

РОМЕСТІН®

КЛЮЧ ДО ЗДОРОВИХ СУДИН



- ♥ ЗНИЖУЄ ПІДВИЩЕНИЙ РІВЕНЬ ХС-ЛПНЩ, ЗАГАЛЬНОГО ХОЛЕСТЕРИНУ ТА ТРИГЛІЦЕРИДІВ
- ♥ ПІДВИЩУЄ РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ ЛПВЩ
- ♥ ПРИГНІЧУЄ ПЕЧІНКОВИЙ СИНТЕЗ ЛПДНЩ
- ♥ ЗМЕНШУЄ РІВНІ АПОЛІПОПРОТЕЇНУ В¹



РП. UA/14017/01/01, РП. UA/14017/01/02

Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу Роместін®:

Склад: 1 таблетка містить розувастатину кальцію в перерахунку на розувастатин 10 мг або 20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби, Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. **Спосіб застосування та дози.** Від 5 до 40 мг 1 раз на добу щодня, в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії та профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину або до будь-якої із допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжкі порушення функції нирок. **Побічна дія:** запаморочення, запор, нудота тощо.

1. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Роместін®.



Інформація представлена в скороченому вигляді. Повну інформацію про лікарський засіб Роместін® читайте в інструкції до застосування. Інформація про лікарський засіб представлена відповідно зі ст. 26 ЗУ «Про лікарські засоби». Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, для поширення виключно на спеціалізованих конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематіці. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Евітас», 61001, Україна, м. Харків, вул. Іскринська, 37, тел. +38 (057) 766-07-44

- Піраміда доказової медицини
- Стандарти лікування
- Лекції, огляди
- Дистанційне навчання
- Офіційні сторінки, новини, коментарі



№ 2 (288) 2025

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., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Корост Я. В., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., 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: 24.03.2025 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, симпозіумах 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»

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2025

«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 2 (288) 2025

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., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Korost Ya. V., Mankovskyi B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., 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 24.03.2025

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», 2025

© LLC «MEDIX Group», 2025

KYIV, LLC «MEDIX Group», 2025

Зміст

ПІРАМІДА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ
(ESC) 2024 РОКУ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ ТА АОРТИ (ЧАСТИНА 3)6

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ

НАСТАНОВА 00122. ПНЕВМОНІЯ.....12

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

РОЗУВАСТАТИН: ВІД ЛІПІДОЗНИЖУВАЛЬНИХ
ТА ПЛЕЙОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ ДО ВПЛИВУ
НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СМЕРТНІСТЬ
О. М. Барна.....17

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦІЄНТІВ
ІЗ НЕДОСТАТНІСТЮ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ:
ОГЛЯД РЕКОМЕНДАЦІЙ NICE 2024 РОКУ
А. К. Шкварок22

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

СЕРЦЕВІ ПРОЯВИ ХВОРОБИ ФАБРИ
О. О. Бутко30

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ.....38

ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

ПІДСУМКИ РОБОЧОЇ НАРАДИ: ЯК СПРОСТИТИ
ДОСТУП ПАЦІЄНТАМ ДО ПРИЗНАЧЕНИХ
НАРКОТИЧНИХ ЛІКІВ?40

ФАРМАЦЕВТИ МАЮТЬ ЗАХИЩАТИ СВОЇ ПРАВА
І ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ40

ВВЕДЕННЯ В ДІЮ НОВОГО ЗАКОНУ УКРАЇНИ
«ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ» ОЧІКУЄТЬСЯ
НА ПОЧАТКУ 2027 РОКУ42

ДЕРЖЛІКСЛУЖБА ПРОПОНУЄ ПРИВЕСТИ
КВАЛІФІКАЦІЙНІ ВИМОГИ ФАРМАЦЕВТІВ
У ВІДПОВІДНІСТЬ ІЗ ЗАКОНОДАВСТВОМ42

ОПРИЛЮДНЕНО ТЕКСТ ЗАКОНУ
ЩОДО ВРЕГУЛЮВАННЯ ОКРЕМИХ ПИТАНЬ
ІЗ РЕАЛІЗАЦІЄЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ43

Contents

EVIDENCE BASED MEDICINE PYRAMID

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) 2024
GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PERIPHERAL
ARTERY AND AORTIC DISEASES (PART 3)6

STANDARDS OF CARE

GUIDELINE 00122. PNEUMONIA12

LECTURES, REVIEWS

ROSUVASTATIN: FROM LIPID-LOWERING
AND PLEIOTROPIC EFFECTS TO THE IMPACT
ON CARDIOVASCULAR MORTALITY
O. M. Barna.....17

IDENTIFICATION AND MANAGEMENT
OF PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM DEFICIENCY:
A REVIEW OF THE NICE 2024 RECOMMENDATIONS
A. K. Shkvarok22

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

CARDIAC MANIFESTATIONS OF FABRY DISEASE
O. O. Butko30

TEST TASKS FOR SELF-CONTROL.....38

OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

RESULTS OF THE WORKING MEETING: HOW TO SIMPLIFY
PATIENT ACCESS TO PRESCRIBED
NARCOTIC DRUGS?40

PHARMACISTS MUST PROTECT THEIR RIGHTS
EVEN DURING MARTIAL LAW40

THE NEW LAW OF UKRAINE "ON MEDICINAL PRODUCTS"
IS EXPECTED TO COME INTO FORCE
AT THE BEGINNING OF 202742

THE STATE MEDICAL SERVICE PROPOSES TO BRING
THE QUALIFICATION REQUIREMENTS OF PHARMACISTS
IN LINE WITH THE LEGISLATION42

THE TEXT OF THE LAW ON THE SETTLEMENT
OF CERTAIN ISSUES WITH THE SALE OF MEDICINAL
PRODUCTS HAS BEEN PUBLISHED43



ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

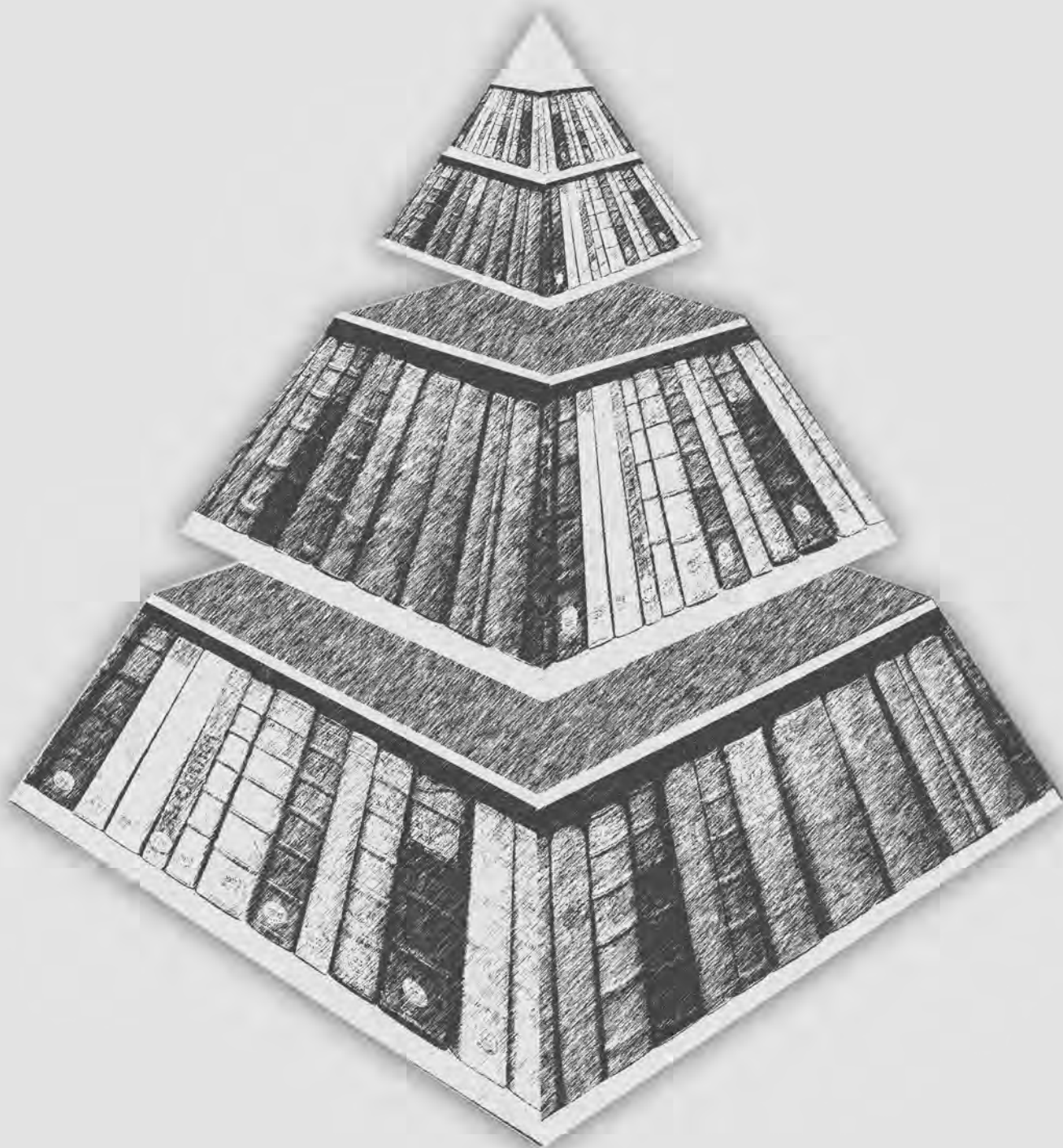
Березень – місяць, коли традиційно відбувається Конгрес «Профілактика. Антиейджинг. Україна», тому в своєму вступному слові хочу акцентувати увагу на тому, що медицина сьогодні – це не лише лікування, а й наука про те, як запобігти хворобам, продовжувати активне довголіття та покращувати якість життя пацієнтів. Сучасний світ диктує нові виклики, і ми, як лікарі, маємо стати провідниками змін, спрямованих на збереження здоров'я суспільства.

Асоціація превентивної та антиейджинг медицини створена саме з цією метою – об'єднати зусилля фахівців різних напрямків задля розвитку превентивної медицини, впровадження доказових підходів до профілактики захворювань і популяризації здорового способу життя.

Ми прагнемо змінити парадигму медичної допомоги, зробивши профілактику основним елементом турботи про пацієнта. Для цього важливо не лише вдосконалювати власні знання, а й поширювати їх серед колег, пацієнтів та суспільства в цілому.

Запрошую вас до активної співпраці, участі в наших наукових та освітніх проектах. Разом ми можемо зробити медицину майбутнього доступнішою, ефективнішою та спрямованою на збереження здоров'я кожної людини!

З найкращими побажаннями, Ольга Барна – засновник Асоціації превентивної та антиейджинг медицини, професор



Піраміда доказової медицини

Рекомендації Європейського Товариства Кардіологів (ESC) 2024 року щодо лікування захворювань периферичних артерій та аорти (частина 3)

Розроблені робочою групою з лікування захворювань периферичних артерій та аорти Європейського товариства кардіологів (ESC).

Схвалено Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (EACTS), Європейською довідковою мережею з рідкісних мультисистемних судинних захворювань (VASCERN) та Європейським товариством судинної медицини (ESVM).

Продовження. Початок у № 9–10 (285–286) 2024, №1, 2025 р.

8.2. Захворювання екстракраніальної сонної та хребетної артерії

8.2.1. Клінічна картина та діагностика

8.2.1.1. Клінічна картина

Атеросклеротичний стеноз сонної артерії (ССА) є однією з основних причин гострого ішемічного інсульту (20 %).

ССА може проявлятися шумами над сонною артерією, а також ТІА або інсультом.

Діагностика

Атеросклеротичні ураження переважно локалізуються в специфічних артеріальних сегментах, включаючи біфуркацію сонної артерії, сифон, М1-сегмент середньої мозкової артерії, брахіоцефалічний стовбур, підключичну артерію, перший і четвертий сегменти хребетної артерії або перший сегмент базиллярної артерії. Каротидні бляшки (КБ), що походять з інтими, надають більше інформації щодо атеросклеротичного процесу, ніж товщина інтими-медії сонної артерії (сІМТ). КБ може бути дифузною або вогнищевою, фокальною (опуклою). Згідно з Мангеймським консенсусом щодо КБ, КБ визначається як вогнищева структура, що проникає в артеріальний просвіт на $\geq 0,5$ мм або ≥ 50 % стінки навколишньої судини. Американське товариство ехокардіографії (ASE) нещодавно запропонувало визначення, яке включає будь-яке вогнищеве потовщення, яке вважається атеросклеротичним за походженням і проникає в просвіт будь-якого сегмента сонної артерії (бляшка протуберантного типу) або, у випадку дифузного атеросклерозу судинної стінки, коли сІМТ становить $\geq 1,5$ мм у будь-якому сегменті сонної артерії. Бляшки можуть прогресувати до ССА, що визначається як ≥ 50 % звуження екстракраніальної внутрішньої сонної артерії, з тяжкістю стенозу, оціненою за допомогою методу Північноамериканського дослідження симптоматичної каротидної ендартеректомії (NASCET) або його неінвазивного еквівалента, оціненого за допомогою дУЗД (рис. 17).

Методи Європейського дослідження каротидної хірургії (ECST) та зональні методи переоцінюють тяжкість ССА і не рекомендуються.

дУЗД сонної артерії – це безпечний, точний і надійний метод, якщо його виконує кваліфікований судинний фахівець. Це метод візуалізації першої лінії для скринінгу, діагностики та спостереження за екстракраніальними сонними артеріями. Ступінь стенозу в основному визначається на основі доплерівського аналізу кровотоку в загальній сонній артерії, ВСА та зовнішній сонній артерії

(ЗСА) (табл. 10). Також необхідно перевірити хребетні та підключичні артерії. У деяких випадках непрямі ознаки тяжкого стенозу необхідно оцінювати за допомогою транскраніального доплера та/або доплера офтальмологічної артерії. Тяжка кальцифікація артерій може знизити точність дУЗД.

Таблиця 10. Критерії пікової систолічної швидкості для класифікації стенозу внутрішньої сонної артерії

Відсоток стенозу	Автори	50–69 % (середній стеноз)	≥ 70 % (виражений стеноз)
Поріг ПСВ	SRUCC	125–230 см/с	>230 см/с
	Gornik та ін.	≥ 180 см/с або ≥ 125 см/с + PSV ICA/CCA ≥ 2	Завищення за критеріями SRUCC, але немає консенсусу

SRUCC – Товариство радіологів в ультразвуковій діагностиці.

Таблиця рекомендацій 23. Рекомендації щодо оцінки стенозу сонної артерії

Рекомендації	Клас	Рівень
Для оцінки стенозу ВСА рекомендовано застосовувати метод NASCET або його неінвазивні еквіваленти	I	B
Для діагностики стенозу ВСА рекомендовано застосовувати дУЗД як метод першої лінії візуалізації	I	C
Для оцінки стенозу ВСА не рекомендовано застосовувати метод ECST	III	C

8.2.2. Безсимптомний стеноз сонної артерії

8.2.2.1. Медикаментозне лікування

Оптимальне медичне лікування ґрунтується на корекції ФССР за допомогою корекції способу життя та фармакологічного лікування з метою зменшення ризику цереброваскулярних та глобальних серцево-судинних подій. Що стосується артеріальної гіпертензії, для пацієнтів з безсимптомним ССА рекомендуються аналогічні цільові значення, що представлені в загальному розділі.

Гіполіпідемічна терапія: Дивіться розділ 7.

Антигіпертензивна терапія: Дивіться розділ 7.

Глюкозознижувальна терапія: Дивіться розділ 7.

Антитромботична терапія

Клінічна користь антитромботичного лікування у пацієнтів з безсимптомним ССА залишається недоведеною. Єдине РКД (Asymptomatic Cervical Bruit Study (ACB)), яке розглядало цю проблему, включало лише 188 пацієнтів на одну групу і не змогло продемонструвати перевагу аспірину порівняно з плацебо у зменшенні частоти ТІА, інсульту, ІМ або смерті. У обсерваційних

дослідженнях SAPT (переважно низькі дози аспірину) були пов'язані зі зниженням ризику MACE, хоча дані щодо помірного стенозу були суперечливими (тобто 50–75 %); DAPT, що поєднує аспірин і клопидогрель, не має переваг перед SAPT.

У дослідженні «Серцево-судинні наслідки для людей, які використовують стратегії антикоагуляції» (COMPASS) повідомлялося про незначне зниження MACE у пацієнтів з реваскуляризацією сонної артерії в анамнезі або безсимптомних пацієнтів з >50 % CCA та ФССР, які отримували подвійну антитромботичну терапію (аспірин 100 мг на добу та ривароксабан 2,5 мг двічі на добу), порівняно з монотерапією аспірином або ривароксабаном у дозі 5 мг двічі на добу. Однак конкретних даних щодо безсимптомного CCA не повідомлялося.

Оскільки ці пацієнти мають вдвічі вищий ризик розвитку ІМ, для зниження ризику інсульту та серцево-судинного ризику слід розглядати призначення низьких доз аспірину протягом усього життя пацієнтам з безсимптомним CCA та підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних подій (тобто пацієнтів з цукровим діабетом) та низьким ризиком кровотеч.

Таблиця рекомендацій 24. Рекомендації щодо антитромботичного лікування у пацієнтів зі стенозом сонної артерії

Рекомендації	Клас	Рівень
Пацієнтам із симптоматичним CCA, які не отримують каротидну ендартеректомію або стентування, на перші 21 день або довше рекомендовано DAPT із низькою дозою аспірину та клопидогрелю (75 мг), а потім – клопидогрель 75 мг або довготривалий аспірин для зниження ризику інсульту	I	A
У пацієнтів з асимптоматичним >50 % CCA слід розглянути довготривалу антитромботичну терапію (зазвичай аспірин у низькій дозі) за умови низького ризику кровотеч	IIa	C

8.2.2.2. Інтервенційне лікування

Відкрита хірургія і медикаментозна терапія

Обґрунтування необхідності каротидної ендартеректомії (КЕА) при безсимптомному CCA впливає з двох досліджень, які були опубліковані деякий час тому. У Дослідженні безсимптомного атеросклерозу сонної артерії (ACAS) та Дослідженні хірургічних втручань на сонній артерії (ACST-1) порівнювали КЕА з медикаментозною терапією у безсимптомних пацієнтів з 60–99 % CCA. У ACAS 5-річна частота іпілатерального інсульту/смерті при КЕА, порівняно з медикаментозною терапією, становила 5,1 % проти 11,0 %. ACST-1 повідомляв про 5-річну частоту будь-якого інсульту 6,4 % проти 11,8 % відповідно. У комбінованому аналізі обох досліджень КЕА показала меншу користь у жінок через 5 років. Однак через 10 років ACST-1 засвідчило, що жінки отримують користь після КЕА (абсолютне зниження ризику 5,8 %) у тій же мірі, що й чоловіки (АЗР 5,5 %).

Медикаментозна лікування просунулося вперед після набору пацієнтів у цих дослідженнях. Зниження щорічної частоти інсультів на 60–70 % також спостерігалось у пацієнтів, які отримували медикаментозне лікування, в обох дослідженнях протягом 1995–2010 років. Це зниження було пов'язане з кращим медикаментозним лікуванням та нижчим рівнем куріння. У дослідженні «Ангіопластика захищеним стентом» проти каротидної ендартеректомії» (SPACE-2) порівнювали застосування тільки ОМТ з ОМТ плюс стентування КЕА/стентування сонної артерії (СтСА) у безсимптомних пацієнтів

із CCA ≥ 70 % відповідно до критеріїв ECST. Через повільний набір дослідження виявилось недостатньо потужним. Частота основної вторинної кінцевої точки в 1-й рік становила 2,5 % після КЕА, 3,0 % після СтСА та 0,9 % після ОМТ. Частота будь-якого інсульту або смерті від будь-якої причини протягом 30 днів або будь-якого іпілатерального ішемічного інсульту протягом 5 років (первинна кінцева точка ефективності) становила 2,5 % при КЕА плюс ОМТ, 4,4 % при СтСА плюс ОМТ та 3,1 % тільки при ОМТ. Очікуються результати Дослідження реваскуляризації сонної артерії проти стентування 2 (CREST-2), щоб уточнити, чи є втручання корисним при лікуванні безсимптомного CCA у порівнянні з сучасною ОМТ.

АЗР при наданні переваги хірургічному втручанню перед ОМТ при лікуванні інсульту становило лише 4,6 % через 10 років у ACST-1, що вказує на те, що 95 % безсимптомних пацієнтів зрештою зазнали непотрібних втручань.

Нещодавній мета-аналіз підтвердив роль сучасної ОМТ у зниженні частоти тяжкого інсульту, комбінованого інсульту та смертності у безсимптомних пацієнтів, припускаючи, що ОМТ має потенціал для зниження потреби в хірургічному втручанні у пацієнтів з безсимптомним стенозом сонних артерій.

Таким чином, при інвазивному лікуванні безсимптомного стенозу сонної артерії загальне зниження ризику є низьким, порівняно з ОМТ. Поточні дані недоступні для оцінки підгруп, які все ще можуть отримати вигоду від втручання. Однак існує необхідність цілеспрямованої реваскуляризації в підгрупі пацієнтів з клінічними та/або візуальними ознаками, які підвищують ризик розвитку інсульту при ОМТ (табл. 11).

Таблиця 11. Ознаки високого ризику, пов'язані з підвищеним ризиком інсульту у пацієнтів з безсимптомним стенозом внутрішньої сонної артерії при оптимальному медикаментозному лікуванні

Клінічні ^a	Контралатеральна ТІА/Інсульт
Церебральна візуалізація	Іпілатеральний мовчазний інфаркт
УЗД/КТ	Прогресування стенозу (>20 %) Спонтанна емболія на транскраніальному доплері (HITS) Зменшений церебральний судинний резерв Великі бляшки Гіперехогенні бляшки Збільшена юкта-люмінальна чорна (гіпоехогенна) зона
МРТ-Ангіографія ^b	Крововилив у бляшку Багате ліпідами некротичне ядро

^a – вік не є предиктором гіршого прогнозу, ^b – більше ніж 40 мм при цифровому аналізі

Важливо, що ACST-1 не виявив доказів того, що вік >75 років на вихідному рівні був пов'язаний з будь-яким зменшенням іпілатерального інсульту через 5–10 років. Ані дослідження ACAS, ані ACST-1 не виявили жодних доказів того, що тяжкість стенозу або контралатеральна оклюзія підвищують ризик пізнього інсульту. У нещодавньому мета-аналізі зростаючий стеноз був пов'язаний з пізнім іпілатеральним інсультом лише за наявності супутніх ознак високого ризику.

Реваскуляризація сонної артерії: операція проти стентування

У нещодавньому оновленні мета-аналізу РКД у безсимптомних пацієнтів, в якому порівнювали КЕА та СтСА, що включав загалом 7092 пацієнтів, СтСА було пов'язане зі значно вищими показниками 30-денного «будь-якого» інсульту та 30-денної смерті/будь-якого інсульту, тоді як КЕА була пов'язана зі значно вищими показниками

ками 30-денного ІМ. Не було виявлено суттєвих відмінностей у показниках 30-денної смерті, 30-денного інвалідизуючого інсульту, 30-денної смерті/інвалідизуючого інсульту або 30-денної смерті/будь-якого інсульту/ІМ, коли СтСА порівнювали з КЕА. У найбільшому РҚД, ACST-2, післяопераційна смертність та великий інсульт були подібними (1,0 %) між групами.

Не було виявлено суттєвої різниці в частоті іпсилатерального інсульту та будь-якого інсульту за 5 та 10 років між КЕА та СтСА. 5-річна частота непроедурного інсульту в ACST-2 становила 2,5 % у кожній групі для інсульту з летальним наслідком/інвалідизацією та 5,3 % з у пацієнтів з СтСА проти 4,5 % з КЕА для будь-якого інсульту.

У «Дослідженні стентування та ангіопластики із захистом у пацієнтів з високим ризиком ендартеректомії» (SAPHIRE) були рандомізовані симптоматичні та безсимптомні пацієнти, визнані такими, що мали «високий ризик хірургічного втручання» або КЕА, або СтСА (з використанням пристроїв для захисту від емболії). Загалом, 71 % пацієнтів були безсимптомними, і у цих пацієнтів 30-денна частота смертності/інсульту після СтСА становила 5,8 % проти 6,1 % після КЕА – обидва показники перевищували рекомендовані 3 %. Якщо ці процедурні рівні ризику відображають сучасну практику, більшості безсимптомних пацієнтів з високим ризиком хірургічного втручання краще лікуватися медикаментозно.

РҚД невеликого розміру вибірки надала докази того, що використання двохшарового сітчастого стента може зменшити частоту перипроцедурного ішемічного ураження, виявленого за допомогою дифузійно-зваженої візуалізації (DWI), в порівнянні зі звичайними стентами. Через 1 рік спостереження використання двохшарового сітчастого стента було пов'язане зі значним зменшенням композитної кінцевої точки MACE та рестенозу або оклюзії в стенті. Клінічна користь цих результатів потребує доведення.

Транскаротидна артеріальна ревазуляризація (ТКАР) була введена в практику нещодавно. Незважаючи на відсутність РҚД, великі аналізи на основі реєстрів повідомляють про 99,7 % технічного успіху та низьку частоту ускладнень протягом 30 днів (<3 % інсульту/смерті та <1 % ІМ за 30 днів).

У широкомасштабному реєстрі частота інсульту або смерті за 1 рік становила 6,4 % для ТКАР, 5,2 % для КЕА та 9,7 % для трансфеморального стентування сонної артерії (TFCAS).

Правильно проведені РҚД, що порівнюють ТКАР з КЕА у безсимптомних пацієнтів, необхідні для встановлення справжнього місця ТКАР у ревазуляризації сонної артерії.

8.2.3. Симптоматичний стеноз сонної артерії

8.2.3.1. Медикаментозне лікування

Гіполіпідемічна терапія. Дивіться розділ 7.

Антигіпертензивна терапія. Дивіться розділ 7.

Глюкозознижувальна терапія. Дивіться розділ 7.

Антиромботична терапія.

Симптоматичний ССА пов'язаний із високим ризиком раннього рецидиву цереброваскулярних ішемічних подій. DAPT з низькими дозами аспірину та клопидогрелю рекомендується всім пацієнтам із симптоматичним ССА протягом принаймні 3 місяців. Ті, хто проходить хірургічну ревазуляризацію, можуть припинити прийом клопидогрелю після операції. Ті, хто проходить ендоваскулярну ревазуляризацію, повинні продовжувати DAPT клопидогрелем та низькими дозами аспірину протягом 4 тижнів після процедури. У пацієнтів з

Таблиця рекомендацій 25. Рекомендації щодо інтервенційного лікування у пацієнтів із безсимптомним стенозом сонної артерії

Рекомендації	Клас	Рівень
Якщо ревазуляризація ВСА є необхідною, очікуваний періопераційний ризик частоти інсульту/смерті повинен бути <3 % а очікувана тривалість життя пацієнта повинна складати >5 років після ретельного вивчення всіх ризиків і користі судинною командою	IIa	B
У пацієнтів «середнього хірургічного ризику» старших за 75 років з ССА 60–99 %, при наявності ознак високого ризику, на додачу до ОМТ, слід розглянути застосування КЕА	IIa	B
У пацієнтів «високого хірургічного ризику» із ССА 60–99 %, при наявності ознак високого ризику, на додачу до ОМТ може бути розглянуте застосування СтСА	IIb	B
У пацієнтів «середнього хірургічного ризику» з ССА 60–99 %, при наявності ознак високого ризику, на додачу до ОМТ може бути розглянуте застосування СтСА, як альтернативи КЕА	IIb	B
У безсимптомних пацієнтів із стенозом ВСА, за відсутності ознак високого ризику та із очікуваною тривалістю життя <5 років рутинна ревазуляризація не рекомендована	III	A

інсульт, пов'язаним з екстракраніальним захворюванням артерій, аспірин був більш ефективним для зменшення частоти рецидивів, ніж антагоністи вітаміну К. Аналіз підгруп з «Дослідження гострого інсульту або транзиторної ішемічної атаки, лікованої аспірином або тикагрелором та результатами пацієнтів» (SOCRATES), показав нижчу частоту MACE у пацієнтів, які отримували тикагрелор порівняно з аспірином; однак цей аналіз виявився недостатньо потужним для того, щоб зробити будь-які висновки щодо корисності тикагрелору.

Комбінація аспірину та клопидогрелю на ранній фазі симптоматичного стенозу сонної артерії зменшує частоту безсимптомної церебральної емболізації та інсульту. Вона також зменшує вірогідність рецидиву інсульту після незначного інсульту/TIA.

Нещодавнє дослідження «Гострий інсульт або транзиторна ішемічна атака, ліковані тикагрелором та ацетилсаліциловою кислотою для профілактики інсульту та смерті» (THALES), показало зниження ризику смерті або інсульту на 17 % при застосуванні тикагрелору та аспірину, порівняно з аспірином окремо, у пацієнтів з незначним інсульту або TIA високого ризику; однак випадки кровотечі частіше виникали в групі тикагрелор+аспірин. Слід зазначити, що дані COMPASS не можуть бути застосовані до симптоматичного стенозу сонної артерії, оскільки ці пацієнти були виключені через ризик внутрішньочерепної кровотечі.

Таблиця рекомендацій 26. Рекомендації щодо оцінки та медикаментозного лікування у пацієнтів із симптоматичним стенозом сонної артерії

Рекомендації	Клас	Рівень
DAPT рекомендована на ранніх стадіях мікроінсультів у пацієнтів зі ССА, при відсутності ревазуляризації, як мінімум на 21 день, зважаючи на ризик кровотечі	I	A
Рекомендовано, щоб оцінку симптомів стенозу ВСА проводила судинна команда, включно з неврологом	I	C
Довготривала терапія SAPT має бути розглянута після проведення ревазуляризації ВСА	IIa	C
DAPT може призначатися на термін до 90 днів у ранніх фазах мікроінсультів у пацієнтів зі стенозом ВСА, враховуючи ризик кровотеч	IIb	B

8.2.3.2. Інтервенційне лікування

Відкрите хірургічне лікування

Оптимальне медикаментозне лікування рекомендовано для всіх симптоматичних пацієнтів з ССА. У нещодавно виявлених симптоматичних пацієнтів зі стенозом <50 % KEA (плюс ОМТ) не запобігала інсульту. Однак хірургічне втручання знижувало ризик інсульту у пацієнтів із помірним (50–69 %) та тяжким (70–99 %) стенозом. Користь від хірургічного втручання зростала зі збільшенням тяжкості стенозу, за винятком уражень «майже оклюзійних» (95–99 % стеноз з дистальним колапсом ВСА або просвіт вузького калібру зі «струмочком»).

Деякі особливості пов'язані з вищим збільшенням частоти інсульту у симптоматичних пацієнтів (50–99 % стеноз), які отримували медикаментозне лікування: вік (>75 років), симптоми протягом 14 днів, чоловіча стать, півкульні (порівняно з ретинальними) симптоми, кортикальний (порівняно з лакунарним) інсульт, збільшення супутніх захворювань, нерегулярний стеноз, тяжкість стенозу, контралатеральна оклюзія, тандемний внутрішньочерепний стеноз та нездатність залучити внутрішньочерепні колатералі.

Широкомасштабні реєстри свідчать про те, що KEA можна безпечно виконувати протягом перших 7 днів після ТІА/мікроінсульту. Однак не всі пацієнти отримують користь від термінової реваскуляризації, і існують суперечки щодо безпеки виконання KEA протягом перших 48 годин після появи симптомів через підвищений ризик геморагічної трансформації. До пацієнтів з підвищеним ризиком належать пацієнти з гострою оклюзією сонної артерії, стійким великим неврологічним дефіцитом, площею середнього інфаркту мозкової артерії, що перевищує одну третину, ознаками вже існуючого паренхіматозного крововиливу та ознаками порушення свідомості.

Вибір проведення реваскуляризації сонної артерії протягом 48 год від появи симптомів все ще залишається дискусійним.

Ендоваскулярна терапія проти відкритої хірургії

Сучасні РКД, які порівнювали KEA зі СтСА у симптоматичних пацієнтів, повідомляли про значно вищий ризик «будь-якого інсульту» протягом 30 днів та «смерті/інсульту» після СтСА. В основному це пов'язано з вищою частотою легких інсультів, які не призводили до інвалідизації та прояви яких зникали протягом 6 місяців.

Однак виникнення періопераційного інсульту пов'язане з утримі гіршим довгостроковим виживанням, подібним до постпроцедурного ІМ (який був частішим після KEA).

У пацієнтів зі СтСА ризик підвищувався у віці >60 років, особливо в осіб віком >80 років, які в чотири рази частіше стикаються з процедурним інсультом/смертю. При порівнянні КАС з KEA віковий ефект став очевидним у пацієнтів у віці 60–65 років, а KEA перевершує СтСА у пацієнтів віком >70 років.

У пацієнтів похилого віку, що отримали СтСА, може виникати більше періопераційних інсультів, переважно незначних іпсилатеральних інсультів, можливо, через більшу частоту захворювання дуги аорти. У цих випадках досвід оператора/установи може відігравати певну роль у визначенні перипроцедурних результатів. СтСА пов'язаний зі значно нижчим ризиком розвитку ІМ, транзиторного пошкодження черепно-мозкових нервів та гематоми.

Після 30-денного періопераційного періоду довгострокові дані свідчать про те, що результати після СтСА є подібними до

результатів при застосуванні KEA. Таким чином, прогнозована величина 30-денного ризику (відповідно до клінічних/анатомічних характеристик та досвіду оператора/центру) значною мірою визначатиме, чи є KEA або СтСА кращими в окремих пацієнтів.

Аналіз post-hoc дослідження виявив посилення переваг KEA при виконанні її протягом 2 тижнів після ішемічної події, зі зменшенням ускладнень порівняно з СтСА, виконаним протягом 1 тижня після інсульту/ТІА. Співпраця дослідників стенозу сонної артерії виявила вищу частоту інсульту/смертності (8,3 % при СтСА проти 1,3 % при KEA) для СтСА у пацієнтів, які отримували лікування протягом 1 тижня після останньої симптоматичної події. Ці результати підтверджують перевагу раннього KEA у симптоматичних пацієнтів. Однак у цих дослідженнях, розпочатих понад 30 років тому, відсутня оцінка поточної ОМТ. Спочатку розроблена як альтернатива для пацієнтів з високим хірургічним ризиком, ефективність каротидних стентів потребує врахування в сучасній практиці (табл. 12).

Таблиця 12. Періопераційні особливості високого ризику при каротидній ендартеректомії

Клінічні
Застійна серцева недостатність (функціональний клас III/IV за шкалою NYHA)
Нестабільна стенокардія (CCS III/IV)
ІХС з ураженням лівої загальної коронарної артерії або > 1 судини з 70 % стенозом
Недавній ІМ (<30 днів)
Планова операція на відкритому серці (<30 днів)
ФВ ЛШ <30 %
Тяжке захворювання легень
Тяжке захворювання нирок
Анатомічні
Ураження, недосяжні хірургічним доступом • На рівні або вище C2 • Підключичні
Іпсилатеральна шийна іррадіація
Хребцева іммобільність шиї
Контралатеральна оклюзія сонної артерії (збільшує ризик інсульту)
Контралатеральний параліч гортані

Підсумовуючи, KEA все ще є вибором лікування для пацієнтів із симптоматичним стенозом сонної артерії. Однак у пацієнтів, які мають право на реваскуляризацію сонної артерії, але мультидисциплінарна команда визнала високий хірургічний ризик, СтСА може мати перевагу над KEA – пацієнт повинен бути підходящим кандидатом на СтСА, а частота ускладнень не повинна перевищувати 6 %.

Наразі результати ТКАР аналізуються лише в реєстрах. У цих дослідженнях кількість внутрішньогоспітальних інсультів/смертей була значно нижчою після ТКАР, порівняно з трансфеморальним СтСА. Подібно до попередніх результатів, установлених для KEA, симптоматичні пацієнти, які проходять ТКАР, демонструють подібні результати, якщо процедуру виконують через >48 годин після неврологічної події. Однак ТКАР ще не оцінювався в РКД і не порівнювався з KEA або ОМТ.

Вертебральні артерії

Докази щодо використання модифікації способу життя та медикаментозної терапії у випадках симптоматичного стенозу хребетної артерії відсутні, але їх використання є обґрунтованим, враховуючи загальний ризик серцево-судинних захворювань у цих пацієнтів.

Докази щодо використання профілактичних стратегій та анти тромботичних засобів відсутні, але їх використання є обґрунтованим за наявності інших ФРССЗ.

Хірургічне втручання з приводу екстракраніального вертебрального стенозу (з транспозицією до ЗСА, транс-підключичною хребетною ендартеректомією, дистальним венозним шунтуванням) може бути виконано з низьким рівнем інсульту/смертності в досвідчених центрах. Однак, з огляду на обмежений досвід у складних реконструкціях хребетних артерій, відкрита хірургія в основному була замінена ендovasкулярними втручаннями.

У комбінованому аналізі Дослідження стентування і ішемії хребетної артерії (VIST), Дослідження стентування хребетної артерії (VAST) та Дослідження стентування та агресивного медичного лікування для запобігання повторному інсульту при внутрішньочерепному стенозі (SAMMPRIS) не було продемонстровано чіткої користі від стентування екстракраніальної хребетної артерії.

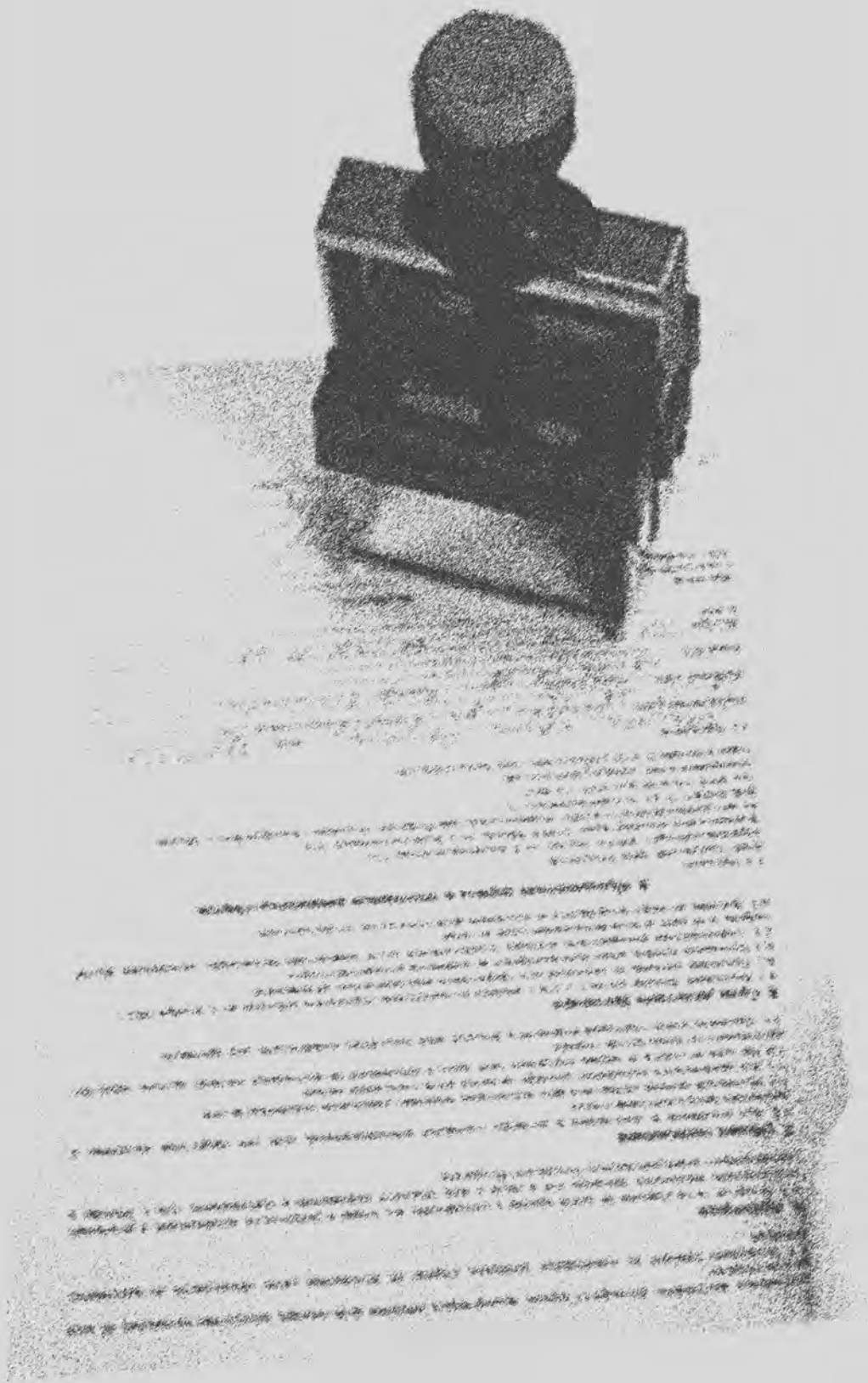
Рандомізовані контрольовані дослідження не оцінювали хірургічні методи, такі як ендартеректомія або транспозиція хребетної артерії. Незважаючи на те, що існують серії випадків, їм часто не

Таблиця рекомендацій 27. Рекомендації щодо втручань у пацієнтів із симптоматичним стенозом сонної артерії

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендовано проводити КЕА при симптоматичному стенозі ЗСА 70–99 %, за умови, що 30-денний ризик процедурної смерті/інсульту складає <6 %	I	A
При наявності показань рекомендовано проводити КЕА протягом 14 днів у пацієнтів із симптомами стенозу ВСА	I	B
ОМТ рекомендована всім пацієнтам із симптомами стенозу ВСА	I	A
КЕА симптоматичного стенозу ВСА 50–69 % має бути розглянута за умови, що 30-денний ризик процедурної смерті/інсульту складає <6 %	IIa	B
Симптоматичним пацієнтам зі стенозом ВСА 70–99 % з високим ризиком при КЕА, необхідно розглянути можливість проведення СтСА за умови, що 30-денний ризик процедурної смерті/інсульту складає <6 %	IIa	B
Симптоматичним пацієнтам зі стенозом ВСА 70–99 % у віці <70 років, можна розглянути проведення СтСА за умови, що 30-денний ризик процедурної смерті/інсульту складає <6 %	Iib	A
Реваскуляризація не рекомендована пацієнтам зі звуженням ВСА <50 %	III	A

вистачає контрольної групи, яка б дотримувалася послідовного протоколу медичного лікування. Як наслідок, ефективність цих процедур залишається невизначеною.

Продовження буде надруковано в наступних номерах журналу



Стандарти лікування

Настанова 00122. Пневмонія

Основні відомості

• Пневмонію слід розглядати як можливий діагноз у пацієнта з гострим захворюванням, яке супроводжується такими ключовими симптомами як кашель, підвищення температури, погіршення загального стану і, особливо у людей похилого віку, сплутаність свідомості та погіршення симптомів основного захворювання.

• Ознаки та симптоми пневмонії і гострого бронхіту дуже схожі, але при пневмонії вони, як правило, більш важкі. Ці два стани є різними ступенями важкості того самого процесу захворювання.

• Діагноз пневмонії ґрунтується на рентгенографії грудної клітки.

• Спочатку пневмонію вважали бактеріальним захворюванням, тому будь-яке призначене лікування мало бути ефективним проти пневмококової інфекції.

• При амбулаторному лікуванні антибактеріальним препаратом першого вибору є амоксицилін (доксидиклін для пацієнтів з алергією на пеніцилін, для пацієнтів з важкими симптомами – моксифлоксацин або левофлоксацин).

• При стаціонарному лікуванні препаратом першого вибору є внутрішньовенний цефуроксим або пеніцилін G (для пацієнтів з алергією на пеніцилін – моксифлоксацин або левофлоксацин).

Коментар експерта. Пеніцилін G – торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою бензилпеніцилін

• Оскільки широке застосування фторхінолонів створює ризик поширення проблемних мікроорганізмів, має бути чітке підтвердження алергії на пеніцилін.

• Повторний рентген не слід робити раніше, ніж через 6–8 тижнів після одужання. Якщо пацієнт молодше 50 років, не курить і має позитивну реакцію на лікування, повторне рентгенівське дослідження не потрібно. Завжди показана повторна рентгенографія, якщо клінічні симптоми не поліпшуються через 1–2 тижні.

Етіологія

• Найпоширенішим збудником пневмонії є *Streptococcus pneumoniae*, потім – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*.

• Визначити патогенний мікроорганізм на підставі клінічної картини неможливо.

• Мікробна етіологія істотно залежить від того, де пацієнт був інфікований – в лікарні або поза нею, і наявності факторів, що провокують розвиток хвороби, наприклад ймовірність аспірації, хронічне захворювання легень, імуносупресивна терапія чи перенесене оперативне втручання.

Симптоми та висновки

• Загальні ознаки та симптоми гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів охоплюють

- кашель;
- гнійне мокротиння;
- лихоманку (часто вище 38,0°C; може бути відсутня у літніх пацієнтів);
- задишку;
- хрипи;
- біль у грудях.
- Слід запідозрити пневмонію, якщо крім вищезгаданих симптомів
 - хвороба вплинула на загальний стан здоров'я пацієнта;
 - симптоми з'явилися швидко;
 - симптоми інфекції дихальних шляхів загострилися знову;
 - у пацієнта є додаткові фактори ризику (вік, основні захворювання).
- У літніх людей найбільш вираженими симптомами можуть бути сплутаність свідомості, абдомінальні симптоми, погіршення загального стану або основного захворювання. У кожного третього пацієнта старше 65 років лихоманка при пневмонії відсутня.
- Аускультация зазвичай виявляє дрібні хрипи або крепітацію, але аускультативні дані також можуть бути в нормі (у кожного третього пацієнта).

Діагностика

Рентгенографія грудної клітки

• Діагноз ґрунтується на рентгенографії грудної клітки.

Рентгенографія грудної клітки призначається за підозри на пневмонію, за умови, що дослідження є доцільним і проводиться в розумних межах.

• Відсутність інфільтратів не виключає пневмонію, якщо про це свідчить клінічна картина та дані лабораторних досліджень.

Лабораторні тести

• Концентрація СРБ в плазмі > 100 мг/л переконливо свідчить про пневмонію. Якщо концентрація СРБ в плазмі <20 мг/л і пацієнт не має симптомів або результатів досліджень, що вказують на пневмонію, пневмонія малоімовірна.

• Пам'ятайте: пневмококова пневмонія може розвиватися дуже швидко і на самих ранніх стадіях захворювання концентрація СРБ може не збільшуватися. Якщо симптоми тривають менше 24 годин, концентрація СРБ не є надійним індикатором.

• Якщо загальний стан пацієнта незадовільний, слід перевірити рівень калію, натрію і креатиніну у плазмі, а також сатурацію киснем (або газовий аналіз артеріальної крові, якщо є така можливість).

• За підозри на пневмонію у літніх людей для диференційної діагностики часто потрібно проводити ЕКГ, а також бактеріальний посів сечі та загальний аналіз сечі.

Інші тести

• При амбулаторному лікуванні не потрібні жодні етіологічні тести.

• Пацієнтам, які госпіталізовані до стаціонару, посів крові проводиться двічі.

• Для визначення етіології на власний розсуд можуть проводитися наступні дослідження.

• Пневмококовий антиген в сечі; позитивний результат є цілком надійним

• *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae* можуть бути діагностовані методом ПЛР зі зразка, отриманого з дихальних шляхів. У Фінляндії діагностика цих інфекцій проводиться переважно на основі аналізу на антитіла.

• Експрес-тести для виявлення вірусів грипу доцільні на ранній стадії епідемії грипу до його поширення в регіоні.

• Вірусна етіологія надійніше визначається методами ПЛР, які дозволяють виявляти до 16 різних вірусів у зразку (виявлення антигенів вірусів дихальних шляхів).

• Тест на антигени *Legionella*, що виділяються із сечею (виявляє тільки серогрупу 1 *Legionella pneumophila*, яка найчастіше викликає захворювання).

Диференційна діагностика

• Хвороби, які слід враховувати при диференційній діагностиці пневмонії, представлені в таблиці (табл. І Т1).

Таблиця Т1. Хвороби, які слід враховувати при диференційній діагностиці пневмонії

Поширені
Гострий бронхіт
Загострення ХОЗЛ
Серцева недостатність
Старі зміни, виявлені при рентгенографії грудної клітки і помилково інтерпретовані як свіжа інфекція (важливо порівняти зображення, зроблені в різний час)
Більш рідкісні
Пухлина
Легеневий туберкульоз
Алергічний альвеоліт
Поширені
Еозинофільна пневмонія
Реакція на лікарський засіб
Саркоїдоз
Ателектаз
Інфаркт легені
Вентилятор-індуковане ураження легень
Криптогенна пневмонія в стадії організації
Фіброз легень
Васкуліт
Радіаційний пневмоніт

Протимікробне лікування

• Засоби антибактеріальної терапії при позалікарняній пневмонії наведені у таблиці (табл. І Т2) та (табл. І Т3).

• Будь-яке призначене лікування має бути ефективним проти пневмококової інфекції. Слід враховувати інших збудників, якщо є клінічні або епідеміологічні причини підозрювати їх наявність.

Таблиця Т2. Протимікробні препарати для позалікарняної пневмонії при амбулаторному лікуванні. Джерело: Гостра інфекція нижніх відділів дихальних шляхів у дорослих, Фінська настанова щодо сучасної медичної допомоги, 2015 рік.

Лікарські засоби	Доза	Примітки
Препарат першої лінії		
Амоксицилін	750 мг – 1 г × 3	Не ефективний проти <i>Chlamydophila pneumoniae</i> або <i>Mycoplasma</i> . Поєднати з макролідом або з доксицикліном, якщо є показання ¹⁾
Препарати другої лінії (першої лінії для пацієнтів з алергією на пеніцилін).		
• Також слід враховувати, якщо протягом останніх 3 місяців пацієнт отримував інші антимікробні препарати або подорожував за кордон або має основне серйозне захворювання.		
Моксифлоксацин	400 мг × 1	Ці лікарські засоби підвищують стійкість до медикаментів ряду бактеріальних штамів.
Левовфлоксацин	500 мг × (1-) 2 або 750 мг × 1	
Препарати другої лінії для пацієнтів з алергією на пеніцилін чи альтернативний препарат при легкій пневмонії для покриття <i>Chlamydophila pneumoniae</i> та <i>Mycoplasma</i> ¹⁾ .		
¹⁾ Амоксицилін можна комбінувати з макролідом або доксицикліном. Пацієнт повинен бути достатньо поінформований, щоб він/ вона одночасно приймав/ ла обидва препарати.		
Доксициклін	100 мг × 2	Не є монотерапією при важкій пневмонії. Використання обмежене збільшенням пневмококової резистентності
¹⁾ Амоксицилін можна комбінувати з макролідом або доксицикліном. Пацієнт повинен бути достатньо поінформований, щоб він/ вона одночасно приймав/ ла обидва препарати.		

Таблиця Т3. Вибір засобів первинної внутрішньовенної протимікробної терапії для лікування позалікарняної пневмонії у госпіталізованих пацієнтів. Джерело: Гостра інфекція нижніх відділів дихальних шляхів у дорослих, Фінська настанова щодо сучасної медичної допомоги, 2015 рік.

Лікарські засоби	Доза	Примітка
Препарати першої лінії		
Цефуроксим ¹⁾	1,5 г × 3–4 внутрішньовенно	Ефективний при багатьох інших важких інфекціях, крім пневмонії. Пероральне введення не є достатньо ефективним
Пеніцилін G (Бензилпеніцилін) ¹⁾	2 мільйони МО × 6 або 2,5–5 мільйонів МО × 4 внутрішньовенно	Для молодих пацієнтів з дольовою пневмонією і відсутністю основних захворювань. Цефуроксим можна замінити пеніциліном G, як тільки буде підтверджена пневмококова етіологія
Препарати другої лінії		
Моксифлоксацин	400 мг × 1 внутрішньовенно або перорально	Перейти на пероральне застосування якомога раніше
Левовфлоксацин	500 мг × 2 або 750 мг × 1 внутрішньовенно або перорально	Перейти на пероральне застосування якомога раніше
¹⁾ Можна давати в комбінації з оральним макролідом для покриття <i>Chlamydophila pneumoniae</i> та <i>Mycoplasma</i>		

Пневмококова інфекція не може бути остаточно виключена навіть під час епідемій, явно спричинених *Mycoplasma* або *Chlamydophila pneumoniae*.

- Першу дозу препарату для перорального застосування слід дати вже в кабінеті лікаря.

- Якщо стан пацієнта не поліпшується при прийомі препарату першого ряду протягом 2–4 днів, до рекомендованого режиму прийому препарату слід додати протимікробний лікарський засіб проти *Chlamydophila pneumoniae* і *Mycoplasma*.

- Парентеральні протимікробні препарати призначаються пацієнтам, загальний стан яких погіршився або які мають супутні захворювання, що впливають на імунну систему. Після внутрішньовенного введення препаратів слід застосовувати препарати, які використовуються для лікування пневмонії вдома.

- Аспіраційну пневмонію лікують у стаціонарі за такими ж принципами, як і позалікарняну пневмонію. Якщо реакція на лікування є поганою і існує сильна підозра на аспірацію, можна поєднувати метронідазол з протимікробним лікуванням.

- Цефалексин не рекомендований в якості терапії першого ряду при неускладненій пневмонії, оскільки його спектр надто широкий, а ефективність проти пневмококів нижча, ніж у амоксициліну. Проте він може розглядатися як засіб лікування пацієнта з алергією на пеніцилін для подальшої протимікробної терапії після внутрішньовенного введення при мінімальних дозах 750 мг 3 рази на день.

- Ципрофлоксацин непридатний для лікування позалікарняної пневмонії, оскільки він недостатньо ефективний проти пневмококів.

- Левофлоксацин і моксифлоксацин ефективні проти пневмококів. Однак вони повинні бути зарезервованими для пацієнтів з надійно підтвердженою алергією на пеніцилін і для використання в разі збільшення резистентності пневмококів до пеніциліну. Крім того, їх широке використання може поставити під загрозу лікування інфекцій сечовивідних шляхів та інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями.

- Оскільки 30 % пневмококів є резистентними до макролідів, використання макролідів у якості монотерапії не рекомендоване.

Інше лікування

- Оцініть потребу в кисневій терапії (пульсоксиметрія, аналіз газів в крові) у стаціонарних хворих.

- Лікуйте будь-яке зневоднення організму.

- Уникайте непотрібних жарознижувальних та протикашльових препаратів.

- Лікуйте основні захворювання (серцева недостатність, діабет).

Показання до стаціонарного лікування

- Вибір місця лікування головним чином ґрунтується на оцінці важкості пневмонії та можливостях проведення запланованого лікування.

- Успішний результат домашнього догляду залежить від домашніх обставин та наявності повсякденної допомоги в разі погіршення працездатності пацієнта.

- При пневмонії зі швидким початком (симптоми розвиваються протягом декількох годин) пацієнта слід завжди швидко направляти в лікарню у зв'язку з підозрою на пневмококову інфекцію.

- У хворих віком молодше 50 років частота дихання ≥ 20 /хв і насичення киснем ≤ 92 % свідчать про тяжку хворобу.

- Крім того, концентрація СРБ більш ніж 100 мг/л може бути ознакою важкої або швидко прогресуючої пневмонії.

- Слід запідозрити важку пневмонію і розглянути необхідність направлення пацієнта на стаціонарне лікування, якщо пацієнт має

- будь-яку з наступних ознак важкої пневмонії:

- сплутаність або знижений рівень свідомості;

- частота дихання понад 20/хв;

- систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.;

- частота пульсу понад 105/хв;

- температура тіла $<36^{\circ}\text{C}$ або $>38,5^{\circ}\text{C}$;

- кількість лейкоцитів у крові $<3 \times 10^9/\text{л}$ або $>15 \times 10^9/\text{л}$.

- важке основне захворювання (важке захворювання легень, рак, печінкова, ниркова чи серцева недостатність, цереброваскулярні розлади або імуносупресія / [доза преднізону становить 10 мг/день або більше] або інший імунodefіцит);

- значні зміни в кількох частках легень або в обох легенях;

- важкий загальний стан без відхилень, описаних вище.

- Показанням до госпіталізації може бути пневмонія зі слабо вираженими симптомами, якщо у пацієнта є будь-який з наведених нижче симптомів:

- блювання, що перешкоджає прийому медикаментів;

- задишка та інші ускладнення;

- проблеми диференційної діагностики;

- важке первинне захворювання;

- імуносупресія;

- незадовільні домашні умови.

Подальше спостереження

- Перебіг пневмонії передбачити складно. Незалежно від обраного методу лікування, для всіх пацієнтів має бути організоване подальше спостереження, а також можливість повторно звернутись за обстеженням і лікуванням, якщо процес одужання не відбувається, як очікувалося.

- У стаціонарних хворих внутрішньовенне введення змінюється на пероральний прийом препаратів щойно пацієнт стає гемодинамічно стабільним, є клінічні ознаки одужання і пацієнт здатний проковтнути препарат.

- Протимікробне лікування слід продовжувати щонайменше 5–7 днів. Лікування може бути припинене через 10 днів. Не слід відмінити препарат, доки не нормалізується температура протягом щонайменше 2–3 днів.

- Реакція на лікування оцінюється через 2–3 дні. Оцінка базується на клінічній картині. Концентрація СРБ починає знижуватися лише через 3–4 дні. Якщо немає реакції на протимікробну терапію, слід розглянути наступні питання: чи охоплює терапія *Chlamydia pneumoniae* і *Mycoplasma*; чи є ознаки ускладнень; чи може пацієнт мати якісь інші захворювання, схожі на пневмонію?

◦ Розгляньте можливість будь-яких ускладнень у госпіталізованих або дуже хворих пацієнтів (плевральний випіт, емпієма, абсцес легені). Не вагаючись звертайтеся за консультацією до фахівця.

Повторна рентгенографія показана пацієнтам старше 50 років і курцям, але не раніше ніж через 6–8 тижнів після закінчення лікування, тому що будь-які зміни на рентгенографії грудної клітки зникають повільно. Повторна рентгенографія завжди показана не пізніше, ніж через 2 тижні, якщо симптоми до цього часу не покращилися.

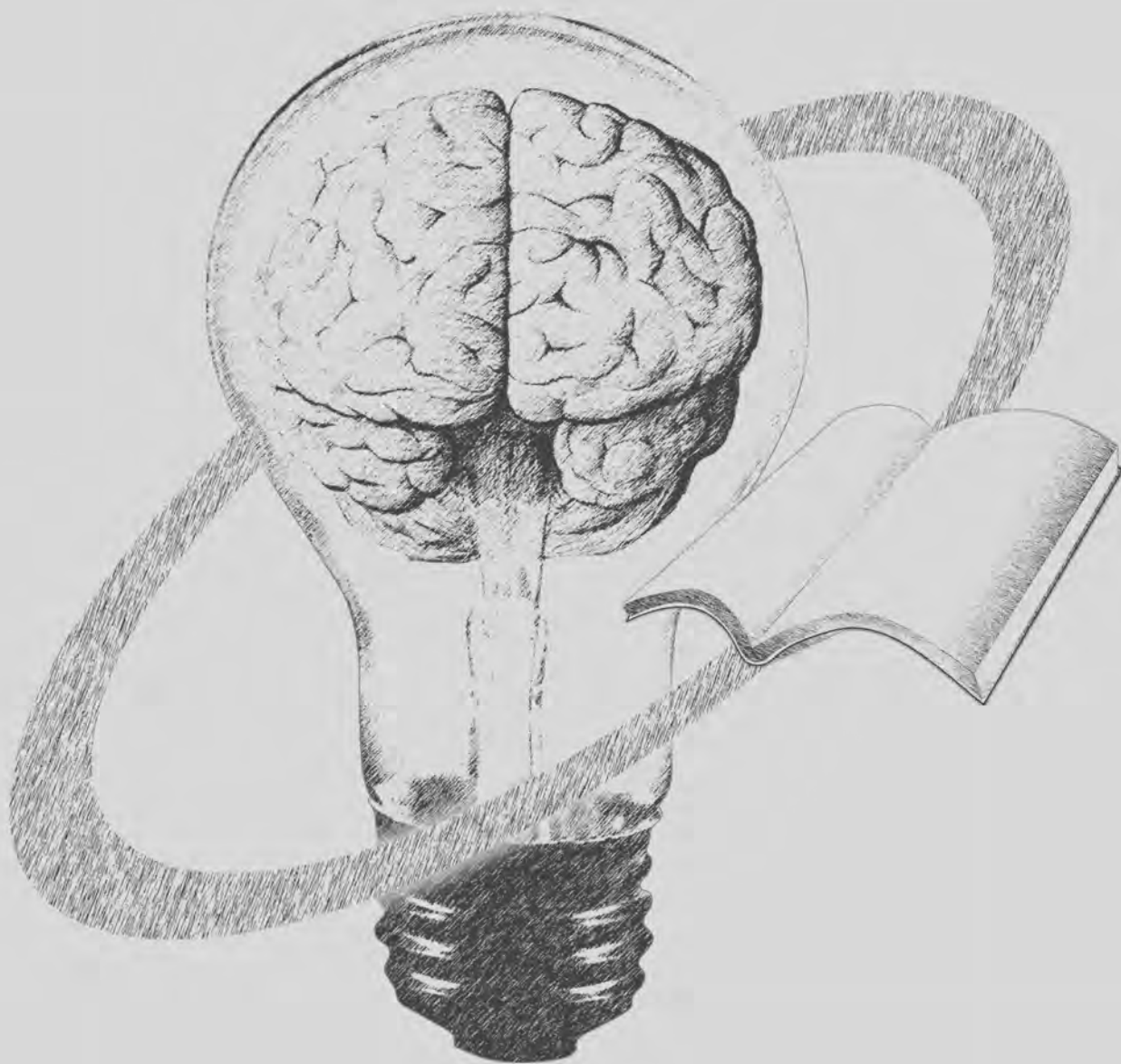
• Процес одужання часто відбувається протягом тривалого часу, і, відповідно, продовжується відпустка по хворобі.

Профілактика

- Групи ризику повинні отримати вакцинацію проти грипу.
- Кон'югована пневмококова вакцина попереджає тяжкі пневмококові захворювання та пневмонію. Рекомендується всім

особам, які раніше мали позалікарняну пневмонію, яка потребувала госпіталізації, та особам групи підвищеного ризику щодо інфікування важкою пневмококовою інфекцією або ускладнень, пов'язаних з такою інфекцією.

- До них належать, наприклад, пацієнти, які мають
 - хронічні серцеві або легеневі захворювання;
 - діабет;
 - печінкову недостатність;
 - видалену або нефункціонуючу селезінку;
 - ВІЛ-інфекцію чи інший імунodefіцит;
 - пройшли трансплантацію органів або тканин;
 - постійно приймають системні глюкокортикоїди чи інші імуносупресивні лікарські засоби;
 - вік щонайменше 65 років;
 - постійне місце в закладі охорони здоров'я.
- Вакцина призначається в одній дозі. Ревакцинація не потрібна.
- Припинення куріння.
- Гігієна рук.



Лекції, огляди

УДК 616.127-005.4+616.153.915

О. М. БАРНА

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

Розувастатин: від ліпідознижувальних та плейотропних ефектів до впливу на серцево-судинну смертність

Резюме

Статини – основа лікування дисліпідемії, яка є одним із ключових факторів ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС) та мозкового інсульту. В статті висвітлено фармакодинаміку та механізм дії статинів, їх клінічну ефективність та вплив на ліпідний профіль. Описано результати найбільших досліджень, у яких вивчали вплив розувастатину на ендотеліальну дисфункцію, його плейотропні, протизапальні й антиоксидантні ефекти, антипроліферативну та антифібротичну дію. Описано вплив статинів, зокрема розувастатину, на серцево-судинну систему та артеріальний тиск, їх антитромботичний ефект та вплив на прогресування атеросклерозу. Акцентовано на важливості біодоступності та ефективності генеричних препаратів, зокрема Роместіну, який є доступнішою альтернативою оригінальному препарату.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, холестерин, статини, генеричні препарати

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смертності у світі. Статини, як інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази, є основою лікування дисліпідемії для зниження серцево-судинного ризику. Дисліпідемія є одним із ключових факторів ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС) та мозкового інсульту. Зниження рівня холестерину ЛПНЩ є основним завданням терапії гіполіпідемічними засобами. Статини, як інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, є основою лікування дисліпідемії завдяки здатності блокувати синтез холестерину в печінці та підвищувати активність ЛПНЩ-рецепторів. Одним із найпотужніших статинів, що широко застосовуються для зниження рівня ліпідів у крові, є розувастатин. Його ефективність підтверджена численними клінічними дослідженнями, які продемонстрували значне зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), а також вплив на інші компоненти атерогенного ліпідного профілю. Завдяки вираженому гіполіпідемічному ефекту та плейотропним властивостям, розувастатин є препаратом вибору для пацієнтів із дисліпідемією та високим ризиком серцево-судинних ускладнень, він здатен викликати регрес атеросклеротичного процесу та є ефективним для первинної і вторинної профілактики серцево-судинних подій [1, 2].

Розувастатин забезпечує значне та передбачуване зниження холестерину ЛПНЩ у дозозалежний спосіб. Його особливості включають:

- Високу селективність до печінкових клітин;
- Довгий період напіввиведення (≈ 19 годин);
- Низьку схильність до метаболізму через систему цитохрому P450.

Фармакодинаміка та механізм дії

Розувастатин є повністю синтетичним інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А (HMG-CoA) редуктази та має

дозозалежну фармакокінетику. Його абсолютна біодоступність становить приблизно 20 %. Розувастатин діє шляхом конкурентного інгібування ферменту ГМГ-КоА-редуктази, який є ключовим у синтезі холестерину, що приводить до зменшення внутрішньоклітинного рівня холестерину і стимулює експресію ЛПНЩ-рецепторів на поверхні гепатоцитів. Унаслідок цього відбувається:

- Зниження рівня ЛПНЩ – основної фракції атерогенних ліпопротеїнів;
- Зменшення рівня аполіпопротеїну В – основного структурного білка атерогенних частинок;
- Зниження рівня тригліцеридів;
- Підвищення рівня ЛПВЩ.

Отже, розувастатин не лише знижує рівень атерогенних ліпідів, а й сприяє зменшенню прогресування атеросклерозу [2, 3].

Клінічна ефективність та вплив на ліпідний профіль

Результати досліджень свідчать, що розувастатин є одним із найефективніших статинів у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ – його гіполіпідемічна ефективність вивчалася у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із різними порушеннями ліпідного обміну [4].

Дослідження Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin (**STELLAR**), яке проводилося у понад 2400 пацієнтів з гіперхолестеринемією, порівнювало ефективність зниження рівня ліпідів розувастатином та іншими широко застосовуваними статинами [5].

У 6-тижневому відкритому рандомізованому дослідженні **STELLAR** порівнювали ефективність розувастатину та інших статинів. Було встановлено, що при застосуванні розувастатину:

- Зниження ЛПНЩ:
 - 10–40 мг розувастатину: 46–55 %;
 - 10–80 мг аторвастатину: 37–51 %;

- 10–80 мг симвастатину: 28–46 %;
- 10–40 мг правастатину: 20–30 %.
- Підвищення ЛПВЩ:
 - Розувастатин – 8–10 %;
 - Інші статини – 2–7 %.
- Зниження рівня тригліцеридів:
 - Розувастатин – 21–35 %;
 - Аторвастатин – 19–32 %;
 - Симвастатин – 14–23 %.

Отже, розувастатин продемонстрував найкращу ефективність серед статинів у зниженні ЛПНЩ та підвищенні ЛПВЩ.

Плейотропні ефекти розувастатину

Окрім основного ліпідознижувального ефекту, розувастатин має низку плейотропних властивостей, які позитивно впливають на стан серцево-судинної системи: поліпшення функції ендотелію – підвищує біодоступність оксиду азоту, що сприяє вазодилатації, протизапальна дія – знижує рівень С-реактивного білка (hsCRP), який є маркером запального процесу в судинах, антиоксидантний ефект – зменшує окислення ЛПНЩ, що сприяє зниженню атерогенності, антипроліферативна та антифібротична дія, вплив на деякі параметри серцево-судинної системи та артеріальний тиск, антитромботичний ефект – зменшує агрегацію тромбоцитів та пригнічує прокоагулянтні фактори [6, 7].

Усі ці властивості розширюють сферу ефектів розувастатину та, відповідно, його застосування, далеко за межі гіполіпемічної терапії.

Вплив розувастатину на ендотеліальну дисфункцію

Ендотеліальна дисфункція є одним із перших етапів розвитку атеросклерозу та предиктором серцево-судинних ускладнень. Розувастатин покращує ендотеліальну функцію завдяки підвищенню біодоступності оксиду азоту (NO) та зменшенню впливу вазоконстрикторних факторів.

Основні механізми впливу розувастатину на ендотелій:

- Підвищення активності NO-синтази, що сприяє вазодилатації;
- Зниження рівня асиметричного диметиларгініну (ADMA) – ендогенного інгібітора NO-синтази;
- Гальмування окислення ЛПНЩ, що знижує оксидативний стрес;
- Антиагрегантний ефект, що зменшує ризик тромбоутворення [8].

Клінічні дослідження показали, що призначення розувастатину в пацієнтів із гіперхолестеринемією та артеріальною гіпертензією значно покращує дилатацію судин, залежну від NO.

Протизапальні ефекти розувастатину

Запалення відіграє центральну роль у розвитку атеросклерозу. Розувастатин має потужну протизапальну дію, що підтверджується зниженням рівня маркерів системного запалення [8].

Доведені протизапальні ефекти:

- Зниження рівня С-реактивного білка високої чутливості (hs-CRP), що є предиктором серцево-судинних подій.
- Пригнічення експресії адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1), що зменшує міграцію лейкоцитів у стінку судин.
- Регуляція цитокінів: зниження рівня прозапальних факторів (IL-6, TNF- α).
- Зменшення інфільтрації макрофагів у судинну стінку, що уповільнює розвиток атеросклеротичних бляшок.

Дослідження **JUPITER** (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) показало, що навіть у пацієнтів з нормальним рівнем холестерину, але з підвищеним рівнем hs-CRP, терапія розувастатином значно знижує ризик серцево-судинних подій [9].

Антиоксидантні властивості

Відомо, що окислювальний стрес є ключовим фактором пошкодження ендотелію та прогресування атеросклерозу. Клінічні дослідження показали, що застосування розувастатину асоціюється зі зниженням маркерів оксидативного стресу, що позитивно впливає на стан судин [10].

Основні механізми антиоксидантного ефекту:

- Зменшення утворення супероксиду шляхом пригнічення НАДФ-оксидази;
- Посилення експресії антиоксидантних ферментів (каталази, супероксиддисмутази);
- Зниження перекисного окислення ліпідів, що зменшує ушкодження судинної стінки.

Антипроліферативна та антифібротична дія

Розувастатин гальмує надмірну проліферацію гладком'язових клітин судин, що є ключовим механізмом розвитку атеросклерозу та рестенозу після стентування.

Основні механізми:

- Пригнічення міграції та проліферації клітин судинної стінки.
- Зменшення відкладень колагену, що запобігає розвитку фіброзу.
- Регуляція матриксних металопротеїназ (MMPs), що запобігає ремоделюванню судин [11].

Дослідження **METEOR** показало, що розувастатин сповільнює прогресування атеросклерозу, зменшуючи товщину комплексу інтима-медіа сонної артерії [12].

Вплив на серцево-судинну систему та артеріальний тиск

Статини мають додаткові кардіопротекторні ефекти, що не залежать від їхньої здатності знижувати холестерин.

Кардіопротекторна дія розувастатину:

- Зменшення гіпертрофії лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії.
- Підвищення еластичності артерій та зниження артеріального тиску.

- Зменшення активації ренін-ангіотензинової системи, що сприяє вазодилатації [13, 14].

Дослідження показали, що розувастатин має помірний антигіпертензивний ефект, особливо у пацієнтів із резистентною гіпертензією [15].

При цьому з'явилися нові дані про те, що розувастатин покращує в експерименті когнітивні функції при артеріальній гіпертензії шляхом зменшення уражень білої речовини та бета-амілоїдних відкладень [16].

Антитромботичний ефект

Розувастатин зменшує ризик тромбоутворення завдяки:

- Зниженню агрегації тромбоцитів через зменшення продукції тромбоксану A₂.
- Підвищенню рівня простаглініну, що сприяє вазодилатації.
- Зниженню рівня фібриногену, що покращує реологічні властивості крові [17, 18].

Дослідження **JUPITER** показало, що розувастатин знижує ризик розвитку симптоматичних венозних тромбоемболій на 43 %, порівняно з плацебо (HR 0,57; 95 % ДІ 0,37–0,86; P = 0,007) [19].

Вплив розувастатину на прогресування атеросклерозу

Клінічні дослідження показали, що розувастатин може уповільнювати та навіть зменшувати об'єм атеросклеротичних бляшок.

Дослідження **ORION** (Outcome of Rosuvastatin Treatment on Carotid Artery Atheroma) оцінювало вплив розувастатину на прогресування каротидного атеросклерозу. Протягом двох років пацієнти отримували розувастатин у дозах 5 мг та 40 мг. Результати показали позитивний вплив препарату на регресію каротидного атеросклерозу та морфологію атеросклеротичних бляшок – у пацієнтів із ліпідним некротичним ядром спостерігалось зменшення його об'єму на 41,4 % (P = 0,005) [20].

Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень, зокрема **METEOR** (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin), яке також продемонструвало можливість зворотного розвитку структурних змін сонних артерій при тривалому застосуванні розувастатину. У цьому дослідженні було проаналізовано ефект розувастатину в дозі 40 мг/добу протягом 2 років у пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком, гіперліпідемією та субклінічним атеросклерозом. Результати продемонстрували, що у пацієнтів із початковими ознаками каротидного атеросклерозу розувастатин значно сповільнював прогресування потовщення комплексу інтима-медіа [19]. Ці результати підтверджують позитивний вплив високих доз розувастатину на ранні прояви атеросклерозу навіть у пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком, що свідчить про його потенціал у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань.

Дослідження **ASTEROID** (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound Derived Coronary Atheroma Burden) у пацієнтів з ІХС продемонструвало:

- Зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 53 % (з 130,4 мг/дл до 61 мг/дл);

- Збільшення рівня холестерину ЛПВЩ на 14,7 % (з 43,1 мг/дл до 49,0 мг/дл);
 - Зменшення об'єму атерому на 6,8 % або на 12,5 мм³ (P<0,001);
- Регресію атеросклеротичних бляшок у 78 % пацієнтів; Найбільш виражену регресію спостерігали при рівні холестерину ЛПНЩ < 70 мг/дл [21].

Дослідники показали, що застосування розувастатину 40 мг протягом 24 місяців сприяло регресії атеросклерозу у 78 % пацієнтів. А подальший аналіз у 292 пацієнтів показав значне зменшення стенозу коронарних артерій, підтверджене коронарною ангіографією.

Крім того, виявилось, що навіть низькі дози розувастатину ефективно гальмують атеросклеротичний процес.

Розувастатин у дозі 10 мг/добу також продемонстрував значний вплив на зменшення товщини комплексу інтима-медіа у клінічних дослідженнях:

- Зменшення товщини комплексу інтима-медіа на 26,6 % у лівій сонній артерії (P<0,001);
- Зменшення товщини комплексу інтима-медіа на 22,2 % у правій сонній артерії (P<0,001).

Дослідження, проведене у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), показало, що застосування розувастатину в дозі 2,5 мг/добу протягом 12 місяців достовірно зменшувало максимальну товщину комплексу інтима-медіа (1,89 мм vs 1,75 мм, P = 0,02) [22].

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та гіперхолестеринемією, які отримували антиретровірусну терапію, застосування розувастатину 10 мг/добу протягом 24 місяців призвело до:

- Зниження товщини комплексу інтима-медіа на 18,7 % у правій сонній артерії;
- Зниження товщини комплексу інтима-медіа на 21,4 % у лівій сонній артерії [23].

Ці результати підтверджують ефективність розувастатину в зменшенні субклінічного атеросклерозу та його кардіопротекторний потенціал у різних категорій пацієнтів.

Цікавими є дані щодо порівняння ефективності розувастатину та аторвастатину.

Дослідження **SATURN** (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) оцінювало ефективність максимальних доз розувастатину (40 мг) та аторвастатину (80 мг) у 1039 пацієнтів з ішемічною хворобою серця [24].

Його результати показали:

Зменшення атеросклеротичних бляшок на 0,99 % (аторвастатин) vs 1,22 % (розувастатин) (P = 0,17);

Нижчий рівень LDL-C та вищий рівень HDL-C при застосуванні розувастатину.

Ефективність розувастатину в первинній профілактиці

Результати клінічних досліджень підтвердили переваги застосування статинів у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань.

Одним із найбільших досліджень, що оцінювало ефективність статинової терапії у первинній профілактиці серцево-судинних

захворювань, є клінічне дослідження **JUPITER** (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). У ньому взяли участь 17 802 клінічно здорових осіб із відносно нормальним рівнем холестерину ЛПНЩ (<130 мг/дл або 3,4 ммоль/л), але з підвищеним рівнем високочутливого С-реактивного білка (hsCRP >2 мг/л), що є маркером системного запалення [9].

Учасники були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для прийому розувастатину 20 мг/добу або плацебо з подальшими візитами кожні 6 місяців. Основною кінцевою точкою дослідження було перше виникнення серйозних серцево-судинних подій, зокрема:

- нефатального інфаркту міокарда;
- нефатального інсульту;
- госпіталізації через нестабільну стенокардію;
- проведення реваскуляризаційних процедур;
- серцево-судинної смертності.

Ключовим результатом дослідження JUPITER стало те, що через 1,9 року (медіана спостереження) терапія розувастатином зменшила ризик серцево-судинних подій на 44 % ($HR\ 0,56$; 95 % ДІ $0,46-0,69$, $P<0,00001$). Дослідження було достроково припинено, оскільки було зафіксовано значну відмінність між розувастатином і плацебо у частоті серцево-судинних подій. Залишати інших пацієнтів без такої життєзберігальної терапії вважалося неетичним.

При цьому було зафіксовано значне зниження ризику:

- нефатального інфаркту міокарда – на 65 % ($HR\ 0,35$; 95 % ДІ $0,22-0,58$);
- нефатального інсульту – на 48 % ($HR\ 0,52$; 95 % ДІ $0,33-0,80$);
- проведення реваскуляризаційних процедур – на 46 % ($HR\ 0,54$; 95 % ДІ $0,41-0,72$).

Ці результати підтвердили важливість терапії розувастатином у пацієнтів із запальним статусом та підвищеним hsCRP навіть при відносно нормальних рівнях холестерину ЛПНЩ.

Розувастатин у вторинній профілактиці

Результати клінічних випробувань демонструють, що інтенсивна терапія розувастатином сприяє регресії атеросклеротичних бляшок та значному зниженню ризику повторних серцево-судинних подій.

Дослідження **SATURN** (*Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin*) порівнювало ефективність розувастатину (40 мг/добу) та аторвастатину (80 мг/добу) у пацієнтів із коронарним атеросклерозом. Через 24 місяці спостереження виявлено:

- Зниження атероматозного об'єму: на 1,22 % у групі розувастатину ($P = 0,17$ порівняно з аторвастатином);
- Нижчий рівень холестерину ЛПНЩ при застосуванні розувастатину (62,6 мг/дл) порівняно з аторвастатином (70,2 мг/дл);
- Вищий рівень холестерину ЛПВЩ у групі розувастатину (50,4 мг/дл проти 48,6 мг/дл у групі аторвастатину) [24].

Розувастатин після гострого коронарного синдрому

У дослідженні **PROVE-IT** інтенсивна терапія аторвастатином (80 мг/добу) була ефективнішою за терапію правастатином (40 мг/добу) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) [25].

Аналогічно, у дослідженні **CENTAURUS** розувастатин (20 мг/добу) показав ефективність, подібну до аторвастатину (80 мг/добу), у досягненні оптимального співвідношення АроВ/АроА-1, що є маркером ризику атеросклерозу [26].

Розувастатин перед черездішкірним коронарним втручанням

Наявні докази того, що разова висока доза розувастатину перед **черездішкірним коронарним втручанням** (ЧКВ) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) знижує ризик ускладнень [27].

- Дослідження показали, що навантажувальна доза розувастатину (40 мг) за 16 годин до ЧКВ зменшила ризик перипроцедурного інфаркту міокарда на 53 % та серцево-судинних ускладнень на 63 %.
- Через 12 місяців після ЧКВ кількість серцево-судинних подій у групі розувастатину становила 9,8 %, тоді як у контрольній групі – 20,5 % ($P = 0,002$).

Безпека та переносимість

Розувастатин має високий профіль безпеки при використанні у рекомендованих дозах [28]. Проте, можливі побічні ефекти, які включають:

- Міалгії та рабдоміоліз – рідкісні, частіше спостерігаються при дозах >40 мг;
- Підвищення рівня печінкових ферментів – мінімальне, рідко має клінічне значення;
- Можливий ризик розвитку діабету – він є незначним і компенсується його кардіопротекторними ефектами.

Генеричні препарати розувастатину

В Україні зареєстровано понад 100 препаратів, що містять розувастатин у дозуваннях 5, 10, 20, 30 та 40 мг. Однак не всі вони мають підтверджену інформацію щодо біоеквівалентності та взаємозамінності з оригінальним препаратом. Для забезпечення ефективності та безпеки лікування важливо обирати генерики розувастатину з доведеною біоеквівалентністю, які відповідають установленим стандартам якості.

Серед генеричних препаратів розувастатину вирізняється Роместін («Ананта») в дозі 10 мг і 20 мг – це генеричний препарат розувастатину, розроблений для зниження рівня холестерину та профілактики серцево-судинних захворювань. Роместін є доступнішою альтернативою оригінальному препарату, зберігаючи при цьому високу якість та ефективність. Виробництво Роместіну відповідає суворим стандартам якості, що гарантує його терапевтичну еквівалентність оригінальному розувастатину. Це означає, що при використанні Роместіну пацієнти можуть очікувати таких же клінічних результатів, як і при застосуванні брендівих версій препарату. Завдяки нижчій вартості Роместін робить ефективну терапію доступнішою для ширшого кола пацієнтів, не поступаючись якістю та безпекою.

Висновки

1. Розувастатин є найефективнішим статином для зниження холестерину ЛПНЩ, підвищення холестерину ЛПВЩ та покращення ліпідного профілю в цілому.

2. Розувастатин має виражені плейотропні ефекти, зокрема антиоксидантні, протизапальні та антитромботичні властивості, що сприяють його додатковим позитивним ефектам.

3. Клінічні дослідження підтверджують, що розувастатин, завдяки своїй високій гіполіпідемічній ефективності та потужному плейотропному впливу, не лише уповільнює прогресування атеросклерозу, а й сприяє регресії атеросклеротичних бляшок.

4. Застосування розувастатину асоціюється зі значним зниженням ризику серцево-судинних подій, зокрема інфаркту міокарда, інсульту та серцево-судинної смерті. Його ефективність доведена як у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком, так і у первинній профілактиці серцево-судинних подій, що робить його оптимальним вибором для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань.

5. Використання генеричних препаратів розувастатину, зокрема Роместіну, робить терапію статинами доступнішою для широкого кола пацієнтів, не поступаючи при цьому якістю та безпекою.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Miao Hu. Current Perspectives on rosuvastatin / Miao Hu, Brian Tomlinson // *Integr Blood Press Control*. – 2013. – Vol. 6. – P. 15–25.
- Stephen P. Adams. Rosuvastatin for lowering lipids / Stephen P. Adams, Sarpreet S. Sekhon, James M. Wright // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Vol. 2014 (11). – P. CD010254.
- Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers / P. D. Martin, M. J. Warwick, A. L. Dane [et al.] // *Clin Ther*. – 2003. – Vol. 25. – P. 2553–2563.
- Quantitative and qualitative effects of rosuvastatin on LDL-cholesterol: what is the clinical significance? / M. Rizzo, K. Berneis, G. A. Spinis [et al.] // *Int J Clin Pract*. – 2009. – Vol. 63. – P. 478–485.
- Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) / P. H. Jones, M. H. Davidson, E. A. Stein [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2003. – Vol. 92. – P. 152–160.
- Pleiotropic effects of statins – clinical evidence / V. G. Athyros, A. I. Kakafika, K. Tziomalos [et al.] // *Curr Pharm Des*. – 2009. – Vol. 15. – P. 479–489.
- Blum A. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis / A. Blum, R. Shamburek // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 203. – P. 325–330.
- Rosuvastatin improves impaired endothelial function, lowers high sensitivity CRP, complement and immunocomplex production in patients - a prospective case-series study / Orsolya Timár, Zoltán Szekanez, György Kerekes [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2013. – Vol. 15 (5). – P. R105/
- Richard Kones. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective / Richard Kones // *Drug Des Devel Ther*. – 2010. – Vol. 4. – P. 383–413.
- Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy / Ulrike Resch, Franz Tatzber, Alexandra Budinsky, Helmut Sinzinger // *Br J Clin Pharmacol*. – 2006. – Vol. 61 (3). – P. 262–274.
- Rosuvastatin protects against podocyte apoptosis *in vitro* / Fionnuala C. Cormack-Aboud, Paul T. Brinkkoetter, Jeffrey W. Pippin [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 404–412.
- Rosuvastatin Slows Progression of Carotid Intima-Media Thickness: The METEOR-China Randomized Controlled Study / Huaguang Zheng, Hongwei Li, Yilong Wang [et al.] // *Stroke*. – 2022. – Vol. 53 (10). – P. 3004–3013.
- Feldstein C. A. Statins in hypertension: are they a new class of antihypertensive agents? / C. A. Feldstein // *Am J Ther*. – 2010. – Vol. 17. – P. 255–262.
- Feldstein C. A. Statins as antihypertensives / C. A. Feldstein // *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. – 2008. – Vol. 3. – P. 92–97.
- Antihypertensive effects of rosuvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: A systemic review and meta-analysis of randomized studies / Sungjae Lee, Seungwon Yang, Min Jung Chang // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16 (11).
- Rosuvastatin Improves Cognitive Function of Chronic Hypertensive Rats by Attenuating White Matter Lesions and Beta-Amyloid Deposits / Lu Zheng, Ying Cai, Baoshan Qiu [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2020. – 2020.
- Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure: role of NO bioavailability / A. Schafer, D. Fraccarollo, M. Eigenthaler [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2005. – Vol. 25. – P. 1071–1077.
- The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome / Travis R. Sexton, Eric L. Wallace [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2014. – Vol. 39 (2). – P. 186–195.
- Rosuvastatin for the prevention of venous thromboembolism: a pooled analysis of the HOPE-3 and JUPITER randomized controlled trials / Philip Joseph, Robert Glynn, Eva Lonn [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2022. – Vol. 118 (3). – P. 897–903.
- Pharmacological interventions for asymptomatic carotid stenosis // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2023. – Vol. 2023 (8). – P. CD013573.
- Giuseppe Di Giovanni. Intensive lipid lowering agents and coronary atherosclerosis: Insights from intravascular imaging / Giuseppe Di Giovanni, Stephen J Nicholls. // *Am J Prev Cardiol*. – 2022. – Vol. 11. – P. 100366.
- Effect of Rosuvastatin on Outcomes in Chronic Haemodialysis Patients: Baseline Data from the AURORA Study / Bengt Fellström, Hallvard Holdaas, Alan G. Jardine [et al.] // *Kidney Blood Press Res*. – 2007. – Vol. 30 (5). – P. 314–322.
- Prevention of atherosclerosis in patients living with HIV / Ferruccio De Lorenzo, Marta Boffito, Sophie Collot-Teixeira [et al.] // *Vasc Health Risk Manag*. – 2009. – Vol. 5. – P. 287–300.
- Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) / Stephen J. Nicholls, Marilyn Borgman, Steven E. Nissen [et al.] // *Randomized Controlled Trial – Curr Med Res Opin*. – 2011. – Vol. 27 (6). – P. 1119–1129.
- PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial / Kausik K. Ray, Christopher P. Cannon, Carolyn H. McCabe [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 46 (8). – P. 1405–1410.
- CENTAURUS investigators. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with acute coronary syndrome: results of the CENTAURUS study / Jean-Marc Lablanche, Attilio Leone, Bela Merkely [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis*. – 2010. – Vol. 103 (3). – P. 160–169.
- Efficacy of high-dose rosuvastatin preloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of fourteen randomized controlled trials / Yilong Pan, Yuan Tan, Bin Li, Xiaodong Li // *Lipids Health Dis*. – 2015. – Vol. 14. – P. 97.
- Safety of rosuvastatin / James Shepherd, Donald B. Hunninghake, Evan A. Stein [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2004. – Vol. 94 (7). – P. 882–888.

Summary

Rosuvastatin: from lipid-lowering and pleiotropic effects to the impact on cardiovascular mortality

O. M. Barna

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

Statins are the basis of treatment of dyslipidemia, which is one of the key risk factors for the development of atherosclerosis and its complications, in particular ischemic heart disease (IHD) and stroke. The article highlights the pharmacodynamics and mechanism of action of statins, their clinical efficacy and effect on the lipid profile. The results of the largest studies that studied the effect of rosuvastatin on endothelial dysfunction, its pleiotropic, anti-inflammatory and antioxidant effects, antiproliferative and antifibrotic effects are described. The effect of statins, in particular rosuvastatin, on the cardiovascular system and blood pressure, their antithrombotic effect and effect on the progression of atherosclerosis are described. The importance of bioavailability and efficacy of generic drugs, in particular Romestin, which is a more affordable alternative to the original drug, is emphasized.

Key words: cardiovascular diseases, cholesterol, statins, generic drugs

Стаття надійшла в редакцію: 07.03.2025

Стаття пройшла рецензування: 14.03.2025

Стаття прийнята до друку: 21.03.2025

Received: 07.03.2025

Reviewed: 14.03.2025

Published: 21.03.2025

УДК 612.4.616-001

А. К. ШКВАРОК

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

Ідентифікація та менеджмент пацієнтів із недостатністю надниркових залоз: огляд рекомендацій NICE 2024 року

Резюме

Недостатність надниркових залоз (НН) – це клінічний синдром, який обумовлений зниженням секреції гормонів кори надниркових залоз. Недостатність надниркових залоз може бути первинною, вторинною або третинною. Первинна НН, також відома як хвороба Аддісона (ХА), розвивається при первинному ушкодженні надниркових залоз із неможливістю вироблення достатньої кількості кортизолу, а іноді – і альдостерону. Вторинна НН виникає внаслідок недостатнього вироблення адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом, що призводить до зниження продукції кортизолу наднирковими залозами та їх поступової атрофії. Третинна НН виникає через недостатнє вироблення кортикотропін-рилізінг-гормону (КРГ) гіпоталамусом, що призводить до зниження продукції АКТГ гіпофізом і, як наслідок, недостатнього вироблення кортизолу наднирковими залозами. НН може вплинути на здатність організму реагувати на стрес і підтримувати інші життєво важливі функції. Поширеність НН залежить від того, про який вид її йдеться: ХА є рідкісною, вражаючи 100–140 людей на мільйон, тоді як вторинна надниркова недостатність трапляється частіше (150–280 випадків на мільйон), причому дані щодо третинної форми часто групують із вторинною. Рекомендації NICE 2024 охоплюють виявлення та ведення НН у немовлят, дітей, підлітків і дорослих. Вони спрямовані на покращення лікування первинної, вторинної та третинної НН, а також на профілактику та управління наднирковим кризом.

Ключові слова: надниркові залози, лікування, глюкокортикоїди, Рекомендації NICE

Згідно з рекомендаціями NICE 2024, передусім слід розглядати можливість наявності НН у людей із гіперпігментацією, що не пояснена, або за відсутності іншого клінічного пояснення для одного чи кількох стійких симптомів, таких як втрата ваги, потяг до солоної їжі, нудота або блювання, відсутність апетиту чи неможливість повноцінного прийому їжі, діарея, запаморочення або легке запаморочення при вставанні, гіпонатріємія, гіперкаліємія, млявість, раннє статеве дозрівання, відчуття м'язової слабкості, гіпоглікемія (зокрема у дітей), уповільнення зростання (у дітей), гіпотензивні кризи (зокрема у дітей) та тривала неонатальна жовтиця.

Рекомендації застерігають бути уважними до кольору шкіри пацієнтів, оскільки гіперпігментація може бути непомітною на шкірі чорного або коричневого кольору, тому важливо запитати людину, чи помітила вона самостійно зміни у кольорі шкіри, а також оцінити стан слизової оболонки щік або післяопераційних рубців.

Під час первинного обстеження пацієнтів із незрозумілими симптомами слід враховувати, що недостатність надниркових залоз частіше трапляється у людей, які нещодавно припинили прийом глюкокортикоїдів після тривалого застосування, приймають їх у фізіологічних дозах під час стресу, вживають певні препарати (опіоїди, інгібітори контрольних точок, антигрибкові чи антиретровірусні засоби) або мають супутні захворювання, зокрема первинний гіпотиреоз, цукровий діабет 1-го типу, передчасну недостатність яєчників, автоімунний поліендокринний синдром, пухлини гіпоталамуса чи гіпофіза, а також перенесли променеву терапію головного мозку, гіпофіза, гіпоталамуса або

носоглотки. Слід урахувати можливість недостатності надниркових залоз у немовлят і дітей з особливостями розвитку статевих органів, такими як неоднозначні геніталії або двобічне неопущення яєчок.

Початкові обстеження на недостатність надниркових залоз. При обстеженні на недостатність надниркових залоз слід урахувати кілька важливих аспектів. Якщо є підозра на надниркову кризу, необхідно керуватися рекомендаціями щодо невідкладного лікування. Людям, які припиняють прийом екзогенних глюкокортикоїдів нижче фізіологічної дози, слід дотримуватися спеціальних заходів для запобігання недостатності надниркових залоз. Тестування на цю патологію не проводиться у пацієнтів, які приймають пероральні глюкокортикоїди у фізіологічних або вищих дозах, проте варто пам'ятати, що в разі прийому цих препаратів іншими шляхами (інгаляційно, внутрішньом'язово, місцево) рівень кортизолу зранку може бути зниженим. Для діагностики рекомендується тест на рівень сироваткового кортизолу з 8:00 до 9:00 ранку у людей від 1 року, а для немовлят до 1 року – у будь-який час доби, з подальшою консультацією педіатра або дитячого ендокринолога. Якщо пацієнт отримав внутрішньом'язову або внутрішньосуглобову ін'єкцію глюкокортикоїдів, тест на кортизол слід проводити не раніше ніж через 4 тижні. Важливо враховувати, що пероральний прийом естрогенів може впливати на рівень кортизолу, тому їх необхідно припинити за 6 тижнів до обстеження; при цьому слід рекомендувати альтернативну контрацепцію або перехід на трансдермальну форму естрогену при замісній гормональній терапії. У разі

Таблиця 1. Інтерпретація рівня сироваткового кортизолу за результатами тесту з 8:00 до 9:00 ранку [4]

Рівень сироваткового кортизолу, нмоль/л	Особи віком від 16 років	Діти та молодь віком від 1 року до 16 років
До 150	- Пациєнт, який, ймовірно, має НН - Направити пацієнта до ендокринолога - Розглянути можливість початку лікування НН (див. розділ про рутинне фармакологічне лікування)	- Пациєнт, який, ймовірно, має НН - Терміново направити пацієнта до педіатра або дитячого ендокринолога - Якщо пацієнт у критичному стані, дотримуватися рекомендацій щодо невідкладного лікування надниркової кризи для дітей і молоді до 16 років
150–300	- Пациєнт, для якого ймовірність недостатності надниркових залоз є невизначеною - Розглянути можливість повторного тесту на рівень сироваткового кортизолу - Якщо рівень залишається незмінним, звернутися за консультацією до ендокринолога або направити пацієнта на обстеження	- Пациєнт, для якого ймовірність недостатності надниркових залоз є невизначеною - Розглянути можливість повторного тесту на рівень сироваткового кортизолу - Якщо рівень залишається незмінним, звернутися за консультацією до педіатра або дитячого ендокринолога
Понад 300	НН є вкрай малоймовірною	НН є вкрай малоймовірною

підозри на надниркову кризу у пацієнта, який приймає естрогени, рівень кортизолу слід аналізувати з урахуванням їхнього впливу на результати тесту.

Зверніть увагу, що порогові значення застосовуються лише для сучасних імуноферментних аналізів. У разі використання альтернативних методів аналізу слід дотримуватися місцевих клінічних рекомендацій.

Рутинне фармакологічне лікування. Замісна терапія кортикостероїдами є основним підходом до лікування недостатності надниркових залоз. Глюкокортикоїди та, за необхідності, мінералокортикоїди слід призначати пацієнтам із первинною недостатністю надниркових залоз або вродженою гіперплазією наднирників, тоді як при вторинній і третинній недостатності надниркових залоз достатньо лише глюкокортикоїдів. При призначенні кортикостероїдної терапії необхідно дотримуватися відповідних рекомендацій:

- таблиця 2 для пацієнтів віком від 16 років,
- таблиця 3 для дітей і молоді віком від 1 до 16 років,
- таблиця 4 для немовлят до 1 року.

При призначенні кількох доз гідрокортизону з негайним вивільненням більшу дозу слід приймати вранці, а меншу – ввечері, імітуючи природний добовий ритм секреції кортизолу. Оптимальна добова доза визначається на основі клінічної відповіді.

При призначенні кількох доз гідрокортизону з негайним вивільненням більшу дозу слід приймати вранці, а меншу – ввечері, імітуючи природний добовий ритм секреції кортизолу. Оптимальна добова доза визначається на основі клінічної відповіді.

Таблиця 2. Замісна терапія кортикостероїдами при недостатності надниркових залоз у пацієнтів старше 16 років [4]

Лікування	Первинна НН	Вроджена гіперплазія надниркових залоз (ВГН)	Вторинна та третинна НН
Глюкокортикоїд першої лінії	Гідрокортизон: загальна добова доза 15–25 мг перорально, поділена на 2–4 прийоми	Гідрокортизон: загальна добова доза 15–25 мг перорально, поділена на 2–4 прийоми. Для контролю ВГН, за необхідності, слід розглянути можливість застосування вищих доз після консультації зі спеціалістом	Гідрокортизон: загальна добова доза 15–25 мг перорально, поділена на 2–3 прийоми
Альтернативний глюкокортикоїд (наприклад, якщо декілька прийомів на добу недоцільні)	Преднізолон (якщо ріст уже завершився): загальна добова доза 3–5 мг перорально	Преднізолон (якщо ріст уже завершився): загальна добова доза 3–5 мг перорально. За необхідності контролю ВГН можна розглянути вищі дози після консультації зі спеціалістом	Преднізолон (якщо ріст уже завершився): загальна добова доза 3–5 мг перорально
Альтернативний глюкокортикоїд (наприклад, якщо декілька прийомів на добу недоцільні)	Модифіковані таблетки гідрокортизону (якщо ріст уже завершився) перорально. Станом на серпень 2024 року модифіковані таблетки гідрокортизону не мали офіційного показання для застосування у дітей до 18 років. Див. інформацію NICE щодо призначення ліків	Модифіковані капсули гідрокортизону (якщо ріст уже завершився) перорально. Або дексаметазон (лише за рекомендацією спеціаліста): загальна добова доза 300–500 мкг перорально.	Модифіковані таблетки гідрокортизону (якщо ріст уже завершився) перорально. Станом на серпень 2024 року модифіковані таблетки гідрокортизону не мали офіційного показання для застосування у дітей до 18 років. Див. інформацію NICE щодо призначення ліків
Мінералокортикоїд (за необхідності для нормалізації рівня електролітів, плазматичного реніну, зменшення постуральних симптомів і потягу до солі)	Флудрокортизон початкова добова доза 50 мкг із подальшим коригуванням залежно від відповіді до 300 мкг перорально. Для молодих та фізично активних людей слід розглянути можливість вищої добової дози. Станом на серпень 2024 року дози флудрокортизону понад 300 мкг на добу не мали офіційного показання. Див. інформацію NICE щодо призначення ліків	Флудрокортизон початкова добова доза 50 мкг із подальшим коригуванням залежно від відповіді до 300 мкг перорально. Для молодих та фізично активних людей слід розглянути можливість вищої добової дози. Станом на серпень 2024 року дози флудрокортизону понад 300 мкг на добу не мали офіційного показання. Див. інформацію NICE щодо призначення ліків	Мінералокортикоїд не призначається при вторинній та третинній недостатності надниркових залоз

Див. BNF (Британський національний формуляр) щодо відповідного застосування та дозування для окремих груп пацієнтів, зокрема осіб із порушенням функції печінки або нирок, вагітних і жінок, які годують груддю.

Таблиця 3. Замісна терапія кортикостероїдами при недостатності надниркових залоз у дітей і молоді віком від 1 до 16 років [4]

Лікування	Первинна НН	Вроджена гіперплазія надниркових залоз	Вторинна та третинна НН
Глюкокортикоїд першої лінії	Гідрокортизон загальна добова доза 8–10 мг/м ² перорально, поділена на 3–4 прийоми	Гідрокортизон загальна добова доза 9–15 мг/м ² перорально, поділена на 3–4 прийоми	Гідрокортизон загальна добова доза 8–10 мг/м ² перорально, поділена на 3–4 прийоми
Альтернативний глюкокортикоїд (наприклад, якщо декілька прийомів на добу недоцільні)	Преднізолон (якщо ріст уже завершився): загальна добова доза 3–5 мг перорально у 1–2 прийоми	Преднізолон (якщо ріст уже завершився): загальна добова доза 3–5 мг перорально у 1–2 прийоми	Преднізолон (якщо ріст уже завершився): загальна добова доза 3–5 мг перорально у 1–2 прийоми
Альтернативний глюкокортикоїд (наприклад, якщо є проблеми з дотриманням режиму лікування або якщо гідрокортизон з негайним вивільненням чи преднізолон не підходять)	Для молоді від 12 років розглянути можливість застосування модифікованих таблеток гідрокортизону (якщо ріст уже завершився) перорально. Станом на серпень 2024 року модифіковані таблетки гідрокортизону не мали офіційного показання для застосування у дітей до 18 років. Див. інформацію NICE щодо призначення ліків	Для молоді від 12 років розглянути можливість застосування модифікованих капсул гідрокортизону (якщо ріст уже завершився) перорально	Для молоді від 12 років розглянути можливість застосування модифікованих таблеток гідрокортизону (якщо ріст уже завершився) перорально. Станом на серпень 2024 року модифіковані таблетки гідрокортизону не мали офіційного показання для застосування у дітей до 18 років. Див. інформацію NICE щодо призначення ліків
Мінералокортикоїд (за необхідності для нормалізації рівня електролітів, плазмового реніну, зменшення постуральних симптомів і потягу до солі)	Флудрокортизон початкова добова доза 50–300 мкг перорально, коригована залежно від відповіді	Флудрокортизон початкова добова доза 50–300 мкг перорально, коригована залежно від відповіді	Мінералокортикоїд не призначається

Див. BNFC щодо відповідного застосування та дозування для окремих груп пацієнтів, зокрема для осіб із порушенням функції печінки або нирок.

Таблиця 4. Замісна терапія кортикостероїдами при недостатності надниркових залоз у немовлят віком до 1 року [4]

Лікування	Первинна НН	Вроджена гіперплазія надниркових залоз	Вторинна та третинна НН
Глюкокортикоїд	Гідрокортизон: загальна добова доза 8–10 мг/м ² перорально, поділена на 3–4 рівні прийоми	Гідрокортизон: загальна добова доза 9–15 мг/м ² перорально, поділена на 3–4 рівні прийоми. За необхідності можна розглянути вищі дози після консультації зі спеціалістом	Гідрокортизон: загальна добова доза 8–10 мг/м ² перорально, поділена на 3–4 рівні прийоми
Мінералокортикоїд (за необхідності)	Флудрокортизон: початкова добова доза 50–200 мкг перорально. Можуть знадобитися вищі дози один раз на день, а також коригування дози при прийомі соляних добавок	Флудрокортизон: початкова добова доза 50–200 мкг перорально. Можуть знадобитися вищі дози один раз на день, а також коригування дози при прийомі соляних добавок	Мінералокортикоїд не призначається

Див. BNFC щодо відповідного застосування та дозування для окремих груп пацієнтів, зокрема осіб із порушенням функції печінки або нирок.

Підвищувати дозу замісних глюкокортикоїдів необхідно у пацієнтів, які приймають індуктори ферментів (наприклад, антиретровірусні препарати) (рекомендація 1.3.3). Не застосовуйте гідрокортизон у вигляді підшкірної помпи, внутрішньом'язово або внутрішньовенно для рутинної щоденної замісної терапії (рекомендація 1.3.4).

Гіпонатріємія. Для людей із первинною недостатністю надниркових залоз та стійкою гіпонатріємією, незважаючи на прийом максимальної дози флудрокортизону, слід розглянути можливість додаткового прийому хлориду натрію відповідно до рекомендацій ендокринолога (рекомендація 1.3.5). Для людей із первинною недостатністю надниркових залоз і вираженою втратою солі на момент діагностики (наприклад, у новонароджених) слід вводити 0,9 % розчин хлориду натрію внутрішньовенно відповідно до рекомендацій ендокринолога (рекомендація 1.3.6).

Інструменти невідкладної допомоги. Згідно із рекомендаціями NICE, людям із первинною та вторинною недостатністю наднир-

кових залоз слід надати 2–3 набори для невідкладної допомоги, а особам із третинною недостатністю, які мали надниркову кризу, варто розглянути можливість надання такого набору. Кожен набір повинен містити засоби для внутрішньом'язової ін'єкції гідрокортизону: попередньо змішаний гідрокортизону натрію фосфат 100 мг / 1 мл (1 флакон), або гідрокортизону натрію сукцинат 100 мг у вигляді порошку та 5 мл або 10 мл води для ін'єкцій (1 флакон); дві сині голки (G23, 0,6×30 мм); два шприци об'ємом 2 мл; письмові інструкції у зрозумілому форматі (наприклад, із діаграмами або малюнками) щодо приготування та введення невідкладної внутрішньом'язової ін'єкції гідрокортизону, а також безпечної утилізації голки і шприців; картки екстреної допомоги при недостатності стероїдів (рис. 1); гель глюкози (тільки для немовлят, дітей і молоді до 16 років); одну помаранчеву голку (G25, 0,5×25 мм) та шприц об'ємом 1 мл (тільки для немовлят віком до 1 року). Важливо навчити пацієнтів і тих, хто за ними доглядає, правильно користуватися цими наборами та регулярно перевіряти термін придатності їхніх компонентів.



Рис. 1. Екстрена стероїдна картка NHS (червона).

Картка допомагає медичним працівникам швидко розпізнати пацієнтів із недостатністю надниркових залоз під час невідкладної госпіталізації або проведення процедур, щоб забезпечити своєчасне й належне введення стероїдної терапії. Картка містить чіткі інструкції щодо першочергових дій у разі невідкладного стану. Крім того, на ній розміщено QR-код, що веде до додаткових спеціалізованих рекомендацій. Цю картку лікар повинен видавати всім пацієнтам із первинною недостатністю надниркових залоз, а також тим, хто залежний від стероїдів, тобто перебуває на тривалому стероїдному лікуванні [4].

Мене́джмент пацієнтів під час фізіологічного стресу.

Необхідно забезпечити додаткові запаси пероральних глюкокортикоїдів для покриття підвищеного дозування під час періодів фізіологічного стресу (дозування у дні погіршення стану здоров'я). Для людей, які приймають гідрокортизон із модифікованим вивільненням, надайте запаси гідрокортизону негайного вивільнення. Рекомендація 1.1.4 надає інформацію щодо питань дозування у дні погіршення самопочуття.

Пацієнти старше 16 років. Пунктом 1.4.2 регламентовано, що у періоди значного фізіологічного стресу необхідно призначати щонайменше 40 мг перорального гідрокортизону на добу у 2–4 розподілених дозах або щонайменше 10 мг перорального преднізолону на добу у 1–2 розподілених дозах до моменту вирішення гострого захворювання або фізичної травми. Згідно з пунктом 1.4.3, необхідно повідомити людям, які приймають щоденну пероральну дозу преднізолону 10 мг або більше, що їм не потрібно додаткове дозування у дні погіршення самопочуття, але вони можуть розділити свою загальну добову дозу на 2 рівні прийоми. За пунктом 1.4.4 необхідно не збільшувати дозування глюкокортикоїдів на тривалий період. Якщо людина блює протягом 30 хвилин після прийому пероральної дози, потрібно порадити їй прийняти додаткову дозу після припинення блювання у подвійному розмірі від початкової дози. Якщо блювання повторюється протягом 30 хвилин, потрібно ввести внутрішньом'язово гідрокортизон і порадити людині звернутися до відділення невідкладної допомоги. Госпіталізуйте людину під час періодів фізіологічного стресу, якщо вона не може засвоювати пероральні глюкокортикоїди, наприклад, у випадку тривалої діареї або блювання. Введіть 100 мг гідрокортизону внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Дивіться рекомендацію 1.7.1 щодо екстреного лікування надниркової кризи. Для людей, які були госпіталізовані з недостатністю надниркових залоз, необхідно застосовувати дозування у дні погіршення самопочуття з пероральними глюкокортикоїдами (дивіться рекомендацію 1.4.2). Якщо стан людини є важким (наприклад, при сепсисі або перебуванні у відділенні інтенсивної терапії), після початкової дози, рекомендованої в 1.4.6, необ-

хідно вводити 200 мг гідрокортизону внутрішньовенно протягом 24 годин або 50 мг гідрокортизону внутрішньом'язово або внутрішньовенно 4 рази на день, а також отримати консультацію спеціаліста-ендокринолога. Згідно з пунктом 1.4.8, для людей, які проходять планову або екстрену хірургію чи інвазивні медичні процедури, варто призначати глюкокортикоїди (внутрішньом'язово або внутрішньовенно) відповідно до таблиць 1 і 2 у Woodcock et al. [5].

Для немовлят, дітей і молоді до 16 років слід дотримуватися розділів 2–5 у консенсусних рекомендаціях Британського товариства дитячої ендокринології та діабету (BSPED) щодо недостатності надниркових залоз.

Таблиця 5. Рекомендовані дози для внутрішньо- та післяопераційного заміщення стероїдів у дорослих із первинною та вторинною недостатністю надниркових залоз [5]

Операція	Внутрішньоопераційне заміщення стероїдів	Післяопераційне заміщення стероїдів
Операція з анестезією (загальною або регіональною), включаючи репозицію суглоба, ендоскопію, забір яйцеклітин для ЕКЗ	Гідрокортизон 100 мг внутрішньовенно на індукції, з негайним початком безперервної інфузії гідрокортизону 200 мг / 24 год	Гідрокортизон 200 мг / 24 год внутрішньовенно через інфузію, поки пацієнт не зможе приймати ліки перорально, або для пацієнтів із післяопераційним блюванням (альтернативно, гідрокортизон 50 мг кожні 6 годин внутрішньом'язово) Відновлення ентерального прийому – подвоєне дозування гідрокортизону протягом 48 годин або до одного тижня після великої операції При швидкому відновленні Подвоєне дозування гідрокортизону протягом 24 годин
Операції на кишечнику, що вимагають використання проносних або клізм	Підготовка кишечника під клінічним наглядом. Розглянути можливість внутрішньовенного введення рідин і глюкокортикоїдів, особливо для пацієнтів, залежних від флудрокортизону або вазопресину. Гідрокортизон 100 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово на початку процедури	Відновлення ентерального прийому – подвоєне дозування гідрокортизону протягом 24 годин
Пологи та вагінальні пологи	Гідрокортизон 100 мг внутрішньовенно на початку пологів, з негайним початком безперервної інфузії гідрокортизону 200 мг / 24 год Альтернативно: гідрокортизон 100 мг внутрішньом'язово, після чого 50 мг кожні 6 годин внутрішньом'язово	Відновлення ентерального прийому – подвоєне дозування гідрокортизону протягом 48 годин
Кесарів розтин	Див. «Операція з анестезією»	

Таблиця 6. Рекомендовані дози для внутрішньо- та післяопераційного заміщення стероїдів у дорослих, які отримують адреносупресивні дози стероїдів (еквівалент преднізолону ≥ 5 мг протягом 4 тижнів або довше) [5]

Операція	Внутрішньоопераційне заміщення стероїдів	Післяопераційне заміщення стероїдів
Велика операція	Гідрокортизон 100 мг внутрішньовенно на індукції, з негайним початком безперервної інфузії гідрокортизону 200 мг / 24 год Альтернативно: дексаметазон 6–8 мг внутрішньовенно, якщо використовується, забезпечує покриття на 24 години	Гідрокортизон 200 мг / 24 год внутрішньовенно через інфузію, поки пацієнт не може приймати ліки перорально (альтернативно, гідрокортизон 50 мг кожні 6 годин внутрішньом'язово) Відновлення ентерального прийому глюкокортикоїдів у подвоєній терапевтичній дозі протягом 48 годин, якщо відновлення неускладнене. В іншому разі продовжувати подвійну пероральну дозу до одного тижня
Операції на поверхні тіла та операції середньої складності	Гідрокортизон 100 мг внутрішньовенно на індукції, з негайним початком безперервної інфузії гідрокортизону 200 мг / 24 год Альтернативно: дексаметазон 6–8 мг внутрішньовенно, якщо використовується, забезпечує покриття на 24 години	Подвоєне звичайне дозування глюкокортикоїдів протягом 48 годин, потім повернення до стандартної терапевтичної дози за відсутності ускладнень
Операції на кишечнику, що вимагають використання проносних або клізм	Продовжуйте прийом звичайної дози глюкокортикоїдів. Вводьте еквівалентну внутрішньовенну дозу у разі тривалого неможливого перорального прийому У разі сумнівів щодо функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та ризику недостатності надниркових залоз лікуйте пацієнта, як при первинній недостатності надниркових залоз	
Пологи та вагінальні пологи	Гідрокортизон 100 мг внутрішньовенно на початку пологів, з негайним початком безперервної інфузії гідрокортизону 200 мг / 24 год Альтернативно: гідрокортизон 100 мг внутрішньом'язово, після чого 50 мг кожні 6 годин внутрішньом'язово	
Кесарів розтин	Див. розділ «Велика операція»	

Нефармакологічне лікування, згідно з рекомендаціями NICE, підкреслює необхідність надати людям із недостатністю надниркових залоз або з високим ризиком її розвитку, а також їхнім родинам і доглядальникам, інформацію про щоденне дозування, правила прийому стероїдів у дні погіршення самопочуття та лікування кризових станів під час фізіологічного стресу; запропонувати сині картки лікування стероїдами (рис. 2) людям, які приймають екзогенні глюкокортикоїди для неендокринних станів і мають ризик розвитку третинної недостатності надниркових залоз.

Ведення вагітності. При підготовці до вагітності необхідно надати консультацію щодо планування вагітності фахівцями, які мають досвід ведення вагітних із недостатністю надниркових залоз, для всіх осіб, які мають цей діагноз і планують вагітність (пункт 1.4.12), а також наголосити на безпеці та важливості продовження замісної терапії глюкокортикоїдами (а також мінералокортикоїдами при первинній недостатності надниркових залоз) під час вагітності (пункт 1.4.13).

Допологовий догляд. Вагітним із недостатністю надниркових залоз слід якомога раніше повідомити про свій стан сімейного лікаря та акушера-гінеколога. Моніторинг під час вагітності має здійснювати мультидисциплінарна команда, яка спеціалізується на веденні таких пацієнток. У третьому триместрі, за необхідності,

варто розглянути підвищення доз глюкокортикоїдів (а при первинній недостатності надниркових залоз – і мінералокортикоїдів) залежно від клінічних симптомів, рівня натрію в крові та ортостатичного артеріального тиску. У разі фізіологічного чи психологічного стресу під час вагітності, такого як лихоманка, інфекції, фізична травма або блювання, пов'язане з хворобою чи ранньою вагітністю, необхідно негайно прийняти додаткову дозу гідрокортизону 20 мг, а також дотримуватися правил дозування у дні погіршення самопочуття. Якщо блювання спричинене вагітністю, глюкокортикоїди слід приймати в моменти, коли немає нудоти, а при її тривалому збереженні – звернутися до спеціалістів. У випадку гіперемезису вагітних (нестримного блювання) рекомендується негайне введення 100 мг гідрокортизону внутрішньом'язово та звернення до відділення невідкладної допомоги або відділення ранньої вагітності. Таких пацієнток слід госпіталізувати для стаціонарного лікування, а в лікарні забезпечити введення протиблювотних препаратів і внутрішньовенну регідrataцію. Госпіталізованим із гіперемезисом слід призначати 200 мг гідрокортизону внутрішньовенно протягом 24 годин або 50 мг гідрокортизону внутрішньом'язово чи внутрішньовенно 4 рази на день. Лікарі-ендокринологи або акушерські спеціалісти мають надати консультацію щодо дозування та тривалості застосування високих доз гідрокортизону. Після виписки пацієнткам необхідно дотримуватися правил дозування у дні погіршення самопочуття до припинення щоденного блювання.

Допомога під час пологів. Під час пологів або при запланованому чи екстреному кесаревому розтині необхідно дотримуватися офіційних рекомендацій NICE щодо ведення жінок із медичними захворюваннями або акушерськими ускладненнями та їхніх дітей. Особливу увагу слід приділяти своєчасному та адекватному введенню кортикостероїдів, щоб запобігти наднирковій кризі під час пологів.

Післяпологовий догляд. Після народження дитини слід продовжити прийом пероральних глюкокортикоїдів за схемою для

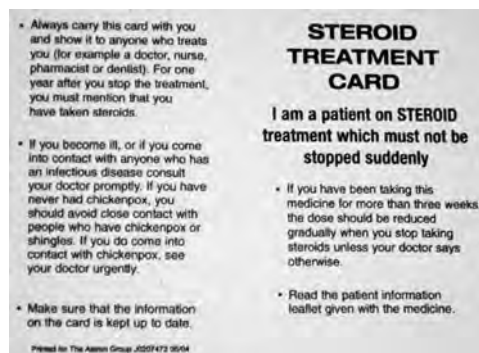


Рис. 2. Стероїдна лікувальна картка (синя). Картка надає пацієнтам рекомендації щодо зниження ризиків під час прийому стероїдів, а також містить інформацію про лікаря, який призначив лікування, препарат, дозування та тривалість терапії.

хворобливих днів протягом 48 годин, після чого повернутися до звичайної дози. У разі тривалого післяпологового фізіологічного стресу необхідно дотримуватися правил дозування у дні погіршення самопочуття відповідно до рекомендацій щодо фізіологічного стресу. Якщо в третьому триместрі відбулося збільшення доз глюкокортикоїдів або мінералокортикоїдів, їх слід поступово зменшити до того рівня, що був до вагітності.

Коли слід підозрювати надниркову кризу. Необхідно розглядати надниркову кризу як потенційно зворотну причину критичного стану у людей, які мають будь-яку з таких ознак: низький артеріальний тиск (включаючи ортостатичну гіпотензію); гіперпігментацію (тільки при первинній недостатності надниркових залоз); гіпонатріємію; гіпоглікемію (особливо у дітей); циркуляторний шок або колапс; стан, що не піддається початковому лікуванню. Варто розглядати надниркову кризу у людей із недостатністю надниркових залоз або високим ризиком її розвитку, які мають більш легкі, але тривожні симптоми, зокрема: млявість; блідість; липку, вологу шкіру; відчуття холоду або лихоманку; сплутаність свідомості або зміну психічного стану; слабкість.

Менеджмент глюкокортикоїдів для запобігання недостатності надниркових залоз. Для людей, які приймали глюкокортикоїди для лікування основного захворювання більше 4 тижнів (для пацієнтів старше 16 років) або більше 3 тижнів (для дітей до 16 років) і більше не потребують їх, слід зменшити дозу до фізіологічного еквівалента щоденної дози, а потім розглянути подальше поступове зниження, застосовуючи цю дозу: через день протягом 2 тижнів; потім двічі на тиждень протягом 2 тижнів; після чого припинити прийом. Рішення щодо зменшення дозування глюкокортикоїдів має ухвалювати клінічна команда, яка ініціювала лікування.

Для людей, які приймали глюкокортикоїди більше 12 тижнів і більше не потребують їх, після зниження до фізіологічного еквівалента щоденної дози слід розглянути ще більш поступове зменшення дози, ніж зазначено у 1.9.1. Для людей, які приймають преднізолон, після досягнення щоденної дози 3 мг слід розглянути схему відміни преднізолону, запропоновану Імперським центром ендокринології (Лондон, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії).

Для пацієнтів старше 16 років слід розглянути перехід із дексаметазону на преднізолон для поступового зниження нижче фізіологічного еквівалента дози, а для немовлят, дітей і молоді до 16 років – перехід на гідрокортизон.

Для осіб віком від 16 років не слід рутинно замінювати преднізолон на гідрокортизон для поступового зниження нижче фізіологічного еквівалента дози. Такий перехід можна розглянути для немовлят, дітей і молоді до 16 років. Поінформуйте людей, які поступово зменшують дозу глюкокортикоїдів нижче фізіологічного еквівалента дози, що можливі тимчасові симптоми, такі як втомлюваність, зниження апетиту, пригнічений настрій. Також слід надати інформацію про правила дозування у дні погіршення самопочуття та замісну терапію глюкокортикоїдами під час інвазивних процедур і операцій.

Моніторинг людей, які поступово зменшують дозу глюкокортикоїдів нижче фізіологічного еквівалента, має включати відстеження ознак і симптомів недостатності надниркових залоз та інформування родини та тих, хто здійснює догляд, про можливі симптоми.

Якщо у людини, яка зменшує дозу глюкокортикоїдів нижче фізіологічного еквівалента, з'являються ознаки недостатності надниркових залоз, або якщо у дітей до 16 років після початкового зменшення дози глюкокортикоїдів рівень кортизолу в сироватці крові (о 8–9 ранку) виявляється низьким, слід призначити подвійну фізіологічну еквівалентну дозу глюкокортикоїдів щодня до зникнення симптомів.

Для дітей до 16 років слід розглянути тест на рівень кортизолу в сироватці о 8–9 ранку після початкового поступового зниження дози глюкокортикоїдів, навіть за відсутності ознак і симптомів недостатності надниркових залоз. Інтерпретувати результати слід згідно з таблицею 7.

Таблиця 7. Інтерпретація рівнів кортизолу в сироватці крові за результатами тесту о 8–9 ранку під час відміни глюкокортикоїдів [4]

Рівень кортизолу в сироватці	Пацієнти старше 16 років	Діти та молоді від 1 року до 16 років
Менше 150 нмоль/л	- Відновити прийом глюкокортикоїдів - Див. розділ про рутинне фармакологічне лікування - Направити пацієнта до ендокринолога	- Відновити прийом глюкокортикоїдів - Див. розділ про рутинне фармакологічне лікування - Направити пацієнта до педіатра або дитячого ендокринолога
150–300 нмоль/л	- Розглянути можливість повторного тестування рівня кортизолу - Якщо рівень залишається в цих межах, звернутися за консультацією або направити до ендокринолога	- Розглянути можливість повторного тестування рівня кортизолу. - Якщо рівень залишається в цих межах, звернутися за консультацією або направити до педіатра чи дитячого ендокринолога
Більше 300 нмоль/л	- Визнати, що надниркова недостатність дуже малоймовірна - Припинити прийом глюкокортикоїдів	- Визнати, що надниркова недостатність дуже малоймовірна - Припинити прийом глюкокортикоїдів

Коли та як тестувати недостатність надниркових залоз під час відміни глюкокортикоїдів.

Для пацієнтів старше 16 років тест на рівень кортизолу в сироватці о 8–9 ранку слід проводити лише у випадках, коли застосовувалася повільна схема зменшення дози глюкокортикоїдів (як зазначено в рекомендації 1.9.2) і якщо у пацієнта з'явилися ознаки підозрюваної недостатності надниркових залоз, причому результати тесту необхідно оцінювати відповідно до таблиці 7. У дітей до 16 років такий тест слід проводити після початкового поступового зменшення дози глюкокортикоїдів, навіть якщо симптоми недостатності надниркових залоз відсутні, а результати також слід аналізувати відповідно до таблиці 5. Під час проведення тесту на рівень кортизолу о 8–9 ранку необхідно тимчасово припинити прийом глюкокортикоїдів: преднізолон слід відмінити за 24 години до тесту, гідрокортизон – за 12 годин, а дексаметазон – за 72 години. Після завершення тесту необхідно відновити прийом глюкокортикоїдів у фізіологічному еквівалентному дозуванні.

Огляд рекомендацій NICE 2024 року щодо ідентифікації та ведення пацієнтів із недостатністю надниркових залоз є важливим сучасним інструментом для покращення діагностики, лікування та профілактики ускладнень цього стану. Висвітлені в ньому аспекти охоплюють як первинну, так і вторинну та третинну над-

ниркову недостатність, наголошуючи на необхідності комплексного підходу до ведення пацієнтів різних вікових груп. Особлива увага приділяється ранньому виявленню захворювання, диференційній діагностиці, тактиці ведення під час фізіологічного стресу, вагітності та хірургічних утручань, а також заходам невідкладної допомоги при наднирковій кризі. Сучасна клінічна практика демонструє, що вчасна ідентифікація недостатності надниркових залоз та правильне застосування замісної терапії є ключовими для покращення прогнозу та якості життя пацієнтів. Рекомендації NICE надають чіткі алгоритми ведення, що дозволяють стандартизувати підхід до лікування, мінімізувати ризики ускладнень та покращити довготривалі результати терапії. Вони є незамінним керівництвом для лікарів первинної ланки, ендокринологів, педіатрів, а також фахівців у галузі інтенсивної терапії та акушерства. З огляду на збільшення кількості пацієнтів, які отримують екзогенні глюкокортикоїди, та ризик розвитку надниркової недостатності після їх скасування, актуальність цих рекомендацій сьогодні є надзвичайно високою. Дотримання сучасних клінічних протоколів дозволяє своєчасно діагностувати недостатність надниркових залоз, ефективно управляти нею та

запобігати потенційно загрозливим для життя станам. Упровадження рекомендацій NICE у повсякденну клінічну практику є необхідним кроком для оптимізації надання медичної допомоги пацієнтам із цією патологією.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. R. Bornstein, B. Allolio, W. Arlt [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2016. – No. 101 (2). – P. 364–369.
2. Adrenal insufficiency / E. Charmandari, N. C. Nicolaides, G. P. Chrousos // Lancet. – 2014. – No. 383 (9935). – P. 2152–2167.
3. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality / O. Chabre, B. Goichot, D. Zenaty, J. Bertherat // Annals of Endocrinology (Paris). – 2017. – No. 78 (6). – P. 490–494.
4. Adrenal insufficiency: identification and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – 2024, Aug 28. PMID: 39631002.
5. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK / T. Woodcock, P. Barker, S. Daniel [et al.] // Anaesthesia. – 2020. – No. 75 (5). – P. 654–663. <https://doi.org/10.1111/anae.14963>

Summary

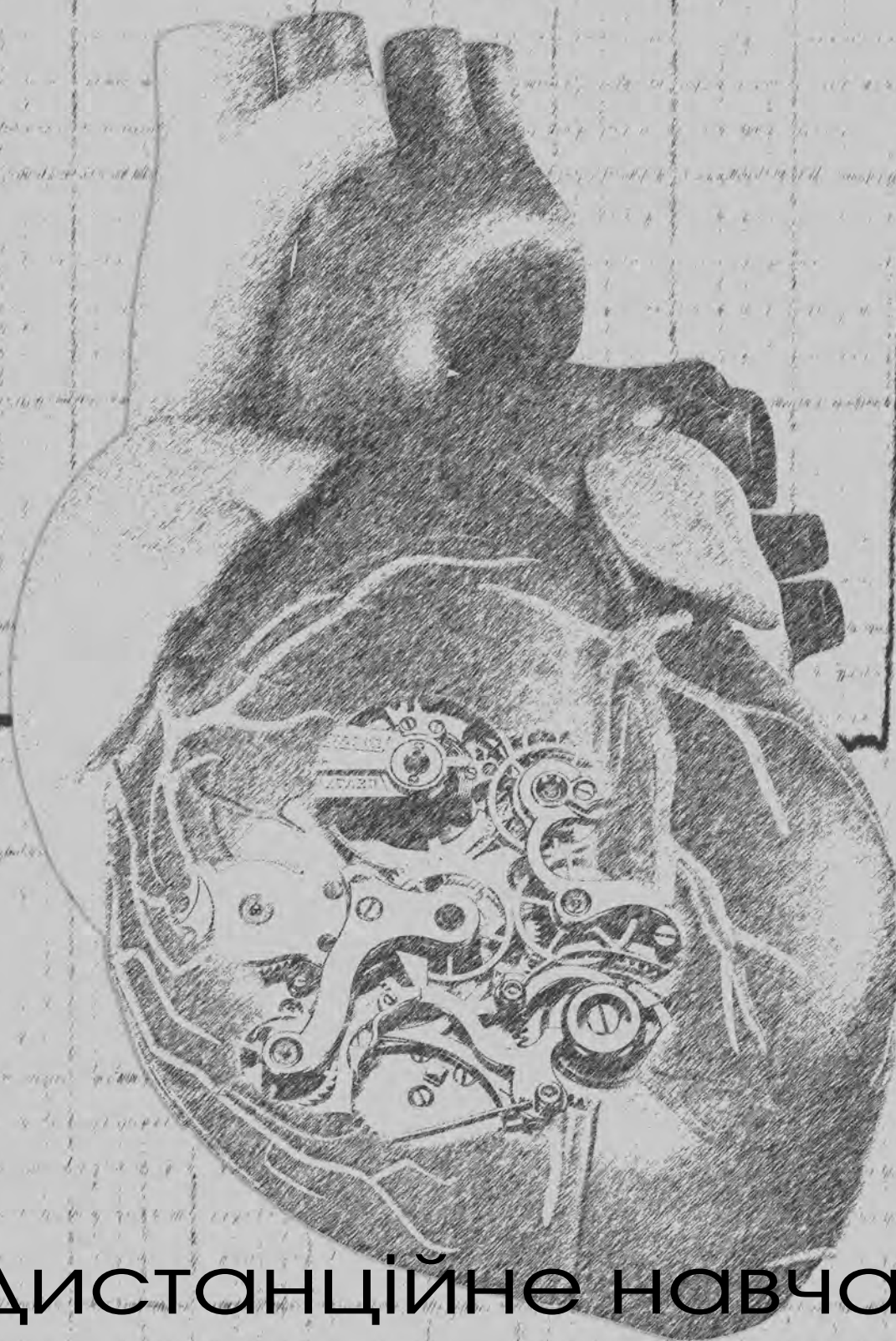
Identification and management of patients with hypothyroidism deficiency: a review of the NICE 2024 recommendations

A. K. Shkvarok

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

Supraneural deficiency (SN) is a clinical syndrome caused by decreased secretion of measles hormones in the supraneural cortex. The lack of overlying buds can be primary, secondary or tertiary. Primary ND, also known as Addison's disease (AD), develops when the epithelial glands are weakened due to the inability to produce enough cortisol, and sometimes aldosterone. Secondary DN results from insufficient production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by the pituitary gland, which leads to a decrease in cortisol production by the adrenal glands and their postural atrophy. Tertiary NN occurs through insufficient production of corticotropin-releasing hormone (CRH) by the hypothalamus, which leads to a decrease in the production of ACTH by the pituitary gland and, as a result, insufficient production of cortisol by the adrenal glands. NN can influence the body's ability to respond to stress and support other important functions in life. The breadth of NN depends on what type it is: HA is rare, affecting 100–140 people per million, while secondary supernatant deficiency occurs more often (150–280 cases per million) million), and data from the tertiary form are often grouped with the secondary. The NICE 2024 recommendations support the identification and management of DV in cats, children, toddlers and adults. The stench is aimed at improving the treatment of primary, secondary and tertiary NN, as well as for the prevention and management of a hypertensive crisis.

Key words: supraneural glands, bathing, glucocorticoids, NICE recommendations



Дистанційне навчання

фах – кардіологія

випуск 2/2025

УДК 616.1-036:616-056.7-008.9-07

О. О. БУТКО

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

Серцеві прояви хвороби Фабрі

Резюме

Стаття присвячена хворобі Фабрі – рідкісному генетичному захворюванню, спричиненому дефіцитом ферменту α -галактозидази А (α -Gal A) через мутації гена GLA. Розглядаються механізми розвитку патології, зокрема накопичення глоботріаозилцераміду (Gb3) в клітинах, що спричиняє їхню дисфункцію, запалення та ураження різноманітних органів. Описані фенотипи захворювання: класичний, із раннім початком і тяжким перебігом, та неklasичний, що переважно проявляється кардіологічними порушеннями. У статті висвітлено методи діагностики, зокрема для виявлення серцево-судинних проявів, а також сучасні підходи до лікування, включаючи ферментозамісну, шаперонну та симптоматичну терапію.

Ключові слова: хвороба Фабрі, хвороба накопичення, кардіоміопатія

Хвороба Фабрі (ХФ), також відома як хвороба Андерсона – Фабрі, була незалежно описана Йоганнесом Фабрі в Німеччині та Вільямом Андерсоном в Англії в 1898 році.

Хвороба Фабрі – це вроджене порушення метаболізму, при якому дефіцит або відсутність ферменту альфа-галактозидази А (α -Gal A) через патогенний генетичний варіант гена GLA спричиняє накопичення деяких продуктів розпаду клітин, головним чином глоботріаозилцераміду (Gb3) у лізосомах пацієнта.

Це накопичення викликає дисфункцію клітини та активує шляхи клітинної гіпертрофії, а також запалення та активацію імунітету. Це мультисистемний розлад, який вражає, зокрема, серце, нирки та мозок. Успадковується Х-зчепленим способом, тому чоловіки завжди страждають, тоді як ураження органів у жінок зазвичай розвивається пізніше в житті, але може стати подібним до чоловічого через феномен ліонізації.

Серцеві прояви при хворобі Фабрі можуть бути ідентичними до саркомерної гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП). Тому кардіоміопатія при ХФ розглядається як фенотип ГКМП.

Фенотипи хвороби Фабрі

Залежно від статі, феномену ліонізації та патогенного генетичного варіанту можна виділити два фенотипи:

Важкий клінічний фенотип, відомий як «класичний» Фабрі, що характеризується відсутністю або різко зниженою (<1 % від середньої норми) активністю α -Gal A, вираженим накопиченням Gb3 і появою симптомів у дитинстві чи підлітковому віці з наступною прогресуючою поліорганною недостатністю, найчастіше спостерігається у чоловіків (але не виключно) без залишкової активності ферментів.

«Некласичний» фенотип, серцевий варіант, або фенотип із пізнішим початком із неповним системним ураженням, який спостерігається як у чоловіків, так і у жінок, з деяким рівнем залишкової активності ферментів і в більшості випадків проявляється ізольованим ураженням серця.

Епідеміологія

Повідомлялося, що частота ХФ коливається від одного на 40 000 до одного на 117 000 чоловіків. Ця оцінка може бути низькою, оскільки скринінг у новонароджених свідчить про набагато вищу поширеність – до одного на 8800 новонароджених. Більшість даних про поширеність ґрунтуються на систематичному скринінгу популяції високого ризику з проявами, типовими для прогресуючої ХФ, такими як ГКМП, криптогенний інсульт або термінальна стадія ниркової недостатності.

Поширеність ХФ у пацієнтів із гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) нез'ясованого походження коливається від 0 до 12 % у ретельно відібраних когортах, але більшість досліджень показують значення приблизно від 0,5 % до 1 % у дорослих пацієнтів.

Генетика хвороби Фабрі

Хвороба Фабрі спричинена патогенними варіантами гена GLA, розташованого в Х-хромосомі (Xq22.1). На даний момент ідентифіковано понад 1000 варіантів, розподілених по гену GLA, більшість з яких є місенсними. Багато з них унікальні або «приватні» (тобто обмежені однією або декількома родинами), а частота нових варіантів становить менше 10 %. У жінок-носіїв патогенних варіантів GLA також може розвинути хвороба, хоча й у відстроченій та загалом легшій формі.

Змінна клінічна пенетрантність у жінок частково пояснюється процесом ліонізації, в якому одна з двох Х-хромосом у кожній клітині інактивується під час ембріонального розвитку та залишається інактивованою для всіх наступних мітотичних поділів. Це призводить до мозаїчної моделі експресії, коли деякі клітини експресують нормальну Х-хромосому, а інші – мутований алель GLA, розташований на іншій Х-хромосомі. Жінки з порушеною інактивацією Х, що експресує мутований алель, мають подібну тяжкість захворювання, як і гемізіготні чоловіки.

Патофізіологія хвороби Фабрі

Серцево-судинні ураження при хворобі Фабрі

Серцево-судинна патологія є однією з найпоширеніших і найнебезпечніших маніфестацій хвороби Фабрі. Головною причиною смертності серед пацієнтів з ХФ є серцево-судинні ускладнення, які однаково часто трапляються в чоловіків і жінок. Кардіологічні прояви цієї хвороби включають запалення міокарда, розвиток фіброзу, гіпертрофію лівого шлуночка та порушення ритму серця.

Основним механізмом ураження є накопичення глоботріаозилцераміду (Gb3) в клітинах серцево-судинної системи, що призводить до ураження ендотеліальних клітин, кардіоміоцитів, клітин провідної системи та судинної гладкої мускулатури. Це викликає ендотеліальну дисфункцію, посилює запальні реакції та стимулює розвиток фіброзних змін у міокарді. Відкладання Gb3 у стінках судин сприяє гіпертрофії судинних клітин, порушенню мікроциркуляції та розвитку ішемії, що підвищує ризик інфаркту міокарда.

З часом ендотеліальна дисфункція призводить до порушення рівноваги між оксидом азоту та активними формами кисню, що викликає звуження судин, запальні реакції та тромбоутворення. Ці зміни сприяють прогресуванню серцевої недостатності, розвитку аритмій і зниженню скоротливості міокарда. Близько 60 % пацієнтів із ХФ страждають на порушення серцевого ритму, серед яких брадикардія, атріовентрикулярні блокади та шлуночкові тахіаритмії. У пацієнтів із вираженою ГЛШ та фіброзом міокарда підвищується ризик розвитку фатальних аритмій та раптової серцевої смерті.

Ниркові ураження при хворобі Фабрі

Разом із серцево-судинними порушеннями, ниркові ураження є однією з основних причин інвалідизації та смертності пацієнтів з ХФ. Вже у ранньому дитячому віці можуть спостерігатися перші ознаки нефропатії, викликані відкладенням Gb3 у клітинах нирок. Найбільш уразливими є подоцити, клітини гломерулярного ендотелію, судинна гладка мускулатура та тубулярний епітелій. На ранніх стадіях хвороби виявляється сегментарна втрата подоцитарних відростків, що може передувати розвитку протеїнурії та зниженню швидкості клубочкової фільтрації (eGFR). Прогресування нефропатії супроводжується втратою подоцитів, що зрештою призводить до підвищення рівня білка в сечі, зниження функції нирок і розвитку хронічної ниркової недостатності. За відсутності ранньої ферментозамісної терапії (ФЗТ) хвороба прогресує до термінальної стадії ниркової недостатності, що вимагає діалізу або трансплантації нирки.

Клінічні прояви хвороби Фабрі

У чоловіків із класичним фенотипом хвороби Фабрі захворювання починається в дитячому віці та проявляється системними симптомами, пов'язаними з периферичною нервовою системою (невропатичний біль, втрата слуху, запаморочення), а також дерматологічними (ангіокератоми та порушення потовиділення (ангідроз, гіпогідроз або гіпергідроз)), офтальмологічними (вертикальна корнея, ретинальна васкулопатія) та шлунково-кишковими порушеннями (нудота, блювання, діарея, біль у животі, труднощі зі збільшенням ваги).

У другому-третьому десятиліттях життя стають очевидними ураження нирок (протеїнурія, альбумінурія, прогресуюча ниркова недостатність), цереброваскулярні (інсульт/ТІА, судинні аномалії, епілепсія, нейропсихіатричні прояви (депресія та зниження когнітивних функцій)), легеневі (можуть імітувати хронічне обструктивне захворювання легень) та опорно-рухові прояви. Ці позасерцеві ознаки можуть допомогти виявити пацієнтів із недіагностованою ХФ та диференціювати її від інших варіантів ГМКП.

Серцеве ураження може проявлятися різними симптомами, такими як втома, задишка, біль у грудях і серцебиття. Порушення діастолічної функції зазвичай трапляється у пацієнтів із ГЛШ, що призводить до серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (СНЗБФВ), яка на пізніх стадіях може прогресувати до систолічної дисфункції.

Стенокардія є частим проявом кардіоміопатії при ХФ, описані також випадки інфарктів міокарда без значних уражень епікардіальних коронарних артерій.

Виникнення фібриляції передсердь часто є ознакою значного ураження серця та може погіршувати симптоматику і прогноз через гемодинамічні порушення та підвищений тромбоемболічний ризик. Нерідким при ХФ є ураження провідної системи серця з розвитком високоступеневих атріовентрикулярних блокад (АВ-блокад). Стійка та нестійка шлуночкова тахікардія можуть ускладнювати перебіг хвороби, що визначає групу пацієнтів високого ризику, яким може знадобитися імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) для первинної або вторинної профілактики.

З огляду на серцеві ураження при ХФ були запропоновані клінічні стадії захворювання.

Клінічні стадії хвороби Фабрі (Оновлення консенсусу експертів Тайванського товариства кардіологів (TSCC) щодо хвороби Фабрі 2024)

Стадія 0. Негіпертрофічна – зазвичай перебігає безсимптомно, але можуть виникати біль у грудях і серцебиття. Провідна тканина може бути незначно уражена, і суправентрикулярні аритмії можуть виникати навіть на цій ранній фазі (зокрема, у деяких пацієнтів може спостерігатися фіброз міокарда перед явною ГЛШ).

I стадія. Гіпертрофічна-префіброзна – розвиток ГЛШ з часом асоціюється з появою задишки при фізичному навантаженні, зниження толерантності до фізичного навантаження, стенокардії та серцебиття. Біомаркери стресу серцевої стінки (N-кінцевий мозковий натрійуретичний пептид (NTproBNP)) і ураження міокарда (високочутливий тропонін) можуть бути корисними як індикатори залучення серця, тропонін є першим біомаркером, який буде змінено. Порушення функції провідної тканини (АВ-блокада) прогресивно погіршується, починаючи з брадикардії, хронотропної недостатності та дисфункції синусового вузла.

II стадія. Гіпертрофічно-фіброзна – дедалі частіше повідомляють про задишку під час фізичного навантаження та непереносимість фізичного навантаження, що пов'язано з підвищенням NTproBNP та тропоніну. У цій фазі аритмічний тягар є значним, включаючи шлуночкові тахіаритмії. Ризик розвитку фібриляції передсердь (ФП) і, як наслідок, кардіоемболічного інсульту, є високим у цій фазі.

Стадія III. Явна дисфункція – задишка та зниження функціональної здатності є найпоширенішими симптомами та можуть

мати кілька одночасних причин: систолічна дисфункція ЛШ, підвищений тиск наповнення, аритмії та/або хронотропна недостатність. Інфаркт міокарда/ішемія без обструктивного захворювання коронарних артерій (МІНОКА) може виникати частіше на пізніх стадіях.

Діагностика хвороби Фабрі

Скринінг у чоловіків

Пацієнти чоловічої статі з класичною формою захворювання мають дуже низьку (<1%) або відсутню активність AGAL-A, їх можна достовірно діагностувати за допомогою ферментативного дослідження лейкоцитів крові або сухої плями крові. Деякі пацієнти чоловічої статі з пізнім початком і переважно кардіальними формами захворювання мають залишкову активність AGAL-A, хоча все ще значно нижче нормальних значень, тобто нижче 30% норми.

Скринінг у жінок

У жінок із ХФ активність AGAL-A може бути нормальною, це означає, що діагноз зазвичай вимагає генотипування та точної інтерпретації виявлених варіантів GLA.

Зважаючи на поширеність некласичної форми ХФ, доцільним є скринінг активності ферменту α -GAL A або секвенування гена GLA у пацієнтів віком понад 40 років із незрозумілою ГЛШ (товщина стінки ≥ 13 мм), навіть за відсутності сімейного анамнезу.

Визначення глоботріаозилсфінгозину (Lyso-Gb3) у плазмі та сечі

Сучасні рекомендації передбачають застосування специфічних біомаркерів, таких як Lyso-Gb3, що демонструє високу чутливість і специфічність у діагностиці ХФ. Визначення Lyso-Gb3 у плазмі та сечі особливо корисне у випадках мінімального зниження ферментативної активності, що спостерігається у гетерозиготних жінок та пацієнтів із пізнім початком ХФ.

Регулярне вимірювання Lyso-Gb3 дає змогу:

- Диференціювати ХФ від інших кардіоміопатій зі схожими клінічними проявами, що сприяє ранній діагностиці;
- Отримати додаткову діагностичну інформацію у випадках негативного або сумнівного результату генетичного тестування;
- Відстежувати прогресування захворювання та ефективність проведеної терапії.

Визначення рівня Lyso-Gb3 є цінним інструментом для діагностики ХФ як у чоловіків, так і у жінок, особливо в ситуаціях, коли результати генетичного аналізу є негативними або непереконливими. Включення цього біомаркера до алгоритму діагностики ХФ може значно покращити виявлення хвороби на ранніх стадіях та сприяти персоналізованому підходу до лікування пацієнтів.

Діагностика ураження серцево-судинної системи при хворобі Фабрі

Електрокардіографія (ЕКГ)

Початкові зміни ЕКГ при хворобі Фабрі

Вкорочення інтервалу PQ без ознак додаткового шляху пов'язане зі скороченням тривалості зубця P (швидше за все через прискорену внутрішньопередсердну провідність) і є однією з перших ознак ураження серця у молодих хворих. Крім того, коротше співвідношення Т хвилі (часовий інтервал) [(Початок-Тпік) /

(Тпік-Ткінець)], що вказує на більш симетричну Т-хвилю, є ще однією чіткою знахідкою ЕКГ для пре-гіпертрофічної стадії ХФ.

Вольтажні ознаки ГЛШ, косонизхідна депресія ST та інверсія зубця Т у прекардіальних відведеннях практично завжди присутні при розвитку кардіоміопатії і можуть бути пов'язані із розвитком фіброзу. Наявність задньобокового фіброзу, характерного для серцевого варіанту хвороби Фабрі, може спричиняти депресію сегмента ST та інверсію зубця Т в інферолатеральних відведеннях у деяких пацієнтів із ХФ.

Пізнні зміни ЕКГ при хворобі Фабрі

Якщо уражена провідна система та автономна нервова система, на пізніх стадіях захворювання можуть розвиватися дисфункція синусового вузла, хронотропна недостатність (нездатність досягти 80% максимальної вікової частоти серцевих скорочень), атріовентрикулярна блокада (AB-блокада) та блокада ніжок пучка Гіса. Такі зміни є поширеними на пізніх стадіях хвороби і можуть бути несприятливим прогностичним маркером. Розвиваються різноманітні суправентрикулярні та шлуночкові аритмії (в т. ч. фібриляція і тріпотіння передсердь).

Ехокардіографія

Типові знахідки включають концентричне ремоделювання ЛШ або гіпертрофію без обструкції вихідного тракту ЛШ у спокої. Однак асиметричне потовщення міжшлуночкової перегородки або апікальна гіпертрофія не є винятком, інколи спостерігається динамічна обструкція вихідного тракту ЛШ. Інші типові ознаки включають гіпертрофію папілярних м'язів і потовщення стінки правого шлуночка. «Бінарний знак», що характеризується яскравим ендокардіальним шаром і прилеглою гіпоехогенністю внутрішньошлуночкової перегородки. Фракція викиду (ФВ) ЛШ зазвичай нормальна, але може бути знижена у пацієнтів із поширеним фіброзом, супутнім захворюванням коронарних артерій та диссинхронією шлуночків, спричиненою порушенням провідності. Ліве передсердя (ЛП) збільшене помірно, знижена його деформація і швидкість деформації. Деформація міокарда та швидкість деформації зазвичай знижені у пацієнтів з ГЛШ, особливо в задньо-латеральному базальному сегменті ЛШ, іноді з постсистолічним потовщенням. Діастолічна функція може бути нормальною на ранній стадії ураження серця, але в міру прогресування захворювання трансмітральний кровотік і доплерівська швидкість мітрального кільця стають ненормальними. Рестриктивний тип наповнення трапляється рідко і зазвичай пов'язаний із пізньою кардіоміопатією. Мітральний і аортальний клапани часто потовщені, з легкою або помірною регургітацією. У невеликій частині пацієнтів спостерігаються пролапс мітрального клапана або важка мітральна регургітація внаслідок дегенерації стулки. Розширення аорти від легкого до помірного, що включає корінь та висхідну аорту, часто спостерігається в запущених випадках. Ризик розшарування аорти невідомий, але майже напевно дуже низький. Судинні зміни при ХФ значні, включаючи ектазію базиллярних або вертебральних артерій, збільшення товщини інтими-медіа сонної або радіальної артерії та посилення жорсткості аорти.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця

За відсутності протипоказань, МРТ серця з контрастним посиленням слід розглянути для всіх дорослих пацієнтів, щоб оцінити анатомію серця, функцію шлуночків і наявність фіброзу міокарда.

Пізнє посилення гадолінію (LGE), яке відображає фіброз міокарда, як правило, поширене у середньому шарі міокарда задньо-бокової стінки. Спочатку вважалося, що фіброз спричинений ішемією тканини внаслідок накопичення ендотелієм гліко-сфінголіпідів у мікроциркуляторному руслі. Однак, крім накопичення нейтрального Gb3, інші механізми, такі як запалення та активація імунної системи, які згодом призводять до незворотного пошкодження органів, також залучені до пошкодження серця при ХФ.

Кількісні показники T1 картування міокарда знижені, особливо в межах міжшлуночкової перегородки, через збільшення вмісту ліпідів у міокарді. Зменшені значення T1 також виявлені в стінці правого шлуночка. При передгіпертрофічній стадії ХФ наявність низьких значень T1 корелює з ранніми ЕКГ та морфологічними кардіальними змінами, прогнозує погіршення тяжкості захворювання.

Це корисно для диференціювання ГЛШ при ХФ від інших поширених етіологій, таких як гіпертонічна хвороба серця та амілоїдоз, при яких фіброз, як очікується, буде пов'язаний із подовженням T1. Значення T1 можуть стати «псевдонормальними» або навіть підвищитися в задньо-боковій стінці, ураженій фіброзом на пізніх стадіях захворювання.

Ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ)

Ендоміокардіальну біопсію з аналізом зразка, включаючи електронну мікроскопію, слід розглянути у пацієнтів з ГЛШ, генетичними варіантами невідомого значення в гені GLA та значною залишковою активністю AGAL-A (>10 %), щоб підтвердити діагноз ХФ.

ЕМБ може бути корисною, коли підозрюється інша причина ураження міокарда або незвичні фенотипічні прояви чи клінічна еволюція. ЕМБ не рекомендується для визначення ефективності лікування або для подальшого спостереження за ураженням серця. ЕМБ має оцінюватися фахівцями-патологами та завжди включати дослідження електронної мікроскопії для виявлення пластинчастих тілець і внутрішньоклітинних включень, а також для виключення фенокопій ХФ.

Біомаркери серцевого ураження при хворобі Фабрі

Циркулюючі біомаркери, зокрема NT-proBNP та кардіальні тропоніни I/T (cTNI/cTNT), розглядаються як альтернативні маркери серцевого ураження при ХФ. NT-proBNP корелює з тяжкістю ХФ, що пов'язано з дисфункцією лівого шлуночка та міокардіальним ураженням. Підвищений рівень цього біомаркера може свідчити про надмірне ремоделювання міокарда та порушення діастолічної функції. Доведено, що NT-proBNP може бути ефективним у пресимптоматичному скринінгу пацієнтів з підозрою на ХФ.

Кардіальні тропоніни (cTNI/cTNT) є маркерами некрозу та пошкодження міокарда, що дозволяє оцінити активність та прогресування кардіоміопатії при ХФ. Їхній рівень корелює з наявністю LGE на кардіо-MPT, незалежно від коронарних уражень, і може бути корисним для визначення стадії хвороби.

Крім того, запальні біомаркери, такі як інтерлейкін-6 та високочутливий С-реактивний білок (вч-СРБ), можуть відображати активацію прозапальних механізмів, що робить їх перспективними для моніторингу та прогнозування перебігу ХФ (табл. 1).

Таблиця 1. Червоні прапорці в діагностиці хвороби Фабрі (2023 Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо лікування кардіоміопатій)

Екстракардіальні ознаки
- Відсутність передачі від батька до сина у родоводі
- Ураження нирок (діаліз, трансплантація нирки) або ГЛШ у родичів
- Нейропатичний біль
- Ангіокератоми
- Альбумінурія
- Вертицилярна рогівка (cornea verticillata)
- Гіпогідроз, непереносимість спеки/холоду та фізичних навантажень
- Шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, неспецифічний абдомінальний біль, запор, діарея)
- Втрата слуху (як прогресуюча, так і раптова), шум у вухах, запаморочення
Кардіальні ознаки
ЕКГ
- Короткий PQ-інтервал у молодих пацієнтів
- АВ-блокади у дорослих пацієнтів
- Брадикардія
- Хронотропна недостатність
- ГЛШ
Ехокардіографія
- ГЛШ при збереженій систолічній функції
- Гіпертрофія сосочкових м'язів
- Потовщення мітрального та аортального клапанів із легкою або помірною регургітацією
- Знижений глобальний поздовжній стрейн
MPT серця
- Базально-інферолатеральне пізнє накопичення гадолінію
- Низьке нативне T1 (з обережністю щодо «псевдонормалізації» в зонах фіброзу)
- Високий фокальний/глобальний T2
Лабораторні показники
- Підвищений високочутливий тропонін
- Підвищений NT-proBNP

Лікування хвороби Фабрі

Наразі схвалені ліки для зменшення накопичення Gb3 включають:

- рекомбінантну ферментозамісну терапію (ФЗТ) для заміни дефіциту ендогенного ферменту α -GAL A та
- шаперонну терапію для підвищення доступності ферменту α -GAL A всередині лізосом шляхом виправлення неправильного згортання α -GAL A.

Майбутні методи лікування включають:

- ФЗТ наступного покоління;
- генну терапію для зменшення накопичення Gb3;
- терапію відновлення субстрату для запобігання синтезу Gb3 de novo.

Ферментозамісна терапія (ФЗТ)

Зараз ФЗТ є наріжним каменем лікування ХФ і рекомендована з супроводжувальною терапією (мігаластатом) або без неї для запобігання або затримки прогресування ускладнень з боку нирок, серця та цереброваскулярних ускладнень.

Два доступних на даний момент препарати: агалсидаза альфа (Replagal) і агалсидаза бета (Fabrazyme) показали свою ефективність у клінічних дослідженнях щодо виведення Gb3 із плазми, клітин нирок і кардіоміоцитів. Обидва продукти можуть покращити якість життя, зменшити або стабілізувати масу ЛШ, зберегти функцію нирок і уповільнити зниження функції клубочків.

ФЗТ на сьогоднішній день є визнаним методом лікування пацієнтів із ХФ, і його рекомендується починати якомога раніше, щоб запобігти або відстрочити прогресування ураження органів. Є також дані, які показують, що серце гірше реагує на терапію в розвинених стадіях захворювання або коли виробляються анти-тіла до екзогенного ферменту.

Пацієнт не є кандидатом для ФЗТ при:

1. Поширеному фіброзу серця.
2. Термінальній стадії ниркової недостатності в поєднанні з розвинутою серцевою недостатністю класу IV за NYHA, без можливості трансплантації нирки.

3. Очікуваній тривалості життя <1 року.
4. Тяжкому зниженні когнітивних функцій.

Критерії припинення застосування ФЗТ:

1. Недотримання >50 % лікування.
2. Термінальна ниркова недостатність у поєднанні з розвинутою серцевою недостатністю класу IV за NYHA, без можливості трансплантації нирки.

3. Очікувана тривалість життя <1 року.

4. Тяжке зниження когнітивних функцій.

5. Відсутність відповіді протягом 1 року, коли єдиним показанням для проведення ФЗТ є нейропатичний біль при отриманні максимальної підтримувальної терапії, крім класичної ХФ чоловіків зі швидким прогресуванням.

Шаперонна терапія

Пероральний прийом мігаластату є альтернативним варіантом лікування, призначеним для пацієнтів зі специфічними «піддатливими» патогенними варіантами GLA.

Зв'язування фармакологічного шаперону, мігаластату, з активним центром α -галактозидази А стабілізує деякі мутантні ферменти, таким чином сприяючи правильному транспортуванню до лізосом, де дисоціація мігаластату дозволяє α -галактозидазі катаболізувати накопичені субстрати (табл. 2).

Терапія серцево-судинних проявів хвороби Фабрі**Контроль артеріальної гіпертензії при хворобі Фабрі**

Артеріальна гіпертензія спостерігається у 30–50 % пацієнтів із ХФ та є важливим фактором ризику ниркових, серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень. Адекватний контроль артеріального тиску (АТ) сприяє зниженню смертності, уповільненню прогресування захворювання та покращенню прогнозу пацієнтів із ХФ.

Таблиця 2. Допоміжна терапія при ураженні різних органів і систем при ХФ (Оновлення консенсусу експертів TSOC щодо хвороби Фабрі за 2024 рік)

Симптоми	Допоміжна терапія
Кардіальні	
Гіпертензія	Антигіпертензивні препарати, перевага інгібіторам АПФ або БРА (бета-блокатори не застосовуються при синусовій брадикардії)
Шлуночкова тахікардія	Антиаритмічні препарати, імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД)
Брадикардія	Імплантація кардіостимулятора
Серцева недостатність	Діуретики, інгібітор АПФ (БРА при непереносимості інгібіторів АПФ), ресинхронізуюча терапія (CRT-P або CRT-D), трансплантація серця
Ішемічна хвороба серця	Ангіопластика, аортокоронарне шунтування
Ниркові	
Ниркова недостатність (зниження eGFR, протеїнурія)	Інгібітор АПФ або БРА, терапія анемії
Термінальна стадія ниркової недостатності	Діаліз, трансплантація нирки (пріоритетний метод лікування)
Неврологічні	
Нейропатичний біль	Прегабалін, у разі резистентності – комбінація з інгібітором зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (наприклад, дулоксетином)
Інсульт	Антиагрегантна терапія
Депресія	Інгібітори зворотного захоплення серотоніну, психіатрична/психологічна допомога
Інші	
Диспепсія	Метоклопрамід, блокатори H2-рецепторів, дрібне та часте харчування
Втрата слуху	Слухові апарати, кохлеарний імплантат
Обструкція дихальних шляхів	Можливо бронходилататори, відмова від нікотину

Вибір антигіпертензивної терапії базується на органопро-текторних властивостях препаратів, особливо щодо нирок, серця та центральної нервової системи. Інгібітори АПФ (ІАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) є препаратами першої лінії завдяки їх антипротеїнуричному ефекту, що знижує ризик прогресування ниркової недостатності. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) забезпечують нефро- та кардіопротекцію, проте можуть спричиняти гіперкаліємію та погіршення функції нирок. Інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 (ІНЗКТГ2) – перспективна група препаратів, що мають антигіпертензивний і нефропротекторний ефекти, аналогічні блокаді ренін-ангіотензинової системи (РАС). Бета-блокатори застосовуються при ішемічній хворобі серця, тахіаритміях, однак вимагають обережності через ризик брадіаритмій. Антагоністи кальцієвих каналів (АКК) можуть використовуватися при стенокардії та обструкції вивідного тракту ЛШ (переважно верапаміл), проте доказова база щодо їх ефективності у пацієнтів із ХФ залишається обмеженою.

Важливим аспектом терапії є ретельний моніторинг АТ, оскільки надмірне зниження систолічного тиску (<120 мм рт. ст.) під час лікування може погіршити функцію нирок.

Терапія серцевої недостатності

Симптоми СН слід лікувати відповідно до поточних рекомендацій ESC, але з кількома застереженнями. Оскільки пацієнти з ХФ схильні до дисфункції синусового та АВ-вузла, бета-блокатори та івабрадин слід застосовувати з обережністю та контролювати за допомогою повторних холтерівських записів.

ІАПФ, БРА, АМР, ІНЗКТГ2 показані пацієнтам із систолічною дисфункцією, особливу увагу приділяють гіперкаліємії та функції нирок у пацієнтів із нефропатією. У симптоматичних пацієнтів із збереженою фракцією викиду можна розглянути можливість застосування фінеренону та ІНЗКТГ2, згідно з даними останніх досліджень по застосуванню цих препаратів при СНзбФВ.

При наявності блокади ніжок пучка Гіса на тлі СН хворим може бути застосована ресинхронізувальна терапія. У випадках тяжкої резистентної СН показана трансплантація серця.

Стенокардія

У пацієнтів із ХФ ішемічну хворобу серця слід лікувати за загальноприйнятими стандартами, однак необхідно дотримуватися обережності при застосуванні негативних хронотропних препаратів, таких як бета-блокатори, верапаміл, дилтіазем та івабрадин, через підвищений ризик брадикардії.

Менеджмент обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ЛШ)

Пацієнти з симптомами при фізичному навантаженні, спричиненими обструкцією вихідного тракту ЛШ, повинні лікуватися відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо гіпертрофічної кардіоміопатії. Бета-блокатори, верапаміл та дизопірамід слід застосовувати з обережністю з огляду на можливість виникнення брадикардії. У тяжко симптоматичних пацієнтів із ХФ, резистентних до медикаментозної терапії, успішно застосовували терапію зменшення перегородки (як перкутанні, так і хірургічні методи).

Терапія фібриляції передсердь

Пацієнти з ХФ погано переносять надшлуночкові тахіаритмії та фібриляцію передсердь (ФП) через порушене діастолічне наповнення. Тому перевага надається стратегії контролю ритму за допомогою медикаментозної терапії, електроімпульсної кардіоверсії або абляції. Однак довгостроковий успіх цих методів обмежений прогресуючою дилатацією передсердь, порушенням їх функції та змінами структури. У випадках рефрактерної ФП, яка не піддається кардіоверсії, важливим є ретельний контроль частоти серцевих скорочень, враховуючи також ризик брадикардії та порушень провідності. Як препарати першої лінії для контролю частоти серцевих скорочень зазвичай використовують бета-блокатори або антагоністи кальцієвих каналів (верапаміл і дилтіазем), тоді як аміодарону при ХФ намагаються уникати.

Аміодарон може змінювати рН лізосом, порушувати активність ферментів і спричиняти дисфункцію лізосом. Також він індукує фосфоліпідоз через пригнічення активності лізосомної фосфоліпази, що призводить до накопичення фосфоліпідів і формування ламелярних тілець. Відомі випадки декомпенсації серцевої недостатності після застосування аміодарону, підтверджені біопсією міокарда. Тому рекомендується частий

моніторинг ЕКГ (за допомогою Холтерівського моніторингу або носимих пристроїв).

Антикоагулянтна терапія рекомендована довічно для всіх пацієнтів із ХФ, які мають в анамнезі ФП, через високий ризик інсульту. Для вирішення питання про призначення антикоагулянтів не потрібно розраховувати бали за CHA₂DS₂-VA. Дані щодо вибору антикоагулянтів (прямих оральних антикоагулянтів чи варфарину) є обмеженими, але прямі оральні антикоагулянти можуть мати перевагу через нижчий ризик внутрішньочерепних кровотеч, оскільки ХФ може бути пов'язана з церебральними мікрокровотечами.

Терапія брадіаритмій

Двокамерна стимуляція може бути розглянута у симптоматичних пацієнтів із ХФ та доведеною хронотропною некомпетентністю. Імплантацію CRT-P слід розглядати у симптоматичних пацієнтів із показаннями до кардіостимуляції та ФВЛШ <50 % і подовженням QRS (QRS >120 мс). Імплантацію CRT-P можна також розглядати у симптоматичних пацієнтів із показаннями до стимуляції та ФВЛШ ≥50 % незалежно від тривалості QRS.

Профілактика раптової серцевої смерті (РСС)

Оскільки ХФ спеціально виключено зі звичайних калькуляторів ризику раптової серцевої смерті при ГКМП для первинної профілактики, імплантація пристрою, як правило, призначається для вторинної профілактики після значної аритмії або перерваної РСС.

В Експертному консенсусному документі ESC щодо лікування серцево-судинних проявів хвороби Фабрі 2020 є наступні рекомендації щодо імплантації ІКД.

Імплантація ІКД рекомендована пацієнтам із ХФ, які пережили зупинку серця внаслідок шлуночкової тахікардії (ШТ) або фібриляції шлуночків (ФШ), або які мають спонтанну стійку ШТ, що спричиняє синкопе або гемодинамічні порушення, та мають очікувану тривалість життя >1 року. I C

Імплантацію ІКД слід розглядати у пацієнтів із розвинутою гіпертрофією та фіброзом, які потребують імплантації кардіостимулятора, та очікуваною тривалістю життя >1 року. IIa C

ІКД можна розглянути у пацієнтів із прогресуючою гіпертрофією та фіброзом та/або швидко прогресуючим фіброзом та очікуваною тривалістю життя >1 року. IIb C

ІКД можна розглянути у пацієнтів з тяжкою ГЛШ і нез'ясованим синкопе або НСВТ при амбулаторному моніторингу ЕКГ. IIb C

Висновок

Серцеві захворювання є однією з основних причин смертності та захворюваності при класичній та пізній формах ХФ. Специфічні методи лікування, зокрема замісна ферментна терапія або застосування фармакологічних шаперонів, мають обмежену ефективність на пізніх стадіях із незворотним ураженням органів. Тому важливо не лише своєчасно діагностувати ХФ та уникати затримок у призначенні терапії, а й забезпечити своєчасну оцінку та лікування серцевих симптомів і ускладнень.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies / E. Arbelo, A. Protonotarios, J. R. Gimeno [et al.] // *Eur Heart J.* – 2023. – Vol. 00. – P. 1–124. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194
2. Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Vascular Damage: Unraveling Novel Cardiovascular Risk Factors in Fabry Disease / D. C. Faro, F. L. Di Pino, I. P. Monte // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25 (15). – P. 8273. DOI: 10.3390/ijms25158273
3. 2024 Update of the TSOC Expert Consensus of Fabry Disease / C. L. Hung, Y. W. Wu, L. Kuo [et al.] // *Acta Cardiol Sin.* – 2024. – Vol. 40 (5). – P. 544–568. DOI: 10.6515/ACS.202409_40(5).20240731A
4. Kim S. H. Management of Hypertension in Fabry Disease / S. H. Kim, S. J. Choi // *Electrolytes Amp Blood Press.* – 2023. – Vol. 21 (1). – P. 8–17. DOI: 10.5049/ebp.2023.21.1.8
5. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease / A. Linhart, D. P. Germain, I. Olivetto [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22 (7). – P. 1076–1096. DOI: 10.1002/ehf.1960
6. Pieroni M. Cardiac involvement in Fabry disease: Recent advances, unresolved issues, and unmet needs / M. Pieroni, C. Zocchi, M. Ciabatti // *Eur Heart J Suppl.* – 2025. – Vol. 27 (Suppl 1). – P. i51–i55. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suae104
7. Arrhythmogenesis in Fabry Disease / A. Roy, M. J. Cumberland, C. O'Shea [et al.] // *Curr Cardiol Rep.* – 2024. – Vol. 26 (6). – P. 545–560. DOI: 10.1007/s11886-024-02053-2
8. Saeed S. Fabry disease: Definition, Incidence, Clinical presentations and Treatment - Focus on cardiac involvement / S. Saeed, M. Imazio // *Pak J Med Sci.* – 2022. – Vol. 38 (8). – P. 2337–2344. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.38.8.7063>
9. Fabry Disease: Cardiac Implications and Molecular Mechanisms / D. Weissman, J. Dudek, V. Sequeira, C. Maack // *Curr Heart Fail Rep.* – 2024. – Vol. 21 (2). – P. 81–100. DOI: 10.1007/s11897-024-00645-1

Summary

Cardiac manifestations of Fabry disease

O. O. Butko

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

The article focuses on Fabry disease, a rare genetic disorder caused by a deficiency of the enzyme α -galactosidase A (α -Gal A) due to mutations in the GLA gene. It examines the disease's mechanisms, particularly the accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) in cells, leading to dysfunction, inflammation, and damage of different organs. The article describes the different phenotypes of the disease: the classic form, which presents with early onset and severe progression, and the non-classic form, which primarily manifests as cardiac complications. Diagnostic methods, especially for detecting cardiovascular manifestations, are discussed in detail. The article also outlines current treatment approaches, including enzyme replacement therapy, chaperone therapy, and symptomatic management.

Keywords: Fabry disease, storage disease, cardiomyopathy

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 2/2025

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. КАРАЗІНА

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:

Позначаєте 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. Який фермент є дефіцитним при хворобі Фабрі?

- a) Бета-глюкоцереброзидаза;
- b) Альфа-галактозидаза A (-Gal A);
- c) Сфінгомієліназа;
- d) Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа.

2. Як успадковується хвороба Фабрі?

- a) Аутомно-домінантно;
- b) Аутомно-рецесивно;
- c) Х-зчеплено;
- d) Мітохондріально.

3. Який основний патологічний субстрат накопичується при хворобі Фабрі?

- a) Глікоген;
- b) Глоботріаозилцерамід (Gb3);
- c) Холестерин;
- d) Сфінгомієлін.

4. Які органи найбільше уражаються при хворобі Фабрі?

- a) Легені;
- b) Серце, нирки та мозок;
- c) Шлунок;
- d) Печінка.

5. Чому в жінок симптоми хвороби Фабрі можуть проявлятися пізніше?

- a) Через феномен ліонізації;
- b) Через відсутність патогенних варіантів гена GLA;
- c) Через інший тип ферментативної активності;
- d) Через вплив жіночих статевих гормонів.

6. Фенокопією якої кардіоміопатії є хвороба Фабрі?

- a) Дилатаційна кардіоміопатія;
- b) Гіпертрофічна кардіоміопатія;
- c) Обструктивна кардіоміопатія;
- d) Рестриктивна кардіоміопатія.

7. Який з фенотипів хвороби Фабрі характеризується відсутністю активності ферменту?

- a) Некласичний фенотип;
- b) Класичний фенотип;
- c) Латентний фенотип;
- d) Легка форма.

8. Який основний механізм розвитку серцевих уражень при хворобі Фабрі?

- a) Автоімунна атака;
- b) Відкладення Gb3 у клітинах серця;
- c) Інфекційне ураження міокарда;
- d) Надлишковий синтез колагену.

9. Який біомаркер використовується для діагностики хвороби Фабрі?

- a) С-реактивний білок (CRP);
- b) Глоботріаозилсфінгозин (Lyso-Gb3);

- c) Гемоглобін;
- d) Фібриноген.

10. Що може бути першим проявом хвороби Фабрі?

- a) Гіпертрофія міокарда;
- b) Невропатичний біль;
- c) Ниркова недостатність;
- d) Гепатомегалія.

11. Який метод діагностики найбільш інформативний для жінок-носіїв хвороби Фабрі?

- a) Ферментний аналіз;
- b) Генетичне тестування;
- c) Біопсія серця;
- d) УЗД нирок.

12. Який метод лікування є основою терапії хвороби Фабрі?

- a) Шаперонна терапія;
- b) Ферментозамісна терапія (ФЗТ);
- c) Генна терапія;
- d) Терапія відновлення субстрату.

13. Який механізм дії шаперонної терапії?

- a) Стабілізація мутантного ферменту для правильного транспорту до лізосом;
- b) Руйнування патологічних білків;
- c) Блокування синтезу Gb3;
- d) Посилення імунної відповіді.

14. В яких випадках пацієнт не є кандидатом для ФЗТ?

- a) Наявність легкого ниркового ураження;
- b) Термінальна стадія ниркової недостатності та серцева недостатність класу IV за NYHA;
- c) Відсутність кардіологічних симптомів;
- d) Рання стадія хвороби.

15. Який із препаратів не рекомендується для лікування артеріальної гіпертензії при хворобі Фабрі?

- a) Інгібітори АПФ;
- b) Блокатори рецепторів ангіотензину II;
- c) Бета-блокатори при синусовій брадикардії;
- d) Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

16. Яке ускладнення може спричинити застосування аміодарону в пацієнтів із хворобою Фабрі?

- a) Підвищений ризик тромбозу;
- b) Дисфункція лізосом і накопичення фосфоліпідів;
- c) Порушення функції печінки;
- d) Гіпертонічний криз.

17. Який метод лікування є пріоритетним при термінальній стадії ниркової недостатності у пацієнтів із хворобою Фабрі?

- a) Довічний діаліз;
- b) Трансплантація нирки;
- c) Гемосорбція;
- d) Інфузійна терапія.



Офіційні сторінки,
новини, коментарі

Підсумки робочої наради: як спростити доступ пацієнтам до призначених наркотичних ліків?

Питанням спрощення доступу пацієнтів до наркотичних лікарських засобів, які їм призначив лікар, нещодавно займалися представники Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування (далі – Комітет), Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) на чолі з міністром Віктором Ляшком, Міністерства внутрішніх справ (МВС), Міністерства оборони, аптекних асоціацій та пацієнтських організацій. Про спільну робочу нараду повідомив на своїй сторінці у Facebook Михайло Радущкий – голова Комітету.

На сьогодні в Україні працює 20 тис. аптек, з яких лише 220 мають ліцензію на зберігання та продаж наркотичних лікарських засобів. Аптечних пунктів, які можуть такі ліки відпускати, у деяких регіонах взагалі лише 5.

«Виникає ситуація, коли тяжкохворому пацієнту, якому лікар виписав електронний рецепт (е-рецепт) на знеболювальне, потрібно їхати за препаратом в обласний чи районний центр. Або ж онкохворого не можуть виписати з лікарні додому через те, що в його населеному пункті в аптеках не продаються потрібні йому ліки. Пацієнта доводиться залишати в лікарні на тривалий період. Є лише 1 % аптек, де такі ліки продаються. Це критично мало на всю країну», – йдеться у повідомленні.

На нараді обговорювалося, яким чином можна спростити умови для отримання ліцензій на відпуск наркотичних ліків. Було заслухано позицію МОЗ України, МВС, аптекних асоціацій та пацієнтських організацій.

На переконання аптекних асоціацій головною проблемою є складні вимоги для отримання ліцензії на продаж таких ліків. Потрібно мати окреме приміщення, обладнане залізними дверима, ґратами, мати цілодобову охорону тощо. Одна із пропозицій, яка була озвучена, – усунути вимогу мати окрему кімнату для зберігання наркотичних препаратів.

МВС висловилося щодо готовності обговорювати спрощення умов для отримання ліцензії. Однак за умови, що це не призведе до погіршення ситуації зі злочинністю. Наркотичні лікарські засоби мають залишатися під надійною охороною.

За словами Віктора Ляшка, МОЗ та Державна служба України з лікарських засобів і контролю за наркотиками (Держліксслужба) підготували зміни до Ліцензійних умов для аптечної діяльності. Якщо МВС погодиться спростити вимоги для аптек, які відпускають наркотичні речовини, то це можна прописати в Ліцензійних умовах.

Варто зазначити, що підвищення доступності українців до ліків передбачене указом Президента України від 12.02.2025 р. № 82/2025, яким введено в дію рішення Ради національної безпеки і оборони (РНБО) України від 12 лютого 2025 р. «Про додаткові заходи щодо забезпечення доступності лікарських засобів для українців». Спрощення доступу пацієнтів до наркотичних ліків, які їм прописав лікар, є однією з вимог Єврокомісії. Цей пункт також має бути в Національній стратегії обігу наркотичних лікарських засобів.

Голова Комітету нагадав, що минулого року Верховна Рада України легалізувала медичний канабіс, та вже цього року такі ліки почнуть відпускатися. Тому, на його переконання, маємо разом працювати над тим, аби збільшити кількість аптек із відповідною ліцензією, щоб пацієнти мали можливість придбати сильнодіючі ліки за електронним рецептом.

За результатами наради учасники домовилися зібрати пропозиції від усіх присутніх на зустрічі, продовжити обговорення цього питання на базі підкомітету з питань фармації та фармацевтичної діяльності та протягом декількох тижнів напрацювати рішення, які забезпечать пацієнтам доступ до таких ліків в аптеках.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Фармацевти мають захищати свої права і під час воєнного стану

Фармацевтична галузь в Україні стикається із численними порушеннями трудового законодавства, які суттєво впливають на права працівників аптек. Ненормований графік, примусові виходи на зміну у вихідний день, необґрунтовані штрафні санкції, невплата встановленого рівня заробітної плати та інші проблеми – це реальність, з якою стикаються багато фармацевтів у ході своєї трудової діяльності. Українське законодавство надає механізми для захисту прав працівників. Трудові відносини між працівниками в період воєнного стану регулюються як Кодексом законів про працю України (КЗпП), так і Законом України від 15 березня 2022 р. № 2136–ІХ «Про організацію трудових відносин в умовах воєнного стану» (далі – Закон № 2136).

Перевищення норм робочого часу

На жаль, бувають ситуації, коли фармацевтам під час прийому на роботу обговорюються одні норми робочого часу, наприклад, 2 дні роботи і 2 вихідних, а на практиці їх «просять» працювати майже протягом тижня без цих вихідних. Згідно зі ст. 50 КЗпП, нор-

мальна тривалість робочого тижня не може перевищувати 40 год. Однак у період воєнного стану певні норми КЗпП не діють і регулюються Законом № 2136.

Згідно зі ст. 6 цього закону, роботодавцям дозволяється встановлювати 5-денний або 6-денний робочий тиждень і визначати час початку й закінчення щоденної роботи (зміни).

Нормальна тривалість робочого часу у період дії воєнного стану може бути збільшена до 60 год на тиждень для працівників, зайнятих на об'єктах критичної інфраструктури (в оборонній сфері, сфері забезпечення життєдіяльності населення тощо). Тобто 12-годинний робочий день при 5-денному робочому тижні або 10 год при 6-денному робочому тижні.

Тому запровадження 15-годинного робочого денного графіка є порушенням і згідно зі ст. 106 КЗпП порушенням є робота понад встановлений графік без відповідної компенсації. Наприклад, за погодинною системою оплати праці робота в надурочний час оплачується в подвійному розмірі годинної ставки.

Якщо норми законодавства порушуються, то слід вимагати офіційного графіка, який відповідає нормам закону № 2136. Якщо ж змушують працювати понаднормово без оплати – фіксувати порушення (наприклад фото табелів робочого часу, повідомлення в месенджерах від керівництва). У разі не виплати компенсації за понаднормову працю можна подати скаргу до Державної служби України з питань праці (ДСУП) або до суду.

Примусове переведення в іншу аптеку

Наші читачі повідомляли про випадки, коли їх змушують у свій вихідний день йти працювати в інший аптечний заклад на заміну іншого працівника.

Згідно зі ст. 43 Конституції України (Основного закону держави), використання примусової праці забороняється, а ст. 71 КЗпП встановлюється заборона роботи у вихідні дні. Однак на період дії воєнного стану вводяться обмеження конституційних прав і свобод людини і громадянина, передбачених ст. 43 Конституції України та призупиняється дія ст. 71 КЗпП.

Ст. 3 закону № 2136 передбачено, що у період дії воєнного стану роботодавець має право перевести працівника на іншу роботу, не обумовлену трудовим договором, без його згоди (окрім переведення на роботу в іншу місцевість, на території якої тривають активні бойові дії) і якщо вона не протипоказана працівникові за станом здоров'я.

Проте таке переведення можливе лише для відвернення або ліквідації наслідків бойових дій, а також інших обставин, що становлять або можуть становити загрозу для життя чи нормальних життєвих умов людей, з оплатою праці за виконану роботу не нижче середньої заробітної плати за попередньою роботою. В інших випадках роботодавцям забороняється вимагати від працівника виконання роботи, не обумовленої трудовим договором або будь-яке примусове залучення до роботи без згоди працівника (ст. 31 КЗпП).

Тому фармацевтам у разі примусу доцільно вимагати надання офіційного наказу, де зазначені підстави та умови роботи в інший день або в іншій аптеці.

Приховування реального рівня зарплати

Як відомо, ст. 265 КЗпП передбачено, що юридичні та фізичні особи, які використовують найману працю, несуть відповідальність у вигляді штрафу в разі фактичного виконання роботи протягом усього робочого часу, встановленого на підприємстві, та виплати заробітної плати (винагороди) без нарахування та сплати єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування та податків. Розмір штрафу визначається у десятикратному розмірі мінімальної заробітної плати за кожного працівника, стосовно якого скоєно порушення, а до юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців, які використовують найману працю та є платниками єдиного податку I-III груп, застосовується попередження.

Водночас згідно із законом № 2136, на період дії воєнного стану у разі виконання в повному обсязі та у встановлений строк приписів про усунення вищезгаданого порушення, штрафи, передбачені ст. 265 КЗпП, не застосовуються.

Для захисту своїх прав варто вимагати офіційного оформлення усіх виплат у трудовому договорі. У цьому випадку при не виплаті належних коштів можна звертатися до ДСУП і Державної податкової служби України.

Заборона скористатися лікарняним

Інколи роботодавці забороняють працівнику у разі захворювання скористатися лікарняним, погрожуючи звільненням. Це порушує норми ст. 49 Конституції України, якими гарантується, що кожен має право на охорону здоров'я. Також це порушує положення Закону України «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування», яким визначаються надання допомоги з тимчасової непрацездатності та тривалість її виплати.

Тому у разі тиску з боку роботодавця слід зафіксувати його відмову від лікарняного у письмовій формі (електронні листи, повідомлення в месенджерах).

Стосовно звільнення, то законом № 2136 допускається на період дії воєнного стану звільнення працівника за ініціативою роботодавця у період його тимчасової непрацездатності, а також у період перебування працівника у відпустці, окрім відпустки у зв'язку з вагітністю й пологами та відпустки для догляду за дитиною до досягнення нею 3-річного віку.

Отже, знання своїх прав є головним інструментом у боротьбі за гідні умови праці. Фармацевти, які усвідомлюють свої законні гарантії, можуть ефективніше протидіяти порушенням і захищати власні інтереси. Роботодавці часто сподіваються на мовчазну згоду працівників, проте активна позиція, фіксація порушень і звернення до відповідних органів здатні змінити ситуацію.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Введення в дію нового Закону України «Про лікарські засоби» очікується на початку 2027 року

Європейська Бізнес Асоціація нагадує, що 28 лютого був оприлюднений, а 1 березня 2025 р. набув чинності Закон України від 12.02.2025 р. № 4239-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо особливостей державної реєстрації лікарських засобів, які можуть закуповуватися особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, та врегулювання окремих питань, пов'язаних із реалізацією лікарських засобів» (далі – Закон № 4239). Він буде введений у дію 28 квітня 2025 р.

Законом № 4239-IX, серед інших суттєвих для фармацевтичного ринку змін, вносяться зміни й до нового Закону України «Про лікарські засоби» від 28.07.2022 р. № 2469-IX (далі – Закон № 2469). Відтепер він вводиться в дію з 1 січня 2027 р. Пришвидження введення в дію Закону № 2469 є важливим для подальшої гармонізації з вимогами ЄС, відкриваючи для України нові можливості подальшого розвитку клінічних досліджень, а саме:

- удосконалення регуляторних вимог;
- покращення доступу пацієнтів до безкоштовного інноваційного лікування. Зокрема, завдяки програмам доступу суб'єктів дослідження до досліджуваного лікарського засобу після завершення їх участі у клінічному дослідженні;
- посилення позицій України як привабливої локації для здійснення міжнародних досліджень.

Крім того, Законом № 4239-IX разом із прискоренням введення в дію нового Закону № 2469 було відтерміновано на рік впровадження деяких вагомих змін, до яких потрібно відповідно підготуватися. Такими змінами для сфери клінічних досліджень є ліцензування імпорту досліджуваних лікарських засобів і здійснення інспекцій виробництва досліджуваних ліків вимогам належної виробничої практики (GMP), які вводяться в дію з 1 січня 2028 р.

На переконання, Європейська Бізнес Асоціація дозволить всім учасникам сфери клінічних досліджень належно підготуватися до виконання нових вимог та уникнути ризику блокування ввезення досліджуваних ліків у цей період. До того ж, логістичні компанії матимуть час, необхідний для отримання ліцензії на імпорт досліджуваних ліків, що забезпечить безперервність клінічних досліджень. Водночас Асоціація нагадує про деякі інновації Закону № 2469, що удоско-

налюють регуляторне середовище для розвитку клінічних досліджень в Україні:

Клінічні дослідження, включаючи експертизу матеріалів, затверджуються новим єдиним регуляторним органом України – органом державного контролю (ОДК).

Розмежування регуляції для інтервенційних, малоінтервенційних і неінтервенційних клінічних досліджень ліків із чітко встановленими строками та необхідністю ухвалення окремих процедур щодо організації та вимог до визначених видів клінічних досліджень. Це сприятиме розвитку таких досліджень в Україні, а також кращому захисту прав досліджуваних. Врегулювання проблем залучення малолітніх і неповнолітніх осіб та особливих груп пацієнтів, зокрема визначення вимоги й необхідність ухвалення окремих процедур щодо цього.

Запровадження скороченого строку для отримання дозволу на здійснення міжнародних багаточентрових клінічних досліджень, протоколи яких погоджено у країнах із суворими регуляторними органами (SRAs) або в державах-членах ЄС.

Приведення термінології відповідно до вимог ЄС, зокрема щодо визначень типів клінічних досліджень, спонсора, реєстру, інспектування клінічних досліджень, яке покладено на посадових осіб ОДК, тощо.

Також в Асоціації повідомляють, що їх підкомітет клінічних досліджень активно працює над нормативно-правовими актами задля виконання вимог нового Закону України «Про лікарські засоби», зокрема, над проектом наказу Міністерства охорони здоров'я України «Деякі питання проведення клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів», оприлюдненого для громадського обговорення 24 лютого 2025 р.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Держлікслужба пропонує привести кваліфікаційні вимоги фармацевтів у відповідність із законодавством

Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) від 21 лютого оприлюднено для громадського обговорення проект постанови Кабінету Міністрів України, яким пропонується внести зміни до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (окрім активних фармацевтичних інгредієнтів) (далі – Ліцензійні умови).

У супровідній документації зазначається, що проект має на меті внести зміни в окремі пункти Ліцензійних умов для приведення їх у відповідність із чинним законодавством України у сфері освіти та професійних кваліфікаційних вимог до працівників суб'єктів господарювання (ліцензіатів), які здійснюють професійну фармацевтичну діяльність.

Першочергово зміни пропонується внести до терміну «уповноважена особа суб'єкта господарювання». Вони передбачатимуть, що для роботи у сфері оптової, роздрібною торгівлі, виробництва та імпорту ліків необхідно мати освіту рівня магістра за спеціальністю «Фармація» (зі спеціалізацією (освітньою програмою) за дипломом «Фармація», «Клінічна фармація» або «Технології парфу-

мерно-косметичних засобів», «Організація і управління фармацією»). Для промислового виробництва препаратів потрібна буде вища освіта ступеня магістра за спеціальністю «Фармація» (зі спеціалізацією (освітньою програмою) за дипломом «Промислова фармація» або «Технології фармацевтичних препаратів»).

Загальний стаж роботи має становити не менше 2 років за фармацевтичною спеціальністю (спеціальностями). Також передбачається обов'язковість проходження циклів тематичного удосконалення з питань забезпечення якості ліків і заходів безперервного професійного розвитку (БПР).

Крім того, змінами пропонується уточнити, що:

- фармацевтам, які безпосередньо здійснюватимуть оптову торгівлю препаратами, слід буде мати освіту не нижче ступеня фахового молодшого бакалавра за спеціальністю «Фармація» (зі спеціалізацією (освітньою програмою) за дипломом «Фармація»). Відповідно, їм необхідно буде проходити БПР;
- фармацевтам із вищою освітою ступеня магістра за спеціальністю «Фармація» (зі спеціалізацією (освітньою програмою) за дипломом «Фармація») також потрібно буде мати сертифікат фармацевта-спеціаліста та/або документ про присвоєння/підтвердження професійної кваліфікації (кваліфікаційної категорії) за спеціальністю «Фармація» або «Організація і управління фармацією».

До осіб, які зможуть заміщати завідувачів аптек та аптекних складів, проектом також висувуються вимоги, а саме обов'язковою буде наявність вищої освіти ступеня магістра за спеціальністю «Фармація» (зі спеціалізацією (освітньою програмою) за дипломом «Фармація», «Клінічна фармація» або «Технології парфумерно-косметичних засобів»), сертифіката фармацевта-спеціаліста та/або документа про присвоєння (підтвердження) професійної кваліфікації, щонайменше 2 роки загаль-

ного стажу за фармацевтичною спеціальністю (спеціальностями) та проходження БПР.

До фахівців, що займатимуться відпуском ліків, додано клінічних фармацевтів, фармацевтів-косметологів, асистентів фармацевтів і фармацевтів-інтернів. До роботи щодо здійснення виробництва препаратів в умовах аптеки, роздрібної торгівлі ліками зможуть залучатися фармацевти-інтерни, які працюватимуть під керівництвом куратора з числа фармацевтів відповідно до положення, що затверджуватиметься Міністерством охорони здоров'я України.

Відпускати ліки в аптеці (аптечному пункті), що розташовуватиметься в селі або селищі, без здійснення їхнього виробництва також зможуть особи, які матимуть освіту не нижче ступеня фахового молодшого бакалавра за спеціальністю «Медсестринство» (зі спеціалізацією (освітньою програмою) за дипломом «Лікувальна справа», «Сестринська справа» або «Акушерська справа») та сертифікат про право працювати за профілем роботи «Фармація» (роздрібна реалізація лікарських засобів).

В аптеках у селах і селищах зможуть працювати завідувач аптеки, заступник завідувача аптеки із освітою рівня фахового молодшого бакалавра за спеціальністю «Фармація» (зі спеціалізацією (освітньою програмою) за дипломом «Фармація») без вимог до стажу.

Фахівцям, які займатимуться онлайн-замовленнями та наданням консультацій під час їхнього замовлення, також потрібно буде мати вищу освіту ступеня магістра за спеціальністю «Фармація» та проходити БПР.

У разі ухвалення цих змін вони набудуть чинності через 2 місяці з дня їх опублікування.

Пропозиції та зауваження щодо проекту постанови слід надсилати до Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками за адресою: 03115, м. Київ, проспект Берестейський, 120 А; e-mail: dls@dls.gov.ua

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Оприлюднено текст закону щодо врегулювання окремих питань із реалізацією лікарських засобів

27 лютого на сайті Парламенту оприлюднено Закон України від 12.02.2025 р. № 4239 «Про внесення змін до деяких законів України щодо особливостей державної реєстрації лікарських засобів, які можуть закуповуватися особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, та врегулювання окремих питань, пов'язаних з реалізацією лікарських засобів» (далі – Закон № 4239). Документ набуває чинності з дня, наступного за днем його опублікування, та вводиться в дію через 2 місяці з дня опублікування, окрім певних норм, про що буде зазначено далі.

Загальні нововведення

Законом № 4239 вносяться зміни до Закону України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», якими визначаються поняття «аптека» та «аптечна мережа». Також Закон № 123 доповнюється новим положенням щодо Державного реєстру лікарських засобів.

Так, зазначається, що об'єктом цього реєстру є інформація про лікарські засоби, зареєстровані (перереєстровані), дозволені для виробництва і застосування в Україні, та про всі зміни до матеріалів реєстраційного доосьє на лікарські засоби.

Зміни вносяться й до Закону України від 28.07.2022 р. № 2469 «Про лікарські засоби», а саме уточнено, що він вводиться в дію з 1 січня 2027 р., окрім деяких положень, які вводяться в дію з 1 січня 2028 р., а саме положень щодо:

інспектування клінічного дослідження;

- ліцензування імпорту досліджуваних лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ)) на території України;
- імпорту діючих речовин (АФІ);
- реєстрації суб'єктів господарювання, що здійснюють імпорт, виробництво та оптову торгівлю АФІ;
- запровадження національної системи верифікації зареєстрованих лікарських засобів;

- здійснення діяльності з роздрібною торгівлі лікарськими засобами з дотриманням вимог належної аптечної практики (GPP).

Реклама та маркетинг

Крім того, в законі № 123 встановлюються обмеження при здійсненні господарської діяльності з реалізації лікарських засобів. Зокрема, укладання господарських договорів, предметом яких прямо або опосередковано є надання в місцях здійснення роздрібною торгівлі лікарськими засобами маркетингових послуг, послуг із промоції лікарських засобів, інших послуг, пов'язаних із реалізацією лікарських засобів кінцевому споживачу, дозволяється тільки між суб'єктами господарювання, які здійснюють виробництво або імпорту лікарських засобів з аптекою та/або аптечною мережею.

Порядок та умови надання таких послуг буде затверджено окремо Кабінетом Міністрів України.

Водночас дозволяється укладання господарських договорів, предметом яких є надання рекламних послуг (реклами) щодо лікарських засобів поза місцями здійснення роздрібною торгівлі лікарськими засобами, тільки із суб'єктами господарювання, які не пов'язані відносинами контролю та не є пов'язаними особами з ліцензіатами, що провадять діяльність з роздрібною торгівлі лікарськими засобами.

Дозволяються практики чи методи, а також дії, що приводять до фактичного зниження закупівельних цін після переходу права власності на товари, включаючи використання механізмів відтермінованих знижок, кредитних нот, бонусів або інших форм зворотного коригування ціни. Однак вони можуть застосовуватися лише ліцензіатами, які провадять господарську діяльність із виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім АФІ), у договорах та/або розрахунках у порядку, який затвердить Кабінет Міністрів України.

При цьому уточнюється, що вищезгадані вимоги є складовою Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів). Відповідно, невиконання суб'єктами господарювання таких вимог вважатиметься порушенням цих Ліцензійних умов.

Національний каталог ліків

Крім цього, передбачається створення Національного каталогу цін на лікарські засоби (далі – Нацкаталог), який Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України створить та опікуватиметься його управлінням. Положення про Нацкаталог вводиться в дію через один місяць з дня офіційного опублікування Закону № 4239.

До Нацкаталогу вноситиметься задекларована ціна виробника або імпортера лікарського засобу, що не зможе перевищувати ціну, розраховану як середнє значення трьох найнижчих цін відповідного лікарського засобу (за міжнародним непатентованим найменуванням) у референтних країнах. Перелік цих країн затверджуватиме МОЗ. Виробник та/або імпортер чи власник реєстраційного посвідчення, або його представник зобов'язується декла-

рувати ціну виробника в Нацкаталозі. На них також покладається зобов'язання відпускати лікарський засіб, зазначений у Нацкаталозі, на рівних умовах для всіх суб'єктів господарювання, які мають ліцензію на оптову торгівлю лікарськими засобами.

Механізм реферування, узгодження, затвердження та реєстрації ціни виробника або імпортера лікарського засобу в Нацкаталозі, а також порядок декларування та реферування цін інноваційних лікарських засобів (оригінальних) затверджуватимуться Кабінетом Міністрів України.

У разі відсутності відповідного лікарського засобу в референтних країнах його ціна не зможе перевищувати ціну, розраховану як середнє значення трьох найнижчих цін лікарського засобу відповідного міжнародного непатентованого найменування в референтних країнах.

Нацкаталог оновлюватиметься щомісяця в перший робочий день місяця на основі декларованої виробником ціни. Ціни на лікарські засоби визначатимуться в національній валюті України без урахування постачальницько-збутових, торговельних (роздрібних) надбавок і податку на додану вартість.

Нацкаталог переглядатиметься один раз на 6 місяців або за необхідності у разі зміни офіційного курсу гривні до умовної одиниці (долара США або євро) більше, ніж на 5 % від офіційного курсу, встановленого Національним банком України на перший робочий день наступного місяця, коли відбулося таке коливання.

Водночас допускатиметься зниження ціни виробника або імпортера лікарського засобу, що внесена до Нацкаталогу, в будь-який момент на запит заявника, незалежно від валютних коливань.

Законом встановлюється, що аптеки та аптечні мережі усіх форм власності зобов'язані мати лікарський засіб із однієї з трьох найбільш економічно вигідних (найнижчих) цін, доступних до закупівлі таким суб'єктом роздрібною торгівлі, які визначені в Нацкаталозі, у разі реалізації препарату за аналогічною діючою речовиною (міжнародним непатентованим найменуванням) зі схожою формою випуску та дозуванням.

Реалізація лікарських засобів за цінами, що перевищують ціни в Нацкаталозі, з урахуванням граничних постачальницько-збутових і граничних торговельних (роздрібних) надбавок та податку на додану вартість, забороняється, крім випадків, передбачених законодавством. Також забороняється випуск лікарського засобу в обіг у разі відсутності його задекларованої ціни в Нацкаталозі, крім випадків, передбачених законодавством.

До таких випадків віднесені закупівлі через ДП «Медичні закупівлі України» та через договори керованого доступу.

Законом № 4239 передбачено, що перше декларування цін на лікарські засоби, зареєстровані в Україні, здійснюється не пізніше 120 днів із дня набрання чинності закону № 4239, крім:

- першого декларування цін на всі лікарські засоби, включені до Національного переліку основних лікарських засобів (Нацперелік), що здійснюється не пізніше 60 днів із дня набрання чинності законом № 4239;
- першого декларування цін на всю групу рецептурних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні (крім лікарських засобів, включених до Нацпереліку), що здійснюється не пізніше 90 днів з дня набрання чинності законом № 4239.

Обмеження суб'єктів господарювання

Крім цього, запроваджуються певні зобов'язання суб'єктів господарювання під час провадження господарської діяльності з реалізації лікарських засобів. Так, виробники та імпортери зобов'язуються забезпечувати на рівних умовах (ціна, умови та терміни оплати й постачання) реалізацію готового лікарського засобу (крім АФІ) впродовж календарного року в обсягах, що не перевищують 20 відсотків чистого доходу від реалізації цього готового лікарського засобу за попередній календарний рік на території України, одному суб'єкту господарювання (включаючи реалізацію всім іншим суб'єктам господарювання, пов'я-

заним із ним безпосередньо чи опосередковано відносинами контролю).

При цьому, якщо такі суб'єкти господарювання не забезпечили своїми заявками закупівлю всього обсягу готової продукції, такий виробник/імпортер лікарських засобів має право реалізувати готову продукцію на суму більше 20 % чистого доходу тому суб'єкту господарювання, який має більший платіжний попит на конкретний лікарський засіб.

Вказане обмеження не поширюватиметься на інноваційні (оригінальні) лікарські засоби та діяльність ДП «Медичні закупівлі України». Це положення вводиться в дію з дня офіційного опублікування закону № 4239.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Вимоги до статей

Загальні положення

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

Мова робіт: українська, російська, англійська.

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

Порядок до подання рукописів

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

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

Електронні версії статті можна надіслати електронною поштою на адресу редакції.

Рецензування

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

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

Рукописи статей не повертаються.

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

Остаточне рішення про доцільність публікації статей приймає редакційна колегія.

Вимоги до оформлення наукових статей в журналі «Ліки України»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Етичні питання

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Авторам надсилаються авторські екземпляри збірника.

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

100%
гарантія
передплати
та
економія вашого часу

Ліки
УКРАЇНИ



MEDIX

МЕДІКС.
АНТИЕЙДЖИНГ



МЛ
МИСТЕЦТВО
ЛІКУВАННЯ
ИСКУССТВО ВРАЧЕВАНИЯ

Більше ніж медичний журнал

МЕДІКС

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

Зазначте в купоні ваші дані для передплати

УКРПОШТА
Листові пошти України

КАТАЛОГ
ВИДАНЬ УКРАЇНИ
ПРЕСА ПОШТОЮ



Мистецтво лікування **08651**
Ліки України **40543**
www.health-medix.com

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

ДОСТАВНА КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

ПВ	місце	літер.	На газету	
----	-------	--------	-----------	--

журнал

найменування видання

Вартість	передплата	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів	
	переадресування			

На 20__ рік по місяцях

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

поштовий індекс _____ місто _____

код вулиці _____ село _____

буд. _____ корп. _____ кв. _____ область _____

район _____

вулиця _____

_____ прізвище, ініціали

✂

Виріжте купон і зверніться у відділення «Укрпошти»