes mellitus.

Accumulated materials (including theoretical reviews, demonstrative poster reports etc.) are used at training of interns in speciality «general practice – family medicine», during practical classes for higher courses education in national and English languages

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive therapy, amlodipin, valsartan, primary medical care

Додаток 1. Стенова доповідь.

Випадок хибної артеріо-венозної аневризми: необхідність взаємодії різних видів лікарської допомоги на фоні тяжкої коморбідності (власні клінічні спостереження у викладанні на додипломному та післядипломному етапах)

В.М. РУДІЧЕНКО¹, А.Л. СОКОЛЕНКО¹, Д.В. РЕЙЗИН², В.І. РЕЙЗИН², Я.В. КОРОСТ¹, В.В. ТОРПАН³¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,²Київська міська клінічна лікарня № 8,³Комунальне некомерційне підприємство Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1, Київ/

АКТУАЛЬНІСТЬ

Широкий спектр клінічних уражень є характерним для наркозалежних пацієнтів. Лікарі як спеціалізованої, так і неспеціалізованої – первинної ланки (загальної практики – сімейної медицини) у своїй роботі стикаються з набутими судинними постін'єкційними ураженнями.

Актуальність проблеми обумовлена тим, що від третини до половини наркозалежних як основне місце для введення використовують пахову ділянку в проекції судинного пучка. Це пов'язано зі значними ризиками ураження феморальної вени та артерії з наступним розвитком наростання ураження поверхневих та/або глибоких вен нижньої кінцівки.

МЕТА РОБОТИ

Узагальнення власного досвіду та спостережень авторів за наркозалежними пацієнтами із судинними постін'єкційними ураженнями для оптимізації викладання та демонстрації в процесі практичних занять на додипломному та післядипломному етапах необхідності взаємодії різних ланок лікарської допомоги.

У результаті наших спостережень під час практичних занять ми розглядаємо складний клінічний випадок, коли на фоні вкрай тяжкої анемії та хірургічного втручання сумісна робота різної спеціалізації лікарів сприяла збереженню кінцівки після перев'язки основних стовбурів стегнової артерії та вени за рахунок колатерального кровообігу.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

Пацієнт О., чоловік, 41 рік, 28.01.22 поступив до КМКЛ № 8 без свідомості, зі зниженням тиску до 50/40 мм. рт. ст. При огляді було виявлено у пахвинній ділянці випинання багрового відтінку 10,0x7,0 см, що пульсує (рис. 1).

АНАМНЕЗ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЖИТТЯ

Зі слів сестри, пацієнт більше 20 років є споживачем ін'єкційних наркотиків,

має підтверджений діагноз вірусного гепатиту С. Перебуває на обліку у нарколога і отримує замісну терапію, спостерігається у сімейного лікаря (рис. 2).

Перші ознаки випинання в стегнової ділянці пацієнт приховував, намагався вправити за допомогою підручних засобів.

Під час однієї з таких спроб почалась кровотеча. У критичному стані доставлений до Київської міської клінічної лікарні № 8.

ФІЗИКАЛЬНЕ ОБСТЕЖЕННЯ

Загальний стан хворого тяжкого ступеня, без свідомості. Правильної статури, зниженого харчування. Шкірні покриви та слизові оболонки бліді. Серцеві тони ритмічні. АТ 50/40 мм рт. ст. Пульс 120 уд./хв, слабкого наповнення та напруження. У легенях дихання поверхневе, хрипів немає. ЧД 28 дихальних рухів/хв. Живіт симетричний, при пальпації м'який, аускультативно – перистальтика ослаблена. Діурез та випорожнення без порушень.

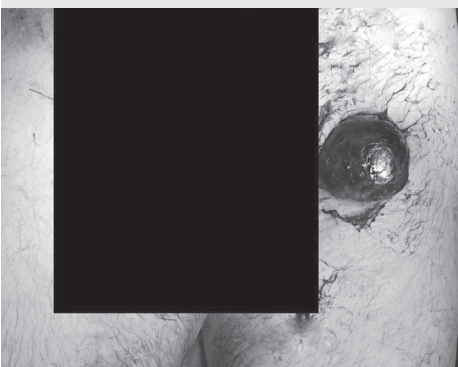


Рис. 1. Вигляд аневризми під час поступлення пацієнта



Рис. 2. Зовнішній вигляд пацієнта



Рис. 3. Множинні трофічні виразки та явища ліподерматосклерозу

Дані лабораторного обстеження пацієнта

Показник загального аналізу крові	Значення				
	28.01	29.01	31.01	11.02	14.02
Нь	27,0 г/л	32,0 г/л	38,0 г/л	64,0 г/л	70,0г/л
Еритроцити	1,5 Т/л	1,4Т/л	1,7 Т/л	2,7 Т/л	2,7 Т/л
Нт	10%	10%	12%	22%	22%
Тромбоцити	260,0x109/л	280,0x109/л	297,0x109/л	228,0x109/л	236,0x109/л
Лейкоцити	17,0x 109/л	7,0x109/л	7,4x109/л	6,3x109/л	4,6x109/л

Status localis: при огляді пахової ділянки зліва наявне випинання 10,0x7,0 см багрового кольору, що пульсує. На лівій та правій кінцівці шкіра стоншена, коричневого кольору. Спостерігались явища множинних поверхневих трофічних виразок 5,0x7,0 см та рубців після загоєння гнійників, явища ліподерматосклерозу на нижніх кінцівках з стегнової ділянки до гомілково-ступневого суглоба. (рис. 3) Пульсація артерій зліва на aa. femoralis, a. poplitea, a. tibialis anterior et posterior різко ослаблена.

БІОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ

Білірубін загальний 8,0 мкмоль/л, прямий 0,0 мкмоль/л, непрямої 8,0 мкмоль/л, АЛТ 28 ОД, АСТ 40 ОД, білок 61,0 г/л, сечовина 3,3 ммоль/л, креатинін 0,081 ммоль/л, К+ 3,7 ммоль/л, Na+ 135,0 ммоль/л, Cl- 102,0 ммоль/л, глюкоза крові 8,4 ммоль/л.

КОАГУЛОГРАМА

Протромбінова активність 80 %, тромбіновий час 17 с, МНВ 1,26, АЧТЧ 23 с.

ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ СЕЧІ

Колір сечі рожевий, непрозорий, відносна густина 1010, рН 5,5, білок 0.01 г/л, глюкози та білірубину не виявлено, кетонів тіла +/-, еритроцити 40–50 в полі зору, лейкоцити 5–10 в полі зору, поодинокі гіалінові циліндри, епітелій поодинокий в полі зору, бактерії не виявлені, наявний волокнистий поодинокий слиз.



Рис.4. Видля після висічення аневіризми

ДІАГНОЗ: Постін'єкційна хибна артеріо-венозна аневіризма лівої пахової ділянки з розривом. Профузна кровотеча.

Гостра анемія вкрай тяжкого ступеня.

Геморагічний шок III ступеня (28.01.22).

Ін'єкційна наркоманія опіоїдними сурогатами.

28 січня ургентно за життєвими показаннями пацієнту виконано оперативне втручання: висічення хибної артеріо-венозної аневіризми з перев'язкою основних стовбурів стегнової артерії та стегнової вени. Зупинка кровотечі.

Проведене медикаментозне лікування: цефтріаксон 1000 мг 2 р/добу в/в, омепразол 40 мг 1 р/добу в/в, препарат вітамінів групи В 1 р /добу в/в, декскетопрофен 50 мг 3 р/добу в/в, залізо (III) оксид з декстраном 2 мл в/м, розчин Рінгера 400 мл в/в 1 р /добу, замісне переливання однокрупної еритроцитарної маси та плазми крові, хірургічна обробка ран та перев'язки.

Післяопераційний період проходив без ускладнень. Позитивна динаміка стану (рис. 4). Виписаний зі стаціонару 18.02 в задовільному стані під нагляд сімейного лікаря. Рекомендовані прийом препаратів заліза, знеболення – ketoprofeni 1 р/добу 5 днів, перев'язки, препарати, які покращують периферичний кровообіг – пентоксифілін 100 мг 4 р/добу, препарати групи діосміну, обробка виразок та хірургічна обробка післяопераційної рани.

ВИСНОВКИ

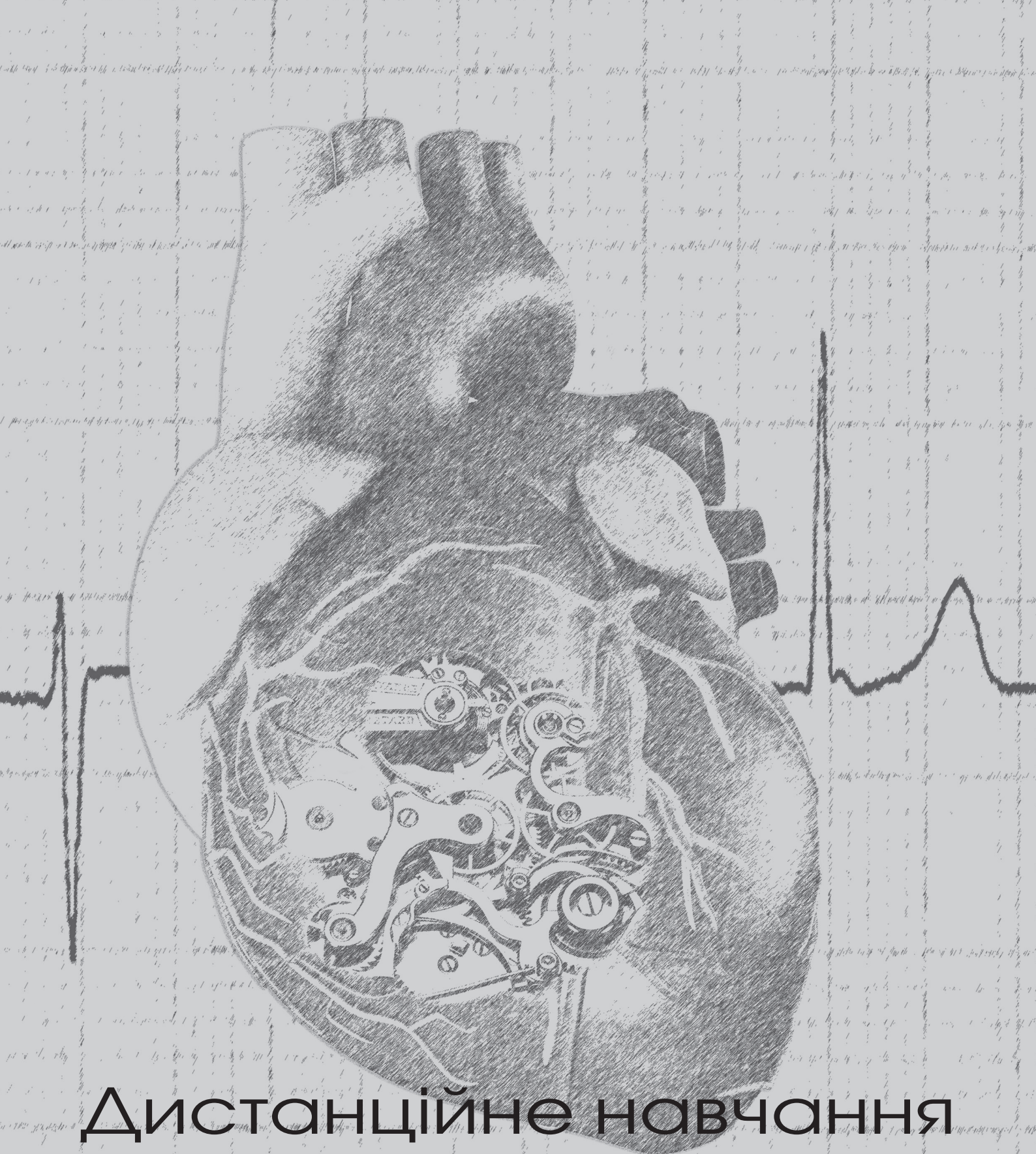
Вважаємо виправданим застосування даного опису васкулярного розладу під час практичних занять на додипломному та післядипломному етапах.

Випадок є рідкісним, коли після перев'язки основних стовбурів стегнової артерії та стегнової вени за рахунок колатерального кровообігу в хворого вдалося зберегти нижню кінцівку, тим більше на фоні вкрай тяжкої анемії.

У веденні пацієнта брав участь лікар загальної практики – сімейної медицини через необхідність контролю стану, корекції медикаментозних призначень та продовження програми ведення хворого з урахуванням правильної організації замісної терапії, про що хворому неодноразово роз'яснювалося.

Джерела інформації

1. Senbanjo R., Hunt N., Strang J. Cessation of groin injecting behaviour among patients on oral opioid substitution treatment // Add. – 2011. - Vol.106. – P.376-382.
2. Senbanjo R., Tipping T., Hunt N., Strang J. Injecting drug use via femoral vein puncture: preliminary findings of a point-of-care ultrasound service for opioid-dependent groin injectors in treatment // Harm Red. J. – 2012. – Vol.9. – P.6-14.



ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

фах – кардіологія

ВИПУСК 1/2024

УДК 616.12-008

А. В. ЖАДАН

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Огляд фокусного оновлення (2023 р.) рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування серцевої недостатності 2021 року

Резюме

У серпні 2021 року Європейське товариство кардіологів оприлюднило рекомендації щодо діагностики та лікування серцевої недостатності. В цих рекомендаціях основна увага приділялась лікуванню хворих із низькою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $\leq 40\%$, тоді як рівень доказовості для хворих з ФВЛШ від 41% до 49% та був доволі слабким – IIbC. Дослідження, проведені на той момент, не були спеціально зосереджені на хворих із помірно зниженою ФВ (СНпзФВ). Протягом наступних двох років було отримано нові дані щодо лікування хворих із помірно зниженою та збереженою ФВЛШ, хворих із супутньою хронічною хворобою нирок (ХХН), цукровим діабетом 2-го типу та дефіцитом заліза. Тому в 2023 році було опубліковано фокусне оновлення рекомендацій з лікування СН, основні положення якого наведено в цьому огляді.

Ключові слова: серцева недостатність, рекомендації, фокусне оновлення, НЗКТГ2

Основні положення рекомендацій 2021 року

Класифікація.

Пацієнтів з СН можна поділити на 3 групи: з низькою, з помірно зниженою та зі збереженою ФВ (табл. 1).

Лікування. Підходи до лікування хворих із СН відрізняються відповідно до функціонального стану лівого шлуночка. Рекомендації щодо лікування хворих із зниженою ФВ залишаються незмінними з 2021 року (схема 1, табл. 2, 3).

Таблиця 1. Визначення серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду, помірно зниженою фракцією викиду і збереженою фракцією викиду

	Тип СН	СНзФВ	СНпзФВ	СНзбФВ
Критерії	1	Симптоми \pm ознаки *	Симптоми \pm ознаки *	Симптоми \pm ознаки *
	2	ФВЛШ $\leq 40\%$	ФВЛШ $41-49\%^{**}$	ФВЛШ $\geq 50\%$
	3	–	–	Об'єктивні докази структурних і/або функціональних аномалій серця, відповідних наявності діастолічної дисфункції ЛШ / підвищеного тиску наповнення ЛШ, включаючи підвищений вміст натрійуретичних пептидів ^{***}

СН – серцева недостатність; СНпзФВ – серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду; СНзбФВ – серцева недостатність із збереженою фракцією викиду; СНзФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ЛШ – лівий шлуночок; ФВЛШ = фракція викиду лівого шлуночка.

* Ознаки можуть бути відсутніми на ранніх стадіях СН (особливо при СНзбФВ) і у пацієнтів, які пройшли оптимальне лікування. ** Для діагностики СНпзФВ наявність інших ознак структурного захворювання серця (наприклад, збільшення розміру лівого передсердя, гіпертрофія ЛШ або ехокардіографічні вимірювання порушення наповнення ЛШ) роблять діагноз більш імовірним. *** Для діагностики СНзбФВ: чим більше супутньої патології, тим вища ймовірність СНзбФВ.

Таблиця 2. Рекомендації з лікування СНзФВ

Рекомендації	Клас та рівень доказів
ІАПФ, бета-блокатори, АМР, дапагліфлозин або емплагліфлозин, сакубітрин/валсартан рекомендовано пацієнтам із СНзФВ для зниження ризику госпіталізації та смерті від СН	IA
Сакубітрин/валсартан рекомендований як заміна ІАПФ у пацієнтів із СНзФВ для зниження ризику госпіталізації та смерті від СН	IB
Діуретики рекомендовано пацієнтам із СНзФВ з ознаками та/або симптомами затримки рідини для полегшення симптомів СН, покращення фізичної працездатності і зменшення ризику госпіталізації з приводу СН	IC
БРА рекомендовано для зниження ризику госпіталізації з приводу СН і серцево-судинної смерті у пацієнтів із симптомами та при непереносимості ІАПФ або АРНІ (пацієнти також повинні отримувати бета-блокатор і АМР)	IB

Про що слід пам'ятати

1. Сакубітрин/валсартан

- початкова доза 49/51 мг 2 рази на день (у разі порушень функції нирок 24/26 мг 2 рази на день); цільова доза 97/103 мг 2 рази на день;
- комбінація з інгібіторами АПФ протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Перед призначенням обов'язково слід відмінити прийом ІАПФ на ≥ 36 год.

2. Інгібітори НЗКТГ-2 (дапагліфлозин або емплагліфлозин)

- побічна дія – інфекції статевих органів (особливо у пацієнтів з цукровим діабетом);
- поява цукру в сечі обумовлена механізмом дії препарату.

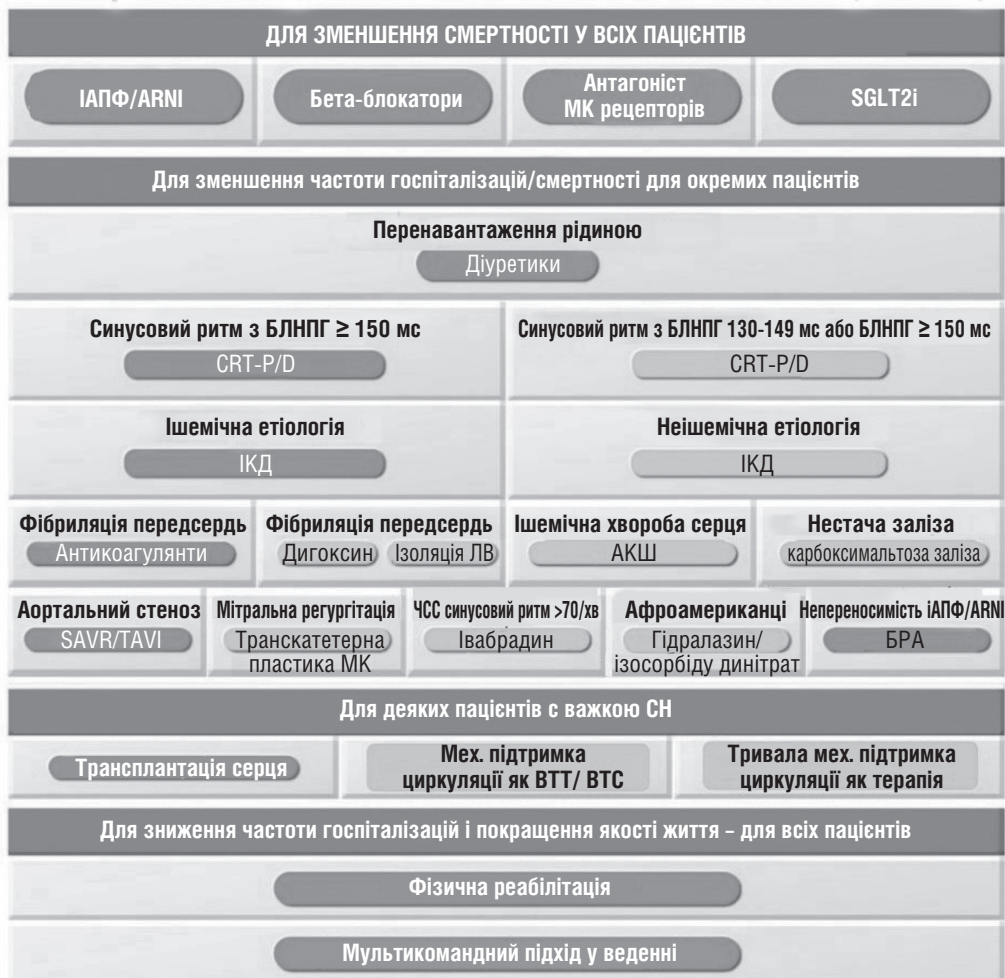


Схема 1. Лікування пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ (СНзФВ)

3. Інгібітори АПФ

- побічні ефекти (кашель);
- додавання БРА (або інгібітора реніну) до комбінації ІАПФ та МРА не рекомендується через підвищення ризику порушення функції нирок і гіперкаліємії;
- призначення комбінації ІАПФ/сартан обмежується хворими з маніфестною СН зі зниженою ФВ, які отримують БАБ, але не переносять антагоністи мінералокортикоїдів. Такі пацієнти мають перебувати під пильним спостереженням.

4. Бета-блокатори

- прийом бета-блокаторів слід починати у клінічно стабільних еуволемічних пацієнтів з низької дози з поступовим титруванням до максимально переносимої дози;
- у пацієнтів з гострою СН бета-блокатори слід призначати після стабілізації стану. Препарати не слід застосовувати за наявності ознак затримки рідини, а також у випадках, коли пацієнт потребує внутрішньовенного введення ліків у зв'язку з СН;
- терапія небівололом не супроводжувалась зниженням ризику ССЗ або загальної смертності пацієнтів з СН. Небіволол відсутній в рекомендаціях АНА/ACC

(American Heart Association/ American College of Cardiology) 2022 року.

5. Антагоністи альдостерону

- активний моніторинг рівня калію та функції нирок;
- не слід призначати при початковому рівні калію $>5,0$ ммоль/л;
- якщо рівень калію підвищується понад $5,5$ ммоль/л, дозу препарату зменшують, якщо більше 6 ммоль/л – антагоністи альдостерону скасовують. Такий підхід і при порушенні функції нирок: рівень креатиніну понад 220 ммоль/л – зменшити, понад 310 ммоль/л – скасувати.
- препарати калію не рекомендовані.

6. Діуретики

- діуретична терапія у пацієнтів з ХСН здійснюється лише в щоденному режимі;
- метою застосування діуретиків є досягнення та підтримання еуволемії за допомогою найнижчих доступних доз;
- детально алгоритм призначення діуретиків при серцевій декомпенсації розглядається в

настанові європейського товариства кардіологів: Mullens W et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019 Feb;21(2):137-155. doi: 10.1002/ejhf.1369. Epub 2019 Jan 1. PMID: 30600580.

7. Метаболічна терапія

- станом на 2024 рік не існує досліджень, які б продемонстрували позитивні ефекти метаболічної терапії при СН. Тому такі препарати як L-аргінін, L-карнітин, мельдоній, коензим та інші не використовуються в лікуванні СН і не згадуються в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, Американської асоціації кардіологів та кардіологічних товариств інших країн. Використання цієї групи препаратів (особливо внутрішньовенні інфузії рідини) може бути причиною декомпенсації та призвести до погіршення стану хворого та його прогнозу.
- 8. Недигідропіридинові БКК (дилтіазем і верапаміл) та препарати центральної дії (моксонідин) протипоказані, оскільки асоційовані з гіршим прогнозом.
- 9. Тіазолідиндіони (глітазони) протипоказані пацієнтам із СН, оскільки вони збільшують ризик погіршення СН та госпіталізацій.
- 10. Інгібітор ДПП-4 саксагілітин не рекомендований пацієнтам із СН.

Таблиця 3. Рекомендоване дозування препаратів при СНзНФВ

Лікарський засіб	Доза	
	початкова	цільова
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ)		
Еналаприл	2,5 мг 2 × на день	10–20 мг 2 × на день
Каптоприл	6,25 мг 3 × на день	50 мг 3 × на день
Лізиноприл	2,5–5,0 мг 1 × на день	20–35 мг 1 × на день
Раміприл	2,5 мг 2 × на день	5 мг 2 × на день
Трандолаприл	0,5 мг 1 × на день	4 мг 1 × на день
АРНІ		
Сакубітрин/валсартан	49/51 мг 2 × на день	97/103 мг 2 × на день
β-блокатори		
Бісопролол	1,25 мг 1 × на день	10 мг 1 × на день
Карведилол	3,125 мг 2 × на день	25 мг 2 × на день
Метопрололу сукцинат CR/XL	12,5–25 мг 2 × на день	200 мг 2 × на день
Небіволोल ^{б,в}	1,25 мг 1 × на день	10 мг 1 × на день
АМР		
Еплеренон	25 мг 1 × на день	50 мг 1 × на день
Спіронолактон	25 мг 1 × на день	50 мг 1 × на день
НЗКТГ-2 інгібітори		
Дапагліфлозин	10 мг 1 × на день	10 мг 1 × на день
Емпагліфлозин	10 мг 1 × на день	10 мг 1 × на день
Інші препарати		
Кандесартан	4 мг 1 × на день	32 мг 1 × на день
Валсартан	40 мг 2 × на день	160 мг 2 × на день
Лосартана	50 мг 1 × на день	150 мг 1 × на день
Івабрадин	5 мг 2 × на день	7,5 мг 2 × на день
Веріцигуат	2,5 мг 1 × на день	10 мг 1 × на день
Дигоксин	62,5 мкг 1 × на день	250 мкг 1 × на день
Ізосорбиду-динітрат	37,5 3 × на день / 20 мг 3 × на день	75,3 × на день / 40 мг 3 × на день

11. Лікування антиаритмічними засобами флекаїнідом, енкаїнідом, дизопірамідом, дронедавроном і D-соталолом не рекомендується з міркувань безпеки.

Фокусні оновлення 2023 року

1. Хронічна серцева недостатність

З моменту публікації рекомендацій 2021 року було проведено два дослідження з інгібіторами НЗКТГ2 емпагліфлозином і дапагліфлозином у пацієнтів із СН і ФВ ЛШ >40 %, на яких ґрунтуються оновлення рекомендацій щодо СНпзФВ і СНзбФВ.

У дослідженні EMPEROR-Preserved взяли участь 5988 пацієнтів із серцевою недостатністю (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація (NYHA) клас II–IV), у яких ФВ ЛШ становила >40 % і які мали підвищені концентрації NT-проBNP (>300 пг/мл для пацієнтів із синусовим ритмом або >900 пг/мл для пацієнтів із фібриляцією передсердь). Вони були рандомізовані на емпагліфлозин (10 мг один раз на день) або плацебо. Первинним наслідком була ком-

Таблиця 4. Дозування діуретиків, які використовуються для лікування пацієнтів з СН

Діуретик	Стартова доза, мг		Добова доза, мг	
Петльові діуретики				
Фуросемід	20–40		40–240	
Буметанід	0,5–1,0		1–5	
Торасемід	5–10		10–20	
Тіазидні діуретики				
Бендрофлуметазид	2,5		2,5–10	
Гідрохлортіазид	25		12,5–100	
Метолазон	2,5		2,5–10	
Індапамід	2,5		2,5–5	
Калійзберігаючі діуретики				
	+іАПФ/ БРА	–іАПФ/ БРА	+іАПФ/ БРА	–іАПФ/ БРА
Спіронолактон/ еплеренон	12,5–25	50	50	100–200
Амілорид	2,5		5–10	10–20
Тріматерен	25	50	100	200

бінація серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН. При середньому періоді спостереження 26,2 місяця емпагліфлозин знижив первинну кінцеву точку (коефіцієнт ризику (HR) 0,79, 95 % довірчий інтервал (CI) 0,69–0,90; P <0,001). Ефект головним чином був зумовлений зменшенням кількості госпіталізацій із серцево-судинною недостатністю при застосуванні емпагліфлозину. Зниження серцево-судинної смертності не спостерігалось. Ефект спостерігався як у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього. Більшість пацієнтів приймали іАПФ/БРА/АРНІ (80 %) та бета-блокатор (86 %), а 37 % приймали МРА. Через рік у дослідженні DELIVER було повідомлено про вплив дапагліфлозину (10 мг один раз на день), порівняно з плацебо, в 6263 пацієнтів із серцевою недостатністю (клас II–IV за NYHA). Пацієнти повинні були мати ФВЛШ >40 % на час початку дослідження, але також були включені хворі, які раніше мали ФВЛШ ≤40 % з наступним покращенням до >40 %. Підвищені концентрації натрійуретичних пептидів також були обов'язковим критерієм включення (≥300 пг/мл при синусовому ритмі або ≥600 пг/мл при фібриляції передсердь). Терапія дапагліфлозином приводила до зниження первинної кінцевої точки: серцево-судинна смерть або погіршення СН (госпіталізація або невідкладний візит з приводу СН) (HR 0,82, 95 % ДІ 0,73–0,92; P <0,001).

Основний ефект був зумовлений зменшенням випадків погіршення серцевої недостатності, зниження серцево-судинної смертності також не спостерігалось. Фонове використання супутньої терапії СН було високим: 77 % приймали петльовий діуретик, 77 % отримували ІАПФ/БРА/АРНІ, 83 % приймали бета-блокатор і 43 % отримували МРА.6 Подальший мета-аналіз сукупних даних двох досліджень підтвердив 20 % зниження загальної кінцевої точки серцево-судинної смерті або першої госпіталізації з приводу СН (HR 0,80, 95 % ДІ 0,73–0,87; P <0,001). Серцево-судинна смертність суттєво не зменшилася (HR 0,88, 95 % ДІ 0,77–1,00; P = 0,052). Госпіталізація з приводу СН зменшилася на

26 % (HR 0,74, 95 % ДІ 0,67–0,83; $P < 0,001$). Інший мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів, який включав дані досліджень DAPA-HF і DELIVER, підтвердив, що ефективність дапагліфлозину не залежить від фракції викиду, та показав, що дапагліфлозин знижував ризик смерті від серцево-судинних захворювань (HR 0,86, 95 % ДІ 0,76–0,97; $P = 0,01$).

2. Гостра серцева недостатність

Діуретики

У дослідження ADVOR було включено 519 пацієнтів із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю. Внутрішньовенне введення ацетазоламід (500 мг один раз на день) не показало кращих результатів, порівняно з плацебо, на фоні стандартної терапії петльовими діуретиками.

Дослідження CLOROTIC охопило 230 пацієнтів із гострою серцевою недостатністю. Порівнювалась терапія гідрохлортиазидом (25–100 мг на добу, залежно від оціненої швидкості клубочкової фільтрації (eGFR)) або плацебо на додаток до внутрішньовенного введення фуросеміду. Пацієнти, які отримували гідрохлортиазид, мали більше зниження маси тіла через 72 години, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Зміни у задишці, за повідомленнями пацієнтів, були подібними між двома групами. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові спостерігалось частіше у пацієнтів, які отримували гідрохлортиазид (46,5 %), ніж у тих, хто отримував плацебо (17,2 %) ($P < 0,001$). Частота повторних госпіталізацій із серцевою недостатністю та смерті з усіх причин були подібними між групами, як і тривалість перебування. Відсутність впливу на клінічні результати виключає будь-які рекомендації в поточному оновленні настанови.

Інгібітори НЗКТГ 2

У дослідженні EMPULSE було оцінено ефективність раннього початку лікування емпагліфлозином у пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої серцевої недостатності. Події СН визначалися як госпіталізація з приводу СН, термінові візити з приводу СН та позапланові амбулаторні візити з приводу СН. Первинна кінцева точка була досягнута у більшій кількості пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, порівняно з плацебо. Ефективність не залежала від ФВ ЛШ і наявності діабету. З погляду безпеки, частота побічних ефектів між двома групами лікування була подібною.

Ці результати узгоджуються з результатами, отриманими для інгібіторів НЗКТГ 2 у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, незалежно від ФВ ЛШ, а також у тих, хто нещодавно був госпіталізований з приводу серцевої недостатності після клінічної стабільності. Однак пацієнтам із цукровим діабетом 2 групи ризику потрібна обережність з приводу розвитку діабетичного кетоацидозу, особливо тим, хто отримує інсулін, коли споживання вуглеводів зменшено або змінена доза інсуліну. Інгібітори НЗКТГ 2 не показані пацієнтам з діабетом 1-го типу.

3. Стратегія ведення хворих

Оцінка хворого при госпіталізації

Дослідження SOACH було перехресним ступінчастим кластерним рандомізованим дослідженням, яке включало 5452 пацієнти (2972 під час контрольної фази та 2480 під час фази втручання). На момент госпіталізації за допомогою градації

(‘EHMRG30-ST’ (Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade 30 Day Mortality-ST Depression)) було проведено стратифікацію ризику хворих: низький, проміжний або високий ризик смерті протягом 7 днів або протягом 30 днів.

Протокол дослідження рекомендував, щоб пацієнтів з низьким ризиком виписували раніше (через ≤ 3 дні) з наданням стандартизованої амбулаторної допомоги до 30-денного спостереження, тоді як пацієнтів з проміжним і високим ризиком рекомендували госпіталізувати до лікарні. Хоча раннє виписування відбувалося з однаковою частотою в групі втручання та контрольній групі (57 % проти 58 %), дослідження виявилось успішним, продемонструвавши 12 % зниження первинного результату смерті від усіх причин або серцево-судинної госпіталізації в групі втручання, порівняно з контрольною групою (HR 0,88, 95 % ДІ 0,78–0,99), що відповідає сприятливому ефекту лікування після виписки.

Фази перед випискою та рання фаза після виписки

Важливість оцінки перед випискою та ранньої оцінки після виписки пацієнтів, які були госпіталізовані з епізодом гострої серцевої недостатності, вже наголошувалося в оригінальних рекомендаціях ESC щодо серцевої недостатності 2021 року.¹

Дослідження STRONG-HF нещодавно показало безпеку та ефективність підходу, заснованого на початку та титруванні пероральної медикаментозної терапії СН протягом 2 днів до передбачуваної виписки з лікарні та під час наступних візитів, що відбуваються відразу після виписки.

У цьому дослідженні 1078 пацієнтів були госпіталізовані з приводу гострої серцевої недостатності, і були випадковим чином поділені перед випискою на звичайний догляд або догляд високої інтенсивності. Пацієнти в групі високоінтенсивного лікування отримували ранню та швидку інтенсифікацію перорального лікування СН за допомогою іАПФ (або БРА) або АРНІ, бета-блокаторів і МРА. Метою першого візиту для титрування, який відбувся протягом 48 годин до виписки із стаціонару, було досягти щонайменше половини цільових доз рекомендованих ліків. Протягом 2 тижнів після виписки було зроблено спробу титрування до повної цільової дози пероральної терапії з відповідним моніторингом безпеки. Через 1, 2, 3 і 6 тижнів після рандомізування проводили контрольні візити, включаючи фізичне обстеження та лабораторну оцінку, в тому числі вимірювання NT-proBNP, для оцінки безпеки та переносимості медикаментозної терапії. Пацієнти, призначені для лікування високої інтенсивності, з більшою ймовірністю отримували повні дози пероральної терапії, ніж пацієнти в групі звичайного лікування (інгібітори ренін-ангіотензинової системи 55 % проти 2 %, бета-блокатори 49 % проти 4 % і МРА 84 % проти 46 %).

Дослідження було зупинено достроково через кращі результати в групі високої інтенсивності. Первинний результат повторної госпіталізації з СН або смерті з усіх причин через 180 днів спостерігався у 15,2 % пацієнтів у групі високоінтенсивного лікування та у 23,3 % пацієнтів у групі звичайного лікування ($P = 0,0021$). Кількість повторних госпіталізацій з приводу СН була меншою ($P = 0,0011$), тоді як смертність від усіх причин на 180-й день не відрізнялась між групами ($P = 0,42$).

Грунтуючись на результатах дослідження STRONG-HF, рекомендується високоінтенсивний догляд та швидке збільшення дози пероральної терапії СН та ретельне спостереження протягом перших 6 тижнів після виписки з приводу гострої СН для зменшення ризику повторної госпіталізації з приводу СН або смерті від усіх причин. Під час контрольних візитів особливу увагу слід приділяти симптомам і ознакам декомпенсації, артеріальному тиску, частоті серцевих скорочень, значенням NT-proBNP, концентрації калію та eGFR.

3. Хронічна хвороба нирок і цукровий діабет 2-го типу

В оновленні 2023 року надано нові рекомендації щодо профілактики СН у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХНН) і ЦД 2-го типу. Попередні дослідження показали вплив БРА на запобігання явищам СН у пацієнтів із діабетичною нефропатією. «Стандарти медичної допомоги хворим на цукровий діабет» Американської діабетичної асоціації 2022 року, і рекомендації KDIGO вказують на використання ІАПФ або БРА у пацієнтів із ХНН, діабетом, гіпертензією чи альбумінурією.

НЗКТГ 2

Нещодавно опубліковані два рандомізовані контрольовані дослідження, які були достроково припинені в зв'язку з ефективністю досліджуваного препарату. DAPA-CKD було багатоцентровим подвійним сліпим плацебо-контрольованим рандомізованим дослідженням, у якому брали участь як пацієнти з діабетом, так і пацієнти без діабету зі співвідношенням альбумін/креатинін в сечі ≥ 200 мг/г і eGFR 25–75 мл/хв/1,73 м², які були випадковим чином поділені 1:1 на дапагліфлозин 10 мг один раз на день або плацебо. 468 із 4304 пацієнтів (11 %) мали СН в анамнезі. Під час медіани спостереження протягом 2,4 років у групі дапагліфлозину спостерігалось зниження первинної кінцевої точки (сукупне стійке зниження eGFR на ≥ 50 %, термінальна стадія захворювання нирок або смерть, пов'язана з нирками або серцево-судинними захворюваннями) на 39 %.

Крім того, ризик повторної госпіталізації через СН або серцево-судинної смерті був знижений при застосуванні дапагліфлозину, порівняно з плацебо ($P = 0,009$).

У дослідженні EMPA-KIDNEY було включено більш гетерогенну групу пацієнтів із ХНН, порівняно з DAPA-CKD, включаючи пацієнтів із ШКФ 20–45 мл/хв/1,73 м² навіть за відсутності альбумінурії або з eGFR 45–90 мл/хв/1,73 м² і співвідношенням альбумін/креатинін в сечі ≥ 200 мг/г. Пацієнти були рандомізовані 1:1 для прийому емпагліфлозину 10 мг один раз на день або плацебо.

658 із 6609 пацієнтів (10 %) мали СН в анамнезі. Під час медіани спостереження протягом 2,0 років виявлено зниження основної кінцевої точки прогресування захворювання нирок або смерті від серцево-судинних захворювань. Ризик госпіталізації або смерті від серцево-судинних захворювань суттєво не знижувався ($P = 0,15$).

На основі цих результатів інгібітори НЗКТГ2 рекомендуються пацієнтам із ХНН і цукровим діабетом 2-го типу, а також при eGFR >20 –25 мл/хв/1,73 м², для зниження ризику госпіталізації з приводу СН або серцево-судинної смерті.

Фінеренон

Селективний нестероїдний АМР фінеренон був протестований у двох дослідженнях у пацієнтів із діабетичним захворюванням нирок. Дослідження FIDELIO-DKD включало 5734 пацієнтів із спів-

відношенням альбумін/креатинін в сечі 30–300 мг/г, eGFR 25–60 мл/хв/1,73 м² і діабетичною ретинопатією або співвідношенням альбумін/креатинін в сечі 300–5000 мг/г і eGFR 25–75 мл/хв/1,73 м². Первинна кінцева точка дослідження була знижена фінереноном, порівняно з плацебо, на 18 % ($P = 0,001$) протягом середнього періоду спостереження 2,6 року. Не було отримано доказів зниження частоти госпіталізацій з приводу СН при застосуванні фінеренону порівняно з плацебо, хоча терапія фінереноном асоціювалася з меншою частотою ключової вторинної кінцевої точки, сукупності серцево-судинної смерті, нелетального інфаркту міокарда, нелетального інсульту та госпіталізації з приводу СН ($P = 0,03$). Вплив фінеренону на серцево-судинні та ниркові наслідки, включно з госпіталізацією з приводу СН, не залежав від попереднього анамнезу СН.

Дослідження FIGARO-DKD включало дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХНН, які отримували інгібітор ренін-ангіотензинової системи у максимальній переносимій дозі. Пацієнти повинні були мати рівень калію в сироватці крові $\leq 4,8$ ммоль/л на момент скринінгу. Дослідження включало 7437 пацієнтів, випадково поділених на фінеренон або плацебо. При середньому періоді спостереження 3,4 року частота первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт або госпіталізація з приводу СН) були нижчими в групі лікування, порівняно з плацебо ($P = 0,03$). Як у FIDELIO-DKD, так і в FIGARO-DKD частота гіперкаліємії була вищою в групі фінеренону, порівняно з групою плацебо. Однак частота побічних ефектів була подібною в обох групах. Об'єднаний аналіз на 13 026 пацієнтів із діабетичним захворюванням нирок, за якими спостерігали в середньому протягом 3,0 років у дослідженнях FIDELIO-DKD і FIGARO-DKD, показав зниження серцево-судинної смерті, нелетального інсульту, нелетального інфаркту міокарда та госпіталізації з приводу СН при терапії фінереноном, порівняно з плацебо. Таким чином, фінеренон рекомендований для профілактики госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ХНН та ЦД 2-го типу.

Дефіцит заліза

В аналізі, проведеному Graham та співавт., який включав 10 досліджень із 3373 пацієнтами, при в/в введенні заліза спостерігалось зменшення загальної кількості госпіталізацій з приводу СН та серцево-судинної смерті ($P < 0,01$).

Не було виявлено впливу на кардіоваскулярну смертність або смертність від усіх причин.

У дослідженні PIVOTAL високі дози внутрішньовенного прийому заліза, порівняно з режимом низьких доз, знижували частоту перших і повторних випадків серцевої недостатності у пацієнтів, які перебувають на діалізі з приводу термінальної стадії ХНН.

Додавання препаратів заліза тепер рекомендовано пацієнтам із СНзФВ або СНпзФВ і дефіцитом заліза для покращення симптомів і якості життя, тому їх слід розглядати для зниження ризику госпіталізації з приводу СН.

Дефіцит заліза діагностували при низькій насиченості трансферину (<20 %) або низькій концентрації феритину в сироватці крові (<100 мкг/л).

У таблиці 5 наведено основні позиції фокусного оновлення рекомендацій 2023 року.

Таблиця 5. Основні позиції фокусного оновлення рекомендацій (2023 р.)

Рекомендації	Клас та рівень доказів
Інгібітори НЗКТГ2 (дапагліфозин або емплагліфозин) рекомендовано пацієнтам із СНпзФВ для зниження ризику госпіталізації з приводу СН або серцево-судинної смерті	IA
Інгібітори НЗКТГ2 (дапагліфозин або емплагліфозин) рекомендовано пацієнтам із СНзбФВ для зменшення ризику госпіталізації з приводу СН або серцево-судинної смерті	IA
Пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу та ХХН рекомендуються інгібітори НЗКТГ 2 з метою зменшення ризику госпіталізації з приводу СН або серцево-судинної смерті	IA
Пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу та ХХН рекомендовано фінеренон для зниження ризику госпіталізації з приводу СН	IA
Рекомендується інтенсивна стратегія початку та швидкого підвищення науково обґрунтованого лікування перед випискою та під час частих і ретельних наступних візитів у перші 6 тижнів після госпіталізації з приводу СН, щоб зменшити ризик повторної госпіталізації або смерті від СН	IB
Для полегшення симптомів серцевої недостатності та покращення якості життя симптоматичних пацієнтів із СНзФВ або СНпзФВ та дефіцитом заліза рекомендовано внутрішньовенне введення препаратів заліза	IA
Для зниження ризику госпіталізації з приводу СН слід розглянути внутрішньовенне введення добавок заліза з карбоксимальтозою заліза або дерізомальтозою заліза у симптоматичних пацієнтів із HFrEF і HFmrEF, а також дефіцитом заліза	IIaA

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / Theresa A. McDonagh, Marco Metra [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – No. 44. – P. 3627–3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195
- The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2019. – No. 21(2). – P. 137–155. DOI: 10.1002/ejhf.1369.
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Theresa A. McDonagh, Marco Metra [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – No. 00. – P. 1–128 DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368

Summary

Overview of the focal update (2023) of the recommendations of the European Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of heart failure in 2021

A. V. Zhadan

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

In August 2021, the European Society of Cardiology published guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. In these recommendations, the main focus was on the treatment of patients with a low left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 40\%$, while the level of evidence for patients with LVEF between 41% and 49% was rather weak – IIbC. The studies that were conducted at that time were not specifically focused on patients with moderately reduced LVEF. Over the next two years, new data were obtained on the treatment of patients with moderately reduced and preserved LVEF, patients with concomitant chronic kidney disease (CKD), type 2 diabetes (type 2 diabetes), and iron deficiency. Therefore, in 2023, a focal update of the recommendations for the treatment of HF was published, the main provisions of which are presented in this review.

Key words: heart failure, recommendations, focal update, SGLT 2

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 1/2024

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

- 1. Сакубітрил/валсартан в комбінації з інгібіторами АПФ:**
 - а) протипоказаний;
 - б) показаний;
 - в) відносно протипоказаний.
- 2. Поява цукру в сечі при терапії дапагліфлозином обумовлена:**
 - а) передозуванням;
 - б) механізмом дії препарату;
 - в) декомпенсованим цукровим діабетом.
- 3. Терапія яким бета-блокатором не супроводжувалась зниженням ризику ССЗ або загальної смертності пацієнтів із СН:**
 - а) небівололом;
 - б) карведилолом;
 - в) бісопрололом.
- 4. Антагоністи альдостерону слід відмінити при:**
 - а) рівні калію >5,0 ммоль/л;
 - б) рівні калію >5,5 ммоль/л;
 - в) рівні калію >6,0 ммоль/л.
- 5. Діуретична терапія у пацієнтів з декомпенсованою ХСН здійснюється:**
 - а) лише в щоденному режимі;
 - б) 2 дні на тиждень;
 - в) через день.
- 6. Призначення L-аргініну при СН:**
 - а) покращує прогноз хворого;
 - б) покращує функціональний стан хворого;
 - в) може нашкодити пацієнту.
- 7. Дилтіазем і верапаміл при СН:**
 - а) зменшують ризик інсульту;
 - б) протипоказані;
 - в) можуть бути застосовані при екстрасистолії.
- 8. Інгібітори НЗКГ2:**
 - а) рекомендуються пацієнтам із ХХН і цукровим діабетом 2-го типу;
 - б) можуть нашкодити пацієнтам із ХХН і цукровим діабетом 2-го типу;
 - в) протипоказані пацієнтам із ХХН і цукровим діабетом 2-го типу.
- 9. Фінеренон належить до групи:**
 - а) НЗКГ 2;
 - б) антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів;
 - в) іАПФ.
- 10. Блокатори рецепторів ангіотензину II при СН:**
 - а) використовуються при непереносимості іАПФ та сакубітрилу/валсартану;
 - б) терапія першої лінії;
 - в) корисні при СН із збереженою ФВ.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Трифас®

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка Трифас® 10 містить торасеміду 10 мг, 1 таблетка, Трифас® COR містить торасеміду 5 мг, Трифас® 20 ампули 4 мл розчину для ін'єкцій містить 20 мг торасеміду.

Показання. Есенціальна гіпертензія (Трифас® COR). Лікування і профілактика рецидивів набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю. Набряк легень внаслідок гострої серцевої недостатності (Трифас® 20 ампули).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонілсечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Період годування груддю та інші.

Спосіб застосування та дози. Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається з 1/2 таблетки препарату Трифас® Сог на добу. Добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас® Сог. Набряки та випоти. Лікування розпочинається із застосування добової дози 5 мг торасеміду. Звичайно ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосовують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щоденно. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. Гострий набряк легень. Лікування треба починати з внутрішньовенного введення 4 мл препарату Трифас® 20 ампули. Цю дозу можна повто-

рити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добову максимальну дозу 20 мг препарату Трифас® 20 ампули.

Побічні реакції. Посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при супутній дієті з низьким вмістом калію, блюванні, проносі, та у хворих з хронічною дисфункцією печінки. Можливі порушення водного та електролітного балансу. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування) та інші.

Виробник Трифас® 10, Трифас® COR – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Виробник Трифас® 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістиченд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

За детальною інформацією (показання, протипоказання, особливості застосування) звертайтеся до інструкцій для медичного застосування.^{4,5,6}

^{4,5,6} Інструкції для медичного застосування лікарських засобів: Трифас® 10, затверджені наказом МОЗ №2352 від 28.11.2019 зі змінами від 25.04.2023, наказ № 773, РП № UA/2540/01/01, Трифас® 20 ампули – наказ МОЗ №236 від 04.02.2020 зі змінами від 25.08.2023, наказ № 1517, РП UA/2540/03/02, Трифас® COR наказ МОЗ №270 від 06.02.2020 зі змінами від 07.04.2023, наказ № 657, РП №UA/2540/01/02.