

[illegible]

- Стандарти лікування
- Лекції, огляди
- Оригінальні дослідження, клінічні випадки
- Дистанційне навчання
- Офіційні сторінки



№ 9–10 (285–286) 2024

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

Виходить 10 разів на рік

Головний редактор: Барна О. М.

Редакційна рада

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

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

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

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

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

Передплатний індекс 40543

Засновник і видавець: ТОВ «Медікс Груп»

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

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 05.12.2024 р.

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

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

© – матеріал, що публікується на правах реклами.

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

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, 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»

«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 9–10 (285–286) 2024

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

Is published 10 times a year

Chief editor: Barna O. M.



Editorial Council

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

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

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

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

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

Prepay index 40543

Founder and publisher: LLC «Medix Group»

Certificate of state registration of a legal entity KV №20786-10586PR of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine

Circulation 12 000 issues. Negotiated price

Date of going to print 05.12.2024

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

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

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

© – sponsored features

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

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

Head of the publications department: Ya. Korost

Production editor: D. Motruk

Design and layout: LLC «Medix Group»

Distribution: LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2024

© LLC «MEDIX Group», 2024

KYIV, LLC «MEDIX Group», 2024

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ (ESC) 2024 РОКУ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ ТА АОРТИ (ЧАСТИНА 1)	5
--	---

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

ДІАБЕТИЧНЕ УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА («DIABETIC MYOCARDIAL DISORDER») – ПРЕДИКТОР ВИНИКНЕННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ОГЛЯД НОВОГО ЄВРОПЕЙСЬКОГО КОНСЕНСУСНОГО ДОКУМЕНТА В. А. Скибчик, Д. М. Маршалків	21
---	----

ЯК ДОСЯГТИ ШВИДКОГО ТА ТРИВАЛОГО ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОГО І ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ЕФЕКТУ, АБО НАВІЩО ЛІКАРЮ ЗНАННЯ З ФАРМАКОКІНЕТИКИ? Н. В. Бездітко	27
--	----

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА ПРОГНОЗ АДМЕ ПАРАМЕТРІВ РЯДУ 5- АРИЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ РОДАНИНУ З БЕНЗОТІАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ Л. М. Мосула, В. С. Мосула	32
--	----

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ДІАГНОЗ ТАХИКАРДІЙ ІЗ ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ Л. М. Яковлева	37
--	----

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ	42
--	----

ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

ЩОДО ЗАБОРОНИ НАНЕСЕННЯ НА УПАКОВКУ ЛІКІВ ІНФОРМАЦІЇ РЕКЛАМНОГО ХАРАКТЕРУ	44
---	----

ЧИ ВПЛИНУТЬ ВИБОРИ В США НА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК?	44
---	----

ПРО КВАЛІФІКАЦІЙНІ ВИМОГИ, ЯКІ ВИСУВАЮТЬСЯ ДО ПРАЦІВНИКІВ АПТЕК	45
---	----

МОЗ РОЗРОБЛЕНО ПРОЄКТ ПОРЯДКУ ПРО ОТРИМАННЯ ДОЗВОЛУ НА ПАРАЛЕЛЬНИЙ ІМПОРТ ЛІКІВ	46
---	----

ДЕРЖАВНИЙ БЮДЖЕТ-2025: НА СФЕРУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я СПРЯМОВУЄТЬСЯ ДОДАТКОВО ЩЕ 6,3 МЛРД ГРН	47
--	----

STANDARDS OF CARE

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) 2024 GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PERIPHERAL ARTERY AND AORTIC DISEASES (PART 1)	5
---	---

LECTURES, REVIEWS

DIABETIC MYOCARDIAL DISORDER – A PREDICTOR OF HEART FAILURE: A REVIEW OF THE NEW EUROPEAN CONSENSUS DOCUMENT V. A. Skybchik, D. M. Marshalkiv	21
--	----

HOW TO ACHIEVE A QUICK AND LONG-LASTING ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECT, OR WHY DOES A DOCTOR NEED KNOWLEDGE OF PHARMACOKINETICS? N. V. Bezditko	27
--	----

ORIGINAL RESEARCH, CLINICAL CASES

VIRTUAL SCREENING AND PREDICTION OF ADME PARAMETERS OF A SERIES OF 5-ARYLIDENE SUBSTITUTED DERIVATIVES OF RHODANINE WITH BENZOTHAZOLE MOIETY IN THE MOLECULES L. M. Mosula, V. S. Mosula	32
---	----

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TACHYCARDIAS WITH WIDE COMPLEXES L. M. Yakovleva	37
---	----

TEST TASKS FOR SELF-CONTROL	42
-----------------------------------	----

OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

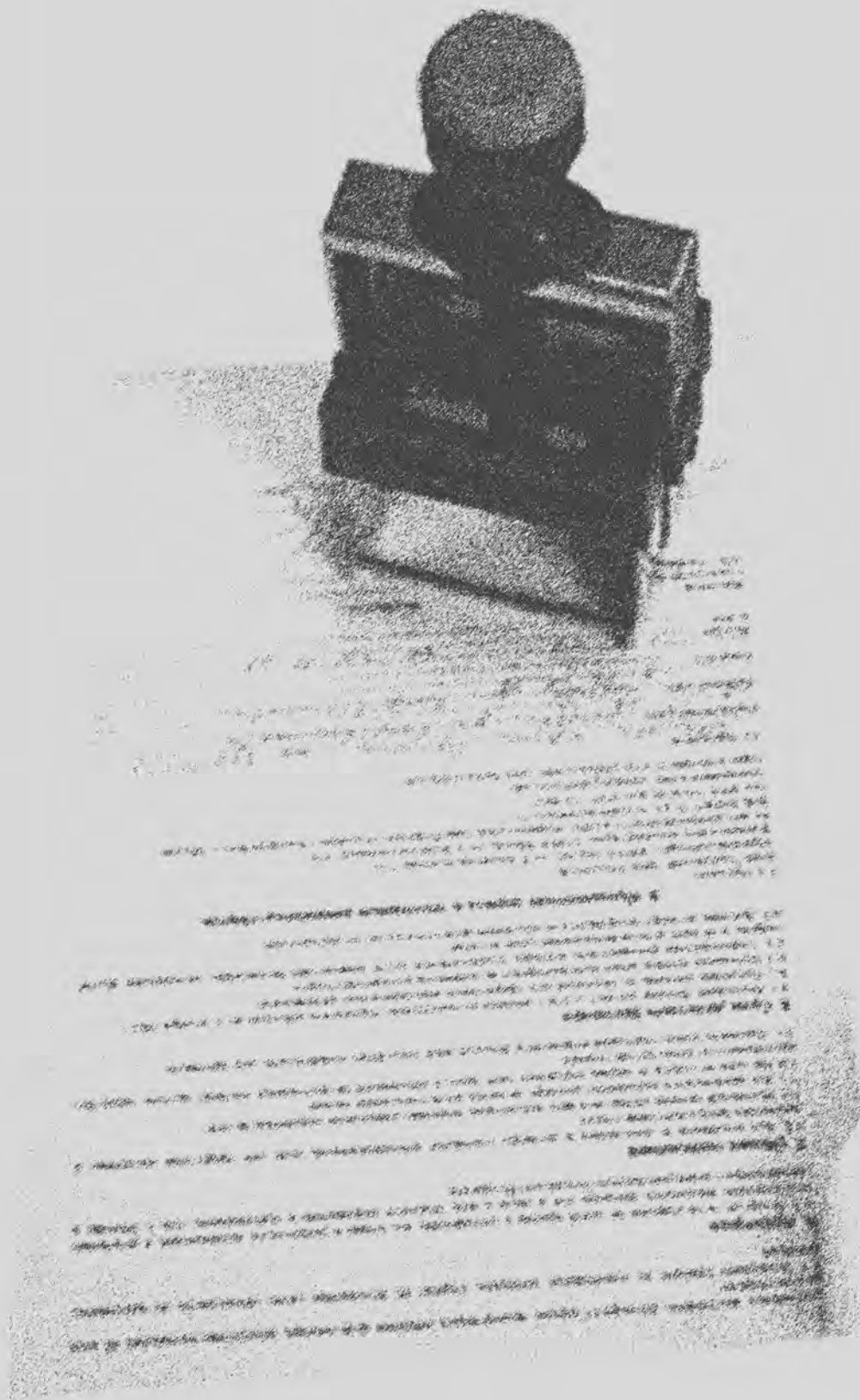
REGARDING THE BAN ON PLACING ADVERTISING INFORMATION ON DRUG PACKAGING	44
--	----

WILL THE US ELECTIONS AFFECT THE PHARMACEUTICAL MARKET?	44
---	----

ON THE QUALIFICATION REQUIREMENTS FOR PHARMACY EMPLOYEES	45
--	----

THE MINISTRY OF HEALTH HAS DEVELOPED A DRAFT PROCEDURE FOR OBTAINING A PERMIT FOR PARALLEL IMPORT OF MEDICINES	46
--	----

STATE BUDGET-2025: AN ADDITIONAL UAH 6.3 BILLION IS BEING ALLOCATED TO THE HEALTHCARE SECTOR	47
--	----



Стандарти лікування

Рекомендації Європейського Товариства Кардіологів (ESC) 2024 року щодо лікування захворювань периферичних артерій та аорти (частина 1)

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).

1. Преамбула

Рекомендації оцінюють і узагальнюють наявні докази, маючи на меті допомогти медичним працівникам запропонувати найкращий діагностичний або терапевтичний підхід для окремого пацієнта з даним захворюванням. Рекомендації призначені для використання медичними працівниками, а Європейське товариство кардіологів (ESC) надає свої рекомендації у вільний доступ.

Рекомендації ESC не скасовують індивідуальну відповідальність медичних працівників за прийняття відповідних і точних рішень із урахуванням стану здоров'я кожного пацієнта та після консультації з цим пацієнтом або особою, яка за ним доглядає, якщо це доречно та/або необхідно. Медичний працівник також зобов'язаний перевірити правила та норми, які застосовуються в кожній країні до ліків і пристроїв на момент їх призначення, а також поважати етичні правила своєї професії.

Ця настанова оновлює та замінює попередні настанови щодо захворювань периферичних артерій та аорти від 2017 та 2014 років відповідно.

Члени робочої групи були обрані ESC, процедура відбору включала відкритий конкурс для авторів і мала на меті залучити членів з усього регіону ESC та відповідних субспеціальних спільнот ESC. Робоча група виконала критичний огляд та оцінку опублікованої літератури щодо діагностичних та терапевтичних підходів, включаючи оцінку співвідношення ризику та користі. Сила кожної рекомендації та рівень підтверджених доказів були зважені та оцінені відповідно до попередньо визначених шкал, як зазначено в таблицях 1 і 2 нижче. Показники результатів, повідомлені пацієнтами (PROM), і показники досвіду, повідомлені пацієнтами (PREM), також були оцінені як основа для рекомендацій та/або обговорення в цих настановах.

Рекомендації ESC базуються на аналізі опублікованих доказів, головним чином на основі клінічних випробувань і мета-аналізів випробувань, але потенційно включають інші типи досліджень. Таблиці доказів, що узагальнюють ключову інформацію з відповідних досліджень, створюються на ранніх етапах процесу розробки настанови, щоб полегшити формулювання рекомендацій, покращити розуміння рекомендацій після публікації та підвищити прозорість у процесі розробки настанови.

Застосування ліків поза затвердженими медичними показаннями може бути представлено в цій настанові, якщо достатній рівень доказів підтверджує його медичну доцільність для конкретного стану. Однак остаточне рішення щодо окремого пацієнта має приймати відповідальний медичний працівник, звертаючи особливу увагу на:

- Конкретну ситуацію: якщо інше не передбачено національними правилами, використання ліків не за призначенням повинно бути обмежене ситуаціями, коли це відповідає інтересам пацієнта щодо якості, безпеки та ефективності лікування, і лише після того, як пацієнта було поінформовано і він надав свою згоду.
- Специфічні для країни національні нормативні акти у сфері охорони здоров'я, вимоги державних регулюючих органів та етичні правила, яким підпорядковуються медичні працівники.

2. Вступ

Захворювання периферичних артерій і аорти (ЗПАА) є дуже поширеними. Вони значно підвищують серцево-судинну (СС) смертність і захворюваність у загальній популяції, отже, існує необхідність розробки стратегій інтенсивної профілактики. Проте пацієнти з ЗПАА зазвичай недостатньо діагностуються та отримують

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Клас рекомендацій	Визначення	Формулювання
Клас I	Доведено або загально погоджено, що лікування або процедура є корисним та ефективним	Рекомендовано або показано
Клас II	Суперечливі докази або різні оцінки щодо користі та ефективності методу лікування або процедури	
Клас IIa	Докази/оцінки щодо корисності та ефективності переважають	Треба розглянути
Клас IIb	Користь/ефективність лікування не так сильно підтверджується доказами/оцінками	Може бути розглянуте
Клас III	Доведено або загально погоджено, що лікування або процедура не є корисним та ефективним, і в деяких випадках може нашкодити	Не рекомендовано

Таблиця 2. Рівні доказовості

Рівень доказовості A	Дані отримані з численних рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів
Рівень доказовості B	Дані отримані з одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень
Рівень доказовості C	Консенсусна експертна оцінка та/або дані дрібних досліджень, ретроспективних досліджень, реєстрів

недостатнє лікування у порівнянні з пацієнтами з ішемічною хворобою серця (ІХС). Загальні фактори ризику при ЗПАА часто співіснують, що вимагає мультидисциплінарного підходу для ефективного лікування. Рання діагностика має вирішальне значення для досягнення кращих результатів. Ці рекомендації стосуються ЗПАА, оновлюючи та об'єднуючи рекомендації щодо захворювань периферичних артерій 2017 та 2014 років щодо захворювань аорти. Основна увага приділяється атеросклеротичним захворюванням артерій, але вони також стосуються деяких неатеросклеротичних генетичних захворювань. Рекомендації 2024 року не є вичерпними, але містять вказівки щодо діагностики, спостереження та лікування. Ряд нових і переглянутих рекомендацій узагальнено в таблицях 3 і 4 відповідно.

При лікуванні ЗПАА необхідно виділити наступні аспекти:

- **Спільне прийняття рішень** для залучення пацієнтів, вивчення

варіантів лікування, визначення вподобань пацієнта і спільне прийняття рішень.

- **Мультидисциплінарний підхід в експертних і великих центрах лікування ЗПАА для складних пацієнтів або процедур.** Такі центри надають різноманітні послуги, включаючи діагностику, планування лікування, мінімально інвазивні процедури, відкриття хірургію, післяопераційний та амбулаторний догляд, а в ідеалі – дослідження та інновації. Вони повинні надавати постійне клінічне обслуговування (24/7) і мати доступ до цифрових візуалізаційних методів діагностики. Дані рекомендації враховують відмінності в системах охорони здоров'я, чисельності населення та потребах, що впливає на визначення «великого об'єму» допомоги при ЗПАА у різних країнах.

3. Що нового?

Таблиця 3. Нові рекомендації

Рекомендації	Клас	Рівень
Клінічні та лабораторні рекомендації, а також рекомендації щодо функціональної якості життя, оцінка стану пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій і аорти		
При оцінці ЗПАА рекомендовано застосовувати комплексний підхід, який дає змогу оцінити стан артеріальної циркуляції загалом	I	B
Рекомендації щодо скринінгу захворювань периферичних артерій		
У пацієнтів з анеризмою абдомінальної аорти (AAA) рекомендовано розглянути проведення скринінгу стегново-підколінної (феморо-поплітеальної) анеризми за допомогою дуплекс-УЗД (дУЗД)	IIa	C
У пацієнтів, що потребують втручання з трансфеморальним доступом, може бути розглянуте проведення скринінгу на захворювання стегнової артерії	IIb	C
У пацієнтів з 2 або більше серцево-судинними факторами ризику (ФРССЗ) може бути розглянуте проведення скринінгу на асимптоматичний кардіосклероз (КС)	IIb	C
Рекомендації щодо скринінгу на анеризму черевної (абдомінальної) аорти		
Опортуністичний (випадковий) скринінг на AAA методом дУЗД слід проводити у пацієнтів з симптоматичним/безсимптомним захворюванням периферичних артерій (ЗПА)	IIa	B
Рекомендації щодо способу життя, фізичної активності та навчання пацієнтів		
Використання інтернет-калькуляторів або програм-застосунків для вторинної профілактики ризиків повинно розглядатися при командному прийнятті рішень для покращення прихильності пацієнтів до лікування та змін способу життя	IIa	C
Електронні сигарети можуть бути розглянуті як допоміжний засіб при відмові від куріння тютюну, однак рекомендовано обмежувати їх вживання, а також одночасне вживання разом зі звичайними сигаретами, через відсутність даних про віддалені ефекти	IIb	C
Рекомендації щодо ліпідознижувальної терапії (ЛЗН) у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій та аорти		
У пацієнтів із атеросклеротичним ЗПАА ліпідознижувальна терапія рекомендована	I	A
У пацієнтів з атеросклеротичним ЗПАА рекомендовано зниження рівня ХС ЛПНЩ нижче за 1,4 ммоль/л (55 мг/дл), а також зниження більш ніж на 50 % рівня ХС ЛПНЩ, в порівнянні з початковим рівнем	I	A
Якщо при прийомі максимально переносимих доз статинів та езетимібу не вдається досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ, для досягнення цільових рівнів рекомендоване лікування інгібіторами PCSK9 у пацієнтів із атеросклеротичним ЗПАА	I	A
Якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не досягнуто, пацієнтам з атеросклеротичним ЗПАА показане застосування комбінації статинів та езетимібу	I	B
Пацієнтам з атеросклеротичним ЗПАА, які не переносять статини, мають високий кардіоваскулярний ризик та не можуть досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ при прийомі езетимібу, рекомендовано додати до лікування бемпедойову кислоту, ізольовано, або в комбінації з інгібіторами PCSK9	I	B
Для зменшення швидкості росту і вірогідності розриву AAA необхідно розглянути призначення статинів	IIa	B
Для зменшення швидкості росту і вірогідності розриву анеризми грудної (торакальної) аорти (АТА) можна розглянути призначення статинів	IIb	B
У пацієнтів високого ризику із ЗПАА та рівнем тригліцеридів >1,5 ммоль/л, не дивлячись на зміни способу життя та лікування статинами, може бути розглянуте призначення ейкозапентилового ефіру 2 г двічі на день, на додаток до лікування статинами	IIb	B
Фібриати не рекомендовані для зниження рівня холестерину	III	B
Рекомендації з фізичної активності у пацієнтів із ЗПАА		
Пацієнтам із симптоматичним ЗПАА рекомендовано проведення лікувальних фізичних тренувань під наглядом лікаря	I	A
Якщо пацієнт отримує ендovasкулярну реваскуляризацію, лікувальні вправи під наглядом рекомендовані як ад'ювантна терапія	I	A
Якщо проведення лікувальних вправ неможливе, необхідно розглянути застосування структурованої і моніторованої (дзвінки, щоденники, підключені гаджети) домашньої програми лікувальних вправ	IIa	A

Рекомендації	Клас	Рівень
Ходьба повинна застосовуватися як метод тренування першої лінії. Якщо вправи з ходьбою неможливі, необхідно розглянути інші методи тренувань (силові вправи, велосипед, комбінації різних видів вправ)	IIa	A
Високоінтенсивна ходьба (77–95 % від максимальної ЧСС або 14–17 пунктів самооцінки за шкалою Борга) повинна застосовуватися для покращення результатів вправ з ходьбою, тоді як високоінтенсивні тренування (різноманітні аеробні вправи) повинні розглядатися для покращення загальної фізичної форми	IIa	A
Необхідно призначати тренування з частотою як мінімум 3 рази на тиждень, тривалістю як мінімум 30 хвилин, а також тренувальні програми тривалістю хоча б 12 тижнів	IIa	B
Пацієнтам зі ЗПА можуть призначатися тренувальні вправи до виникнення кульгання і болю середньої – високої інтенсивності, з метою покращення показників ходьби. Однак покращення також можна досягти при меншому ступені болю та кульгавості (слабкий до середнього або без болю)	IIb	B
В залежності від переносимості вправ пацієнтом можливе прогресивне збільшення тренувального навантаження і інтенсивності вправ кожні 1–2 тижні	IIb	C
Рекомендації з антитромботичної терапії у пацієнтів зі ЗПАА		
Комбінована терапія ривароксабаном (2,5 мг двічі на день) та аспірином (100 мг один раз на день) повинна розглядатися для пацієнтів із ЗПА та високим ішемічним ризиком, та з невисоким ризиком кровотеч	IIa	A
Комбінована терапія ривароксабаном (2,5 мг двічі на день) та аспірином (100 мг один раз на день) повинна розглядатися для пацієнтів із ЗПА та з невисоким ризиком кровотеч після реваскуляризації нижніх кінцівок	IIa	B
Аспірин (75–100 мг) для первинної профілактики може бути призначений пацієнтам з асимптоматичним ЗПА та ЦД, за відсутності протипоказань	IIb	A
Рекомендації щодо інтервенційного лікування асимптоматичних та симптоматичних захворювань периферичних артерій (загальні)		
Пацієнтам з симптоматичним ЗПА, після 3-місячного періоду оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ) та призначення лікувальних фізичних вправ, рекомендовано проведення оцінки якості життя, пов'язане з ЗПАА	I	B
Рекомендується адаптувати спосіб та тип реваскуляризації згідно з анатомічним розташуванням ураження, морфологією ураження та загальним станом пацієнта	I	C
Питання реваскуляризації може бути розглянуте для пацієнтів з симптоматичним ЗПА та погіршенням якості життя внаслідок ЗПА, після 3-місячного періоду ОМТ та призначення лікувальних фізичних вправ	IIb	B
Реваскуляризація не рекомендується пацієнтам зі ЗПА у випадках, коли йдеться лише про запобігання прогресуванню хронічної ішемії з загрозою кінцівкам (ХІЗК)	III	B
При асимптоматичному ЗПА реваскуляризація не рекомендується	III	C
Рекомендації щодо інтервенційного лікування асимптоматичних та симптоматичних захворювань периферичних артерій (за артеріальним басейном)		
При стегново-підколінних (феморо-поплітеальних) ураженнях потрібно розглянути застосування методів лікування з виділенням препаратів (Drug-eluting) як стратегію першого вибору	IIa	A
При феморо-поплітеальних ураженнях і показаннях до реваскуляризації доцільно розглянути застосування відкритого хірургічного втручання за умови наявності аутологічної вени (велика підшкірна вена) у пацієнтів із низьким хірургічним ризиком	IIa	C
При тяжкій переміжній кульгавості (ПК) під час ендovasкулярної феморо-поплітеальної реваскуляризації може бути доцільно розглянути лікування артерій нижче рівня коліна під час проведення цього втручання	IIb	C
Рекомендації для пацієнтів із ЗПА: нагляд за пацієнтами із ЗПА		
Необхідно проводити регулярні, хоча б раз на рік, огляди пацієнтів з ЗПА, включно з оцінкою клінічного та функціонального стану, дотримання лікування, симптомів кульгавості та ФРССЗ за допомогою дУЗД	I	C
Рекомендації з ведення пацієнтів з хронічною ішемією, що загрожує втратою кінцівки (ХІЗК)		
З метою порятунку кінцівки рекомендоване раннє виявлення ХІЗК та скерування пацієнта до судинного хірурга	I	C
Рекомендації з медикаментозного лікування пацієнтів із хронічною ішемією, що загрожує втратою кінцівки		
Пацієнти з ХІЗК повинні перебувати під спостереженням команди судинних спеціалістів	I	C
Пацієнтам з ХІЗК та виразками для покращення загоєння виразок показане механічне зниження тканинного стресу	I	C
Фізичні вправи на нижні кінцівки не рекомендовані пацієнтам з ХІЗК та ранами	III	C
Рекомендації з інтервенційного лікування пацієнтів із хронічною ішемією, що загрожує втратою кінцівки		
Пацієнтам з ХІЗК рекомендоване проведення термінової реваскуляризації	I	B
Пацієнтам з ХІЗК рекомендоване використання аутологічних вен при проведенні підпахвинного шунтування		
При багаторівневому ураженні рекомендовано прибрати обструкцію притоку при лікуванні порушень кровообігу нижче за рівнем розташування	I	B
У пацієнтів з ХІЗК та гарними аутологічними венами і низьким хірургічним ризиком (<5 % периопераційна смертність, >50 % 2-річне виживання) може бути застосоване підпахвинне шунтування	IIb	B
У пацієнтів з ХІЗК як перша лінія терапії може бути застосоване ендovasкулярне втручання, особливо у пацієнтів із підвищеним хірургічним ризиком або відсутністю придатних аутологічних вен	IIb	B

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендації зі спостереження за пацієнтами з хронічною ішемією, що загрожує втратою кінцівки		
Пацієнтам з ХІЗК після ревазуляризації рекомендовано проводити регулярні обстеження	I	C
З метою обстеження рекомендовано проводити оцінку клінічного, гемодинамічного та функціонального стану, симптоми ураження кінцівок, дотримання призначеного лікування та серцево-судинних ризиків	I	C
Рекомендації з оцінки стенозу сонної артерії (ССА)		
З метою оцінки стенозу внутрішньої сонної артерії (ВСА) рекомендовано застосування методу NASCET (Північно-американське дослідження симптоматичної каротидної ендартеректомії) або його неінвазивного еквівалента	I	B
Не рекомендовано застосовувати метод ECST (Європейське дослідження каротидної хірургії) для оцінки стенозу ВСА	III	C
Рекомендації з лікування стенозу підключичної артерії		
Пацієнтам зі ЗПАА рекомендовано проводити вимірювання АТ на обох руках	I	B
Ендоваскулярній ревазуляризації може бути надана перевага перед хірургічним втручанням, не дивлячись на схожі довгострокові прогнози, беручи до уваги нижчу частоту ускладнень	IIb	B
Рутинна ревазуляризація у пацієнтів із атеросклеротичним ураженням підключичної артерії не рекомендована	III	C
Рекомендації щодо стратегії діагностики захворювань ниркових артерій		
Дуплекс-УЗД рекомендоване як першочергове дослідження у пацієнтів з ураженням ниркових артерій	I	B
Рекомендації з вибору стратегії лікування при захворюванні ниркових артерій		
Ревазуляризація		
У пацієнтів з атеросклеротичним одностороннім >70 % стенозом ниркової артерії (СНА), супутніми високими ризиками і симптомами ураження нирок, слід розглянути проведення ревазуляризації ниркових артерій після проведення ОМТ	IIa	B
У пацієнтів з атеросклеротичним одностороннім >70 % СНА або СНА єдиної нирки, супутніми високими ризиками і симптомами ураження нирок, повинна бути проведена ревазуляризація шляхом первинної балонної ангіопластики	IIa	B
У пацієнтів з гіпертензією та/або ознаками дисфункції нирок внаслідок СНА, що викликаний фібром'язовою дисплазією, супутніми високими ризиками і симптомами ураження нирок, повинна бути проведена ревазуляризація шляхом первинної балонної ангіопластики	IIa	B
Пацієнтам із показаннями до ревазуляризації ниркових артерій та складною анатомією, або після невдалої ендоваскулярної ревазуляризації, показано призначення відкритої хірургічної ревазуляризації	IIa	B
Пацієнтам з атеросклеротичним одностороннім СНА рутинна ревазуляризація не рекомендована	III	A
Рекомендації для пацієнтів зі стенозом вісцеральних артерій		
Пацієнтам з гострою або хронічною мезентеріальною ішемією рекомендовано обстеження командою судинних фахівців	I	C
Ревазуляризація безсимптомних атеросклеротичних стенозів вісцеральних артерій не рекомендована	III	C
Рекомендації щодо хірургічних втручань при дилатації кореня та висхідної аорти при трикуспідальному аортальному клапані		
Для пацієнтів з дилатацією стовбурів висхідної аорти, яким може бути проведене хірургічне лікування з низькими очікуваними ризиками, необхідно розглянути проведення протезування висхідної аорти при максимальному діаметрі >52 мм	IIa	B
Для пацієнтів, що отримують хірургічне лікування з приводу ураження трикуспідального аортального клапанів, при наявності супутньої дилатації кореня або висхідного сегмента аорти, а також низького очікуваного хірургічного ризику, необхідно розглянути проведення протезування висхідної аорти або кореня при максимальному діаметрі >=45 мм, а в інших випадках – >= 50 мм	IIa	B
Монотерапія антитромботичними препаратами (SAPT) з низькими дозами аспірину (75–100 мг на добу) повинна бути призначена на перші 3 місяці після хірургічного втручання на аорті зі збереженням клапана, при відсутності інших базових показань до пероральної антикоагулянтної терапії	IIa	C
Для пацієнтів, що отримують інші хірургічні втручання на серці (не на аортальному клапані), що мають супутню дилатацію висхідної аорти або кореня аорти з максимальним діаметром >=50 мм, необхідно розглянути проведення супутнього хірургічного лікування аорти	IIa	C
Рекомендації з хірургічного лікування аневризми дуги аорти (АДА)		
Пацієнтам з низьким або середнім рівнем операційного ризику, що мають аневризму дуги аорти та повторні епізоди болю в грудях, що не пов'язані з неаортальними причинами, рекомендовано проведення відкритого хірургічного протезування дуги аорти	I	C
Пацієнтам, які отримують відкрите хірургічне лікування аневризми дуги аорти, якщо ураження розповсюджується на проксимальні відділи низхідної аорти, показане застосування операції «Хобот слона» або «Заморожений хобот слона»	IIa	C
Рекомендації зі спостереження за пацієнтами після лікування аневризми аорти		
Після відкритої пластики аневризми торакальної аорти (АТА) рекомендовано проводити раннє кардіо-КТ (кКТ) через 1 місяць, а потім щорічні кКТ обстеження протягом перших 2 післяопераційних років та кожні 5 років після того, за умови стабільного стану пацієнта	I	B
Через 5 післяопераційних років без ускладнень необхідно продовжувати довгострокове спостереження за станом TEVAR (торакальна ендоваскулярна корекція аневризми аорти) за допомогою кКТ кожні 5 років	IIa	B
Якщо спостерігається збільшення виключеної аневризми, без ознак внутрішнього протікання I або II типу, необхідно проводити повторні кКТ обстеження кожні 6–12 місяців, залежно від швидкості росту аневризми	IIa	C
У пацієнтів низького ризику через 1 рік після EVAR (ендоваскулярна корекція аневризми аорти) показане проведення повторних дуплекс-УЗД/контраст-УЗД кожні 2 роки	IIa	B

Рекомендації	Клас	Рівень
Якщо при дуплекс-УЗД/ контраст-УЗД відзначаються будь-які аномалії, необхідно отримати підтвердження шляхом застосування додаткового кКТ або МРТ серця (кМРТ) (залежно від очікуваних знахідок)	IIa	B
Рекомендації з діагностики гострого аортального синдрому (ГАС)		
Рекомендоване проведення кКТ від шиї до тазу як першої лінії візуалізаційного обстеження у пацієнтів із підозрою на ГАС, так як це обстеження широко доступне, точне, та надає інформацію щодо початкового рівня ураження, ступеня розширення, а також потенційних ускладнень (мальперфузія, дилатація або розрив)	I	C
Пацієнтам із підозрою на ГАС рекомендоване проведення безстрашної ЕХО-(транс-езофагеальне ЕХО – ТЕЕ) для визначення періопераційної стратегії та ускладнень	I	C
Рекомендації з медикаментозного лікування гострого аортального синдрому		
Пацієнтам з ГАС, які можуть лікуватися консервативно, та які досягли гемодинамічних цілей шляхом антиімпульсної терапії, рекомендований перехід на пероральні бета-блокатори, за необхідності із титруванням і збільшенням дози антигіпертензивних препаратів через 24 години після збереження гастроінтестинального кровотоку	I	B
Якщо пацієнт має протипоказання до прийому бета-блокаторів, треба розглянути застосування недигідропіридинних блокаторів кальцевих каналів	IIa	B
Рекомендації з оперативного втручання при гострому розшаруванні аорти типу А		
Пацієнтам із гострим розшаруванням аорти типу А (TAAD), із вираженою деструкцією кореня аорти, аневризмою кореня або відомим генетичним ураженням аорти, рекомендовано заміну кореня аорти шляхом механічного або біологічного клапанного протезування	I	B
Пацієнтам із ознаками гострого TAAD рекомендоване переведення з лікарських установ нижчого до вищого порядку, аортальних центрів, які мають мультидисциплінарні команди, з метою покращення виживання, за умови, якщо таке переведення можливе без значної затримки хірургічного втручання	IIa	B
У деяких пацієнтів можливе проведення клапанозберігаючої операції за умови наявності досвідченої хірургічної команди	IIb	B
Рекомендації зі стратегій хірургічної корекції аорти при TAAD		
У пацієнтів з гострим TAAD та частковим розшаруванням кореня аорти, але без значної патології стулок аортального клапана, перевага повинна надаватися ресуспензії аортального клапана над заміною клапана	I	B
У пацієнтів з гострим TAAD, яким проводиться корекція аорти, рекомендується застосування відкритого дистального анастомозу з метою покращення виживання та збільшення частоти тромбозу несправжнього просвіту	I	B
У пацієнтів з гострим TAAD без розриву інтими в дузі аорти або ж значної аневризми дуги аорти, перевага повинна віддаватися напівдуговій корекції, аніж більш агресивним методам заміни дуги аорти	I	B
У пацієнтів з гострим TAAD та вторинним розривом інтими дуги аорти або проксимальних відділів низхідної аорти може застосовуватися розширена корекція аорти зі стентуванням проксимальної низхідної аорти (наприклад за методом «замороженого хобота слона») з метою зниження дистальних аортальних ускладнень (наприклад, розвиток аневризми залишкового розшарування низхідної аорти)	IIb	C
Рекомендації з лікування мальперфузії при розвитку гострого розшарування аорти		
Пацієнтам з гострим TAAD із ознаками мальперфузії (церебральної, мезентеріальної, нижніх кінцівок або ренальної) необхідне проведення невідкладного хірургічного лікування	I	B
Пацієнтам з гострим TAAD з ознаками порушення церебрального кровообігу або негеморагічного інсульту необхідне проведення негайного оперативного втручання на аорті з метою покращення неврологічних наслідків та зниження смертності	IIa	B
Пацієнтам з гострим TAAD із ознаками клінічно значущого синдрому мезентеріального порушення кровообігу необхідне негайне проведення інвазивної діагностичної ангіографії для оцінки можливості черешкірного коригування мальперфузії перед або зразу після хірургічного втручання на аорті, в аортальних центрах із досвідченою командою	IIa	C
Рекомендації з лікування пацієнтів із ознаками гострого розшарування аорти типу В (TBAD)		
Деяким пацієнтам з неускладненим гострим TBAD і високим ризиком для запобігання аортальним ускладненням рекомендоване проведення TEVAR у підгострій фазі (між 14 і 90 днями)	IIa	B
Рекомендації з лікування пацієнтів із ознаками хронічного розшарування аорти типу В (TBAD)		
При наявності хронічного TBAD та діаметрі низхідної торакальної аорти ≥ 60 мм рекомендоване хірургічне лікування при помірному хірургічному ризику	I	B
У пацієнтів із хронічним TBAD і діаметром низхідної торакальної аорти ≥ 55 мм призначення хірургічного втручання повинно розглядатися при низькому ризику процедури	IIa	C
У пацієнтів з хронічною аневризмою аорти після розшарування може бути розглянуте застосування фенестрованих/ гілчастих стентів, при наявності показань до лікування	IIb	C
Рекомендації з лікування пенетруючої атеросклеротичної виразки (П АВ)		
При неускладненій П АВ типу В із ознаками високого ризику при візуалізації показане проведення ендovasкулярного лікування	IIa	C
Рекомендації з лікування травматичного ушкодження аорти		
У випадках тяжкого ушкодження аорти (4 ступінь) показане невідкладне хірургічне лікування	I	A
При мінімальному ушкодженні аорти (1 або 2 ступінь) показана початкова медикаментозна терапія під суворим клінічним та візуалізаційним наглядом	IIa	C
При прогресуванні інтрамуральної гематоми (2 ступінь) необхідно розглянути проведення напівпланового хірургічного лікування	IIa	C

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендації зі спостереження після лікування гострого аортального синдрому		
При медикаментозному лікуванні ГАС Типу В або інтрамуральної гематоми, подальші контрольні огляди рекомендовані на 1, 3, 6 і та 12 місяці після початку лікування, а потім щорічно за умови стабільної картини	I	C
При медикаментозному лікуванні ПАВ подальші контрольні знімки рекомендовано робити через 1 місяць після встановлення діагнозу, а потім через кожні 6 місяців за умови стабільної картини	I	C
Після відкритого хірургічного лікування ГАС наступні знімки КТ та ЕХО рекомендовано робити через 6 місяців, потім КТ на 12-му місяці і потім щорічно за умови стабільної картини	IIa	B
Якщо протягом перших 5 років не виникло ускладнень, можна розглянути проведення КТ кожні 2 роки	IIa	B
Якщо протягом 3 років після операції не було задокументовано залишкового несправжнього просвіту, можна розглянути проведення наглядного КТ кожні 2–3 роки	IIa	C
При спостереженні після медикаментозного лікування ПАВ, за умови стабільної картини на знімках протягом 2 років, можна розглянути довші інтервали між оглядами для пацієнтів низького ризику	IIa	C
Рекомендації по веденню пацієнтів зі генетичним спадковим захворюванням грудної аорти (ГСЗГА)		
Підхід до ведення пацієнтів з ГСЗГА повинен бути індивідуальним і базуватися на спільному прийнятті рішень	I	C
Рекомендовано, щоб пацієнти з відомим або запідозреним синдромним або не-синдромним ГСЗГА обстежувались у центрах з досвідом у лікуванні такої групи пацієнтів	I	C
Рекомендації з генетичного тестування та аортального скринінгу при аортальній хворобі		
У пацієнтів з ГСЗГА підхід до ведення пацієнтів за можливості повинен враховувати супутній генний/варіантний статус	IIa	B
Рекомендації з візуалізаційних досліджень у жінок із синдромом Тернера		
Урахування меншого розміру тіла у жінок (старших за 15 років) з синдромом Тернера (СТ), використання висхідного аортального індексу розміру тіла (ASI) (співвідношення діаметра аорти в мм до площі тіла в м ²), аортально-ростового індексу (АНІ) (співвідношення діаметра аорти в мм до зросту в м), або аортального бала за z-шкалою рекомендовані для визначення ступеня дилатації аорти та оцінки ризику розшарування аорти	I	C
Рекомендовано визначати інтервали візуалізаційних та клінічних оцінювань в залежності від очікуваного ризику розшарування, згідно з висхідним ASI або наявністю супутніх уражень	I	C
Рекомендації з хірургічного лікування жінок з синдромом Тернера (СТ)		
Планове хірургічне втручання з приводу аневіризми кореня аорти та/або висхідної аорти має розглядатися для жінок зі СТ, старших за 15 років, з висхідним ASI >23 мм/м ² , АНІ >23мм/м, а z-балом >3,5, а також з супутніми факторами ризику розшарування аорти або запланованою вагітністю	IIa	C
Планове хірургічне втручання з приводу аневіризми кореня аорти та/або висхідної аорти має розглядатися для жінок зі СТ, старших за 15 років, з висхідним ASI >25 мм/м ² , АНІ >25мм/м, а z-балом >4, а також без супутніх факторів ризику розшарування аорти	IIb	C
Рекомендації з медикаментозного лікування пацієнтів із васкулярним синдромом Ейлера-Данлоса (vEDS)		
У пацієнтів з vEDS рекомендовано регулярно проводити васкулярні обстеження аорти та периферичних артерій за допомогою дУЗД, КТ або МРТ серця	I	C
Пацієнтам з vEDS необхідно розглянути призначення лікування целіпрололом	IIa	B
Рекомендації з васкулярної візуалізації при синдромі Марфана		
Пацієнтам з синдромом Марфана рекомендовано проведення трансторакальної ЕХОКГ (ТТЕ): Хоча б раз на рік пацієнтам з діаметром кореня аорти <45 мм при відсутності інших факторів ризику Хоча б кожні 6 місяців пацієнтам з діаметром кореня аорти <45 мм при наявності інших факторів ризику Хоча б кожні 6–12 місяців пацієнтам з діаметром кореня аорти ≥45 мм при відсутності інших факторів ризику	I	C
Пацієнтам без хірургічних операцій на аорті в анамнезі рекомендоване проведення при першому огляді, і потім кожні 3–5 років (за умови стабільного стану) повного периферичного васкулярного та торакоабдомінального аортального обстеження на МРТ серця або КТ та дуплекс-УЗД	I	C
Рекомендації з медикаментозного лікування синдрому Марфана		
При синдромі Марфана рекомендоване лікування бета-блокаторами або блокаторами ангіотензинових рецепторів в максимально переносимих дозах (за відсутності протипоказань) з метою зниження частоти дилатації аорти	I	A
При синдромі Марфана повинно бути розглянуте застосування бета-блокаторів та блокаторів ангіотензинових рецепторів разом у максимально переносимих дозах (за відсутності протипоказань) з метою зниження частоти дилатації аорти	IIa	A
Рекомендації щодо вагітності у жінок з синдромом Марфана		
Усім жінкам з синдромом Марфана рекомендовано: Проведення оцінки стану здоров'я перед зачаттям для визначення серцево-судинних ризиків та інших можливих ускладнень Проведення наступних оглядів у центрах із доступом до команди спеціалістів з судинної патології і серця вагітних	I	C
Парам, в яких один з партнерів має ризик ГСЗГА, рекомендовано запропонувати проходження генетичного консультування перед зачаттям	I	C
Візуалізаційне дослідження всієї аорти (МРТ серця/ККТ) рекомендоване перед настанням вагітності	I	C
Рекомендовано проводити контрольні огляди протягом вагітності із частотою, що визначається діаметром аорти та швидкістю його збільшення	I	C
Протягом вагітності рекомендований прийом бета-блокаторів	I	C

Рекомендації	Клас	Рівень
Профілактичне хірургічне коригування кореня аорти рекомендоване жінкам, які бажають завагітніти, але мають діаметр аорти >45 мм	I	C
Профілактичне хірургічне коригування кореня аорти може бути розглянуте для жінок, які бажають завагітніти, але мають діаметр аорти 40–45 мм	IIb	C
Рекомендації щодо фізичних вправ при синдромі Марфана		
Рекомендовано застосовувати індивідуальний підхід до фізичної активності у пацієнтів з синдромом Марфана в залежності від діаметра аорти, сімейного анамнезу розшарування аорти, а також загальної фізичної форми перед початком тренувань	I	C
Регулярні аеробні тренування середньої інтенсивності з урахуванням діаметра аорти рекомендовані більшості пацієнтів із синдромом Марфана	I	C
Пацієнтам із наявним розшаруванням аорти та/або після хірургічного втручання на аорті, необхідно розглядати призначення постопераційної кардіореабілітації з метою покращення фізичного та психічного здоров'я	IIa	B
Рекомендації з візуалізаційних досліджень при синдромі Лойса – Дітца		
Пацієнтам з синдромом Лойса – Дітца рекомендоване проведення початкової трансторакальної ЕХО, і потім – кожні 6–12 місяців, залежно від діаметра аорти та швидкості його збільшення	I	C
Пацієнтам із синдромом Лойса-Дітца рекомендоване проведення початкового артеріального дослідження від голови до таза (МРТ серця/ККТ) та наступні обстеження МРТ/ККТ/дуплекс-УЗД кожні 1–3 роки	I	C
Рекомендації з візуалізаційних досліджень та хірургічного лікування АСТА2-пов'язаного спадкового захворювання грудної аорти		
Рекомендований щорічний моніторинг кореня аорти та висхідної аорти за допомогою ТТЕ для оцінки ступеня розширення кореня та висхідної аорти	I	C
Рекомендоване дослідження аорти на МРТ/ККТ кожні 3–5 років	I	C
Профілактичне хірургічне втручання на корені аорти повинно бути розглянуте при діаметрі >=45 мм або менше, якщо присутні інші фактори ризику	IIa	C
Рекомендації з ведення аортопатії, пов'язаної з бікуспідальним клапаном аорти (БАК)		
Хірургічне лікування бікуспідальної аортопатії кореневого фенотипу рекомендоване, якщо максимальний діаметр аорти складає 50 мм і більше	I	B
Рекомендоване проведення скринінгового ТТЕ у родичів першого ступеня пацієнтів з аортопатією бікуспідального клапана кореневого типу та/або ізольованою аортальною регургітацією	I	C
У пацієнтів з низьким хірургічним ризиком оперативне втручання з приводу бікуспідальної аортопатії висхідного типу повинно розглядатися у випадках, коли максимальний діаметр аорти складає більше ніж 52 мм	IIa	B
Рекомендації з оцінки та медикаментозного лікування пацієнтів із коарктацією аорти		
У пацієнтів з інтактною та відкорегованою коарктацією аорти рекомендоване проведення довічного спостереження, включно з регулярними обстеженнями аорти на ККТ кожні 3–5 років (залежно від клінічного стану та попередніх знахідок при обстеженнях)	I	B
Рекомендації щодо скринінгу та ведення пацієнтів з полівакулярним захворюванням та захворюванням периферичних артерій із супутнім захворюванням серця		
Пацієнтам із ПВЗ рекомендоване зниження рівня ХС ЛПНЩ на 50 % і більше від початкового рівня та цільовий рівень ХС ЛПНЩ нижче за 1,4 ммоль/л (<55 мг/дл)	I	A
Пацієнтам із стабільним полівакулярним захворюванням, що мають симптоми ураження хоча б одного сегмента і не мають високого ризику кровотеч, показане лікування комбінацією ривароксбану (2,5 мг двічі на день) та аспіріну (100 мг на день)	IIa	A

Таблиця 4. Переглянуті рекомендації

Рекомендації 2017 (ЗПА) та 2014 (аортальні)	Клас	Рівень	Рекомендації 2024	Клас	Рівень
Рекомендації щодо скринінгу анеризми абдомінальної аорти (ААА)					
Скринінг ААА методом дуплекс-УЗД					
Рекомендовано всім чоловікам, старшим за 65 років	I	A	Рекомендоване чоловікам у віці >=65 років з курінням в анамнезі з метою зниження ризику смерті від розриву ААА	I	A
i) Може бути проведене у жінок у віці >65 років з курінням, чинним і в анамнезі	IIb	C	Може бути розглянуте для чоловіків >=75 років (незалежно від історії куріння) або для жінок у віці >= 75 років, які є чинними курцями, мають гіпертензію або обидва ці фактори	IIb	C
ii) не рекомендоване для жінок, що не курять і не мають сімейного анамнезу хвороби	III	C			
Сімейний дуплекс-УЗД скринінг на ААА					
Таргетований скринінг на ААА за допомогою дУЗД повинен проводитися у першого ступеня братів і сестер пацієнтів з ААА	IIa	B	Рекомендований до проведення у родичів першого ступеня пацієнтів з ААА, у віці 50 років і старше, крім випадків, коли причина захворювання може бути чітко встановлена	I	C
Опортуністичний дуплекс-УЗД скринінг ААА					
Таргетований скринінг на ААА за допомогою УЗД повинен проводитися у першого ступеня братів і сестер пацієнтів з ААА	IIa	B	Повинен бути розглянутий для чоловіків у віці >= 65 років та у жінок у віці >= 75 років при проведенні трансторакальної ЕХОКГ	IIa	B

Рекомендації 2017 (ЗПА) та 2014 (аортальні)	Клас	Рівень	Рекомендації 2024	Клас	Рівень
Рекомендації з антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ЗПАА					
Пацієнтам з ЗПА і гіпертензією рекомендовано контролювати АТ на рівні <140/90 мм рт. ст.	I	A	Пацієнтам з ЗПАА і гіпертензією рекомендований цільовий систолічний АТ складає 120–129 мм рт. ст., за умови переносимості	I	A
іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину повинні призначатися як перша лінія терапії у пацієнтів з ЗПА та АГ	IIa	B	іАПФ/іРА можуть бути призначені всім пацієнтам із ЗПА, незалежно від рівнів АТ, за умови відсутності протипоказань	IIb	B
Рекомендації щодо ліпідознижувальної терапії у пацієнтів із ЗПАА					
Пацієнтам із ЗПА рекомендовано зниження рівня ХЛПНЩ до рівня <1,8 ммоль/л (70 мг/дл), або зниження його на >50 %, якщо початкові рівні складають 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл)	I	C	У пацієнтів з атеросклеротичним ЗПАА рекомендований кінцевий цільовий рівень ХЛПНЩ складає <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) та >50 % зниження ХЛПНЩ від початкового рівня	I	A
Рекомендації щодо оцінки стенозу сонних артерій					
Д-УЗД (дослідження першої лінії), КТ-ангіографія (КТА) та/або МР-ангіографія (МРА) рекомендовані для оцінки протяжності та ступеня екстракраніального каротидного стенозу	I	B	Рекомендовано застосовувати дуплекс-УЗД як обстеження першої лінії для діагностики стенозу ВСА	I	C
Рекомендації з ведення пацієнтів зі стенозом вісцеральних артерій					
У пацієнтів із гострою емболічною оклюзією верхньої мезентеріальної артерії (ВМА) повинні бути розглянуті як ендоваскулярне, так і відкрите хірургічне втручання	IIa	B	Пацієнтам із гострою мезентеріальною ішемією внаслідок гострої оклюзії ВМА рекомендовано проведення ендоваскулярної ревааскуляризації	I	B
Рекомендації зі спостереження за пацієнтами з анеризмою абдомінальної аорти					
У пацієнтів зі малими ААА (30–55 мм) треба розглядати такі часові інтервали: Кожні 3 роки при ААА 30–39 мм у діаметрі Кожні 2 роки при ААА 40–44 мм у діаметрі Кожні рік при ААА >45 мм у діаметрі	IIA	B	Д-УЗД спостереження повинно проводитись щорічно у жінок з ААА 40–45 мм та у чоловіків з ААА 40–49 мм	IIa	B
Рекомендації з хірургічного втручання при дилатації кореня аорти та висхідної аорти, пов'язаних із трикуспідальним аортальним клапаном					
Хірургічне лікування повинно розглядатися у пацієнтів, що мають ізольовану анеризму дуги аорти із максимальним діаметром ≥55 мм	IIA	C	Хірургічне лікування рекомендовано пацієнтам з дилатацією кореня аорти або висхідної аорти з трикуспідальним аортальним клапаном та максимальним діаметром ≥55 мм	I	B
Корекція аортального клапана шляхом техніки реімплантації або ремоделювання шляхом пластики аортального кільця рекомендовані молодим пацієнтам з дилатацією кореня аорти та трикуспідальним клапаном аорти	I	C	Протезування кореня аорти зі збереженням клапана рекомендоване пацієнтам з дилатацією кореня аорти, за умови проведення її в досвідченому центрі, а також якщо очікуються надійні результати	I	B
Нижчі порогові значення для втручання можуть бути розглянуті при відповідних показниках площі тіла у пацієнтів із тендітною статуєю або у разі швидкого прогресування захворювання, регургітації на аортальному клапані, запланованій вагітності та при бажанні пацієнта	IIb	C	Протезування кореня або висхідної аорти може бути розглянуте при максимальному діаметрі ≥50 мм у пацієнтів з дилатацією проксимальної аорти, яким може бути запропоноване хірургічне втручання з низьким очікуваним ризиком, і якщо вони мають будь-який із наведених факторів: Збільшення діаметра аорти на ≥3 мм за рік Стойка гіпертензія Низький зріст (менше 1,69 м) Кореневий фенотип Довжина аорти >11 см Вік менше 50 років Бажання вагітності Коарктация аорти	IIb	B
Рекомендації з хірургічного лікування анеризми дуги аорти (АДА)					
Корекція дуги аорти може бути застосована у пацієнтів із АДА, які вже мають показання для хірургічного лікування дотичної анеризми, розташованої в висхідній або низхідній аорті	IIb	C	Пацієнтам, які отримують відкриту хірургічну корекцію анеризми висхідної аорти, якщо дилатація розповсюджується на проксимальні відділи дуги аорти (>50 мм), необхідно розглядати проведення супутнього напіворочного протезування	IIa	C
Рекомендації з подальшого спостереження після лікування анеризми аорти					
Після TEVAR та EVAR огляди рекомендовано проводити через 1, 6 та 12 місяців, а потім щорічно. Коротші інтервали можуть бути запропоновані при наявності змін, що вимагають більш ретельного нагляду	I	C	Після TEVAR спостережні візуалізаційні обстеження рекомендовані на 1 та 12 місяці після операції, а потім щорічно до 5-го післяопераційного року, за умови відсутності задокументованих патологічних змін	I	B
Довготривале спостереження після відкритої хірургічної корекції абдомінальної аорти може проводитися з розширеним інтервалом (5 років) із застосуванням кольорового дуплекс-УЗД або ККТ	IIb	C	Після відкритої корекції ААА перше наглядове обстеження рекомендоване протягом 1 післяопераційного року, і кожні 5 років описі за умови стабільного стану	I	A

Рекомендації 2017 (ЗПА) та 2014 (аортальні)	Клас	Рівень	Рекомендації 2024	Клас	Рівень
Якщо протягом першого року після EVAR не спостерігаються внутрішні протікання та збільшення мішка AAA, тоді необхідно проводити кольорову дуплекс-УЗД з або без контрасту з метою щорічного післяопераційного контролю, а також неконтрастне КТ кожні 5 років	IIa	C	Після EVAR контрольні знімки ККТ (або кМРТ) або дуплекс-УЗД/контраст-УЗД рекомендується робити в 1 місяць та 12 місяців після операції. Потім, при відсутності аномальних змін, рекомендоване проведення УЗД/контраст-УЗД щорічно, повторюючи ККТ або кМРТ (залежно від потенційних артефактів) кожні 5 років	I	A
Рекомендації з діагностики гострого аортального синдрому					
TTE рекомендована як початковий метод дослідження. У стабільних пацієнтів із підозрою на ГАС рекомендовані наступні модальності знімків і обстежень (повинні розглядатися згідно з локальними доступністю та досвідом)	I	C	Пацієнтам з підозрою на ГАС рекомендовано проведення TTE (з контрастом за можливості) потягом первинного обстеження	I	C
MPT	I	C	Пацієнтам з підозрою на ГАС рекомендовано проведення MPT як альтернативного методу дослідження, якщо ККТ не доступне	IIa	C
Трансезофагеальне EXO (TEE)	IIa	C	Пацієнтам з підозрою на ГАС рекомендовано проведення TEE для керування періопераційним процесом та для визначення ускладнень	I	C
Рекомендації з медикаментозного лікування при гострому аортальному синдромі					
Усім пацієнтам з дилатацією аорти рекомендоване проведення медикаментозної терапії, що включає знеболювання і контроль артеріального тиску	I	C	Рекомендований інвазивний моніторинг з артеріальним датчиком та постійним записом ЕКГ у трьох відведеннях, а також госпіталізація у відділення інтенсивної терапії	I	B
Рекомендації з ведення пацієнтів із ознаками гострого розшарування аорти типу В					
При ускладненому TBAD рекомендовано проведення TEVAR	I	C	Пацієнтам з ускладненим гострим TBAD рекомендоване невідкладне втручання	I	B
При ускладненому TBAD може бути розглянуте хірургічне втручання	IIb	C	Пацієнтам з ускладненим гострим TBAD рекомендовано проводити невідкладне хірургічне втручання	I	B
При ускладненому TBAD може бути рекомендоване проведення TEVAR	IIb	C	Пацієнтам з ускладненим гострим TBAD TEVAR рекомендовано як терапія першої лінії	I	B
При ускладненому TBAD може бути розглянуте хірургічне втручання	IIb	C	Пацієнтам з ускладненим гострим TBAD TEVAR рекомендовано як терапія першої лінії	I	B
Рекомендації з лікування інтрамуральної гематоми					
При ускладненій ІМГ типу В необхідно розглянути проведення TEVAR	IIa	C	При ускладненій ІМГ типу В рекомендовано проведення TEVAR	I	C
Рекомендації з лікування пенетруючої атеросклеротичної виразки (ПАВ)					
При ПАВ типу А показане хірургічне втручання	IIa	C	При ПАВ типу А рекомендовано хірургічне втручання	I	C
При ПАВ типу В показане TEVAR	IIa	C	При ПАВ типу В рекомендовано ендovasкулярне лікування	I	C
Рекомендації при травматичному ушкодженні аорти (ТУА)					
При ТУА з відповідними анатомічними характеристиками, що вимагають корекції, слід віддавати перевагу TEVAR перед хірургічним втручанням	IIa	C	При ТУА з відповідними анатомічними характеристиками, що вимагають корекції, слід віддавати перевагу TEVAR перед відкритим хірургічним втручанням	I	A
Рекомендації з генетичного тестування та аортального скринінгу при аортальній хворобі					
Рекомендовано обстежити родичів першої лінії (брати/сестри/батьки) пацієнтів з ТААД для ідентифікації сімейної форми захворювання, при якій всі родичі мають 50 % ризик носійства сімейної мутації/хвороби	I	C	Необхідно розглянути проведення скринінгових обстежень членів родин пацієнтів з TAD і факторами ризику ГСЗГА, у яких не було виявлено вірогідних патогенних варіантів починаючи з віку 25 років, або 10 років до наймолодшого випадку. Якщо результати первинного скринінгу нормальні, повторні скринінги повинні проводитися кожні 5 років до досягнення віку 60 років	IIa	C
Рекомендації з лікування аортопатії, пов'язаної з бікуспідальним аортальним клапаном					
кМРТ або ККТ показані пацієнтам з бікуспідальним аортальним клапаном (БАК) у випадках, коли морфологія кореня аорти та висхідної аорти не може бути в повній мірі оцінена методом TTE	I	C	ККТ або кМРТ всієї грудної аорти рекомендоване при першому діагностуванні, а також при знаходженні важливих розбіжностей у результатах вимірювань між повторними TTE протягом контрольних обстежень, або коли діаметр аорти перевищує 45 мм	I	C
При діаметрі аорти >50 мм або збільшенні його на >3 мм на рік за даними ЕХОКГ, показане підтвердження вимірювань шляхом застосування іншого візуалізаційного методу дослідження (КТ або МРТ)	I	C	ККТ або кМРТ всієї грудної аорти рекомендоване при першому діагностуванні, а також при знаходженні важливих розбіжностей у результатах вимірювань між повторними TTE протягом контрольних обстежень, або коли діаметр аорти перевищує 45 мм	I	C

Рекомендації 2017 (ЗПА) та 2014 (аортальні)	Клас	Рівень	Рекомендації 2024	Клас	Рівень
При діаметрі кореня аорти або висхідної аорти >45 мм або збільшенні його на >3 мм на рік за даними ЕХОКГ показано щорічне проведення вимірювання діаметра аорти	I	C	Контрольні серійні обстеження ТТЕ рекомендовані пацієнтам з БАК з максимальним діаметром аорти >40 мм, як без показань до хірургічного лікування, так і після ізолюваного хірургічного втручання на аортальному клапані, через 1 рік, а потім, при стабільному стані, кожні 2–3 роки	I	C
У випадку БАК хірургічне втручання на висхідній аорті показано у випадках: Діаметр кореня або висхідної аорти >50 мм при наявності інших факторів ризику (коарктація аорти, системна гіпертензія, сімейний анамнез розшарування аорти або збільшення діаметра аорти на >3 мм на рік)	I	C	У пацієнтів із низьким хірургічним ризиком і висхідним фенотипом бікуспідальної аортопатії хірургічне лікування повинно розглядатися при максимальному діаметрі ≥ 50 мм, якщо будь-який з наступних факторів присутній: Вік менше 50 років Низький зріст Довжина висхідної аорти ≥ 11 см Збільшення діаметра аорти > 3 мм на рік Сімейний анамнез гострого аортального синдрому Коарктація аорти Резистентна гіпертензія Супутне неаортальне неклапанне хірургічне втручання Бажання вагітності	IIa	C
У випадку БАК хірургічне втручання на висхідній аорті показано у випадках: При діаметрі кореня аорти або висхідної аорти >45 мм, при запланованій хірургічній заміні клапана	I	C	Хірургічне лікування бікуспідальної аортопатії у пацієнтів, які отримують хірургічне втручання на аортальному клапані, повинне розглядатися при діаметрі кореня чи висхідної аорти ≥ 45 мм	IIa	C
Рекомендації щодо скринінгу та лікування поліваскулярного захворювання і захворювання периферичних артерій із супутнім захворюванням серця					
Пацієнтам, що отримують коронарне шунтування, Д-УЗД рекомендоване при недавніх (<6 міс) ТІА/інсульту в анамнезі	I	B	Д-УЗД сонних артерій слід проводити у стабільних пацієнтів із запланованим коронарним шунтуванням з ТІА/інсультом протягом попередніх 6 місяців без каротидної ревазуляризації	IIa	B

4. Епідеміологія та фактори ризику

4.1 Епідеміологія

Захворювання периферичних артерій (ЗПА) поширені в усьому світі й уражають 113 мільйонів людей у віці 40 років і старше, з яких 42,6 % проживають у країнах із соціально-демографічним індексом від низького до середнього. Глобальна поширеність становить 1,52 %, зростає з віком (14,91 % у віці 80–84 років) і є вищою у жінок, ніж у чоловіків (18,03 % проти 10,56 % у тій же віковій групі).

Поширеність ЗПА зросла на 72 % з 1990 по 2019 рік, враховуючи темпи зростання населення світу на 45 %. Загальна глобальна стандартизована за віком поширеність становить близько 1470 на 100 000 осіб. Ішемічне ураження головного мозку, в основному пов'язане зі стенозом сонної артерії (65 % випадків), поширене у 77,19 мільйонів людей, що відображає 95 % зростання у період з 1990 по 2019 рік.

Загальна поширеність захворювань аорти, включаючи аневризму та розшарування, оцінюється приблизно від 1 % до 3 % у загальній популяції, з поширенням до 10 % у старших вікових групах. Європейські дослідження показують зниження поширеності аневризми абдомінальної аорти (AAA) серед обстежених чоловіків віком >65 років на 1,3–3,3 %, порівняно з 5 % у Сполучених Штатах Америки, виявлених у обстежених чоловіків-курців. У всьому світі у 2019 році було зареєстровано 172 000 смертей, пов'язаних з аневризмою аорти (на 82,1 % більше, ніж у 1990 році).

4.2 Фактори ризику

Основні фактори ризику ЗПАА узагальнені на рисунку 3. Традиційні фактори ризику, визначені в таких інструментах, як Фремінгемська шкала, шкала Рейнольдса, Шкала оцінки ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ASCVD) Plus (Сполучені Штати Америки), SCORE2 (Систематична оцінка коро-

нарного ризику 2, вік 40–69 років), SCORE2-Diabetes (систематична оцінка коронарного ризику 2 + діабет) та SCORE2-OP (систематична оцінка коронарного ризику 2 в осіб похилого віку) (Європа) також сприяють патофізіології та розвитку ЗПАА.

Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) є ключовим фактором атеросклерозу, при цьому вплив діабету та куріння значно підвищують ризик ЗПА у 2–4 рази кожен. Як чоловіки, так і жінки стикаються зі схожими факторами ризику ЗПА, але жінки мають також специфічні фактори ризику. Гіпертензія та чоловіча стать є основними факторами ризику AAA, тоді як цукровий діабет знижує частоту її розвитку на 25 %. Аневризма грудної (торакальної) аорти (ATA) або її розшарування мають спільні атеросклеротичні фактори ризику, проте моногенні або полігенні захворювання, такі як синдром Марфана (СМФ), більш поширені у молодих людей, також роблять свій внесок. Запалення як фактор ризику може спостерігатися при ЗПАА, а потенційна можливість запалення визнана модифікованим фактором ризику, що підтверджується дослідженнями з колхіцином та ефектами, продемонстрованими канакінумабом (моноклональним антитілом, яке зменшує запалення шляхом інгібування інтерлейкіну-1 бета).

5. Методи оцінки стану периферичних артерій і аорти

Відповідно до існуючої літератури, термін ЗПА використовується для позначення атеросклеротичного захворювання артерій нижніх кінцівок.

5.1 Клінічний анамнез та обстеження, а також лабораторна оцінка у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій та аорти

Клінічна оцінка, що включає анамнез (а також сімейний анамнез), оцінку симптомів та фізикальне обстеження, є першими кроками у діагностиці та оцінці пацієнтів із ЗПАА. Пальпація пульсу, аускультация шумів стегнової, сонної та черевної артерій/аорти, аускультация серця та обстеження гомілок та стоп повинні бути частиною судинного дослідження.

Клінічні ознаки, крім допомоги в діагностиці, дають прогностичні прогнози. Каротидні шуми вдвічі підвищують ризик інфаркту міокарда (ІМ) та серцево-судинної смерті, тоді як різниця плечового індексу систолічного артеріального тиску (САТ) понад 15 мм рт. ст. підвищує ризик серцево-судинної смерті на 50 %. Отже, рекомендується двостороннє вимірювання артеріального тиску (АТ). Лабораторні обстеження повинні включати визначення ліпідного профілю (включаючи ліпопротеїни принаймні один раз у житті), рівня глікемії натщесерце, глікованого гемоглобіну (HbA1c), функції нирок, загальний аналіз крові, дослідження згортання крові, функції печінки, електроліти та маркери запалення (С-реактивний білок та швидкість осідання еритроцитів). Додаткові обстеження, такі як функції щитоподібної залози, рекомендуються за необхідності.

5.2 Функціональна оцінка та оцінка якості життя у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій та аорти

Пацієнти зі ЗПА мають зниження продуктивності ходьби та якості життя, пов'язаної з фізичним і психічним здоров'ям (HRQoL). М'язова сила та відчуття рівноваги також порушуються, що призводить до швидшого зниження функціональної продуктивності як у симптоматичних, так і в безсимптомних пацієнтів. Депресія пов'язана з більшим порушенням функціональних показників. Порушення функціонального статусу пов'язане зі зниженням рівня якості життя, про яке повідомляють пацієнти, і прогнозує подальшу втрату рухливості та збільшення смертності від серцево-судинних захворювань. Дуже низький рівень HRQoL був виявлений у пацієнтів із хронічною ішемією, що загрожує кінцівкам (ХІЗК).

Існує багато опитувальників, що оцінюють різні аспекти (функціональний, психічний та соціальний статус) показників результатів, про які повідомляють пацієнти (PROM). Коротка форма опитувальника здоров'я з 36 пунктів (SF-36) (включає питання, пов'язані з фізичним та психічним здоров'ям) є найбільш використовуваним загальним опитувальником при ЗПА. Единбурзький опитувальник клаудифікації (переміжної кульгавості) є модифікованою версією старішого опитувальника Роуза і має чутливість 91 % і специфічність 99 % у порівнянні з діагнозом, що встановлюється лікарями. Опитувальник щодо порушення ходьби (WlQ), Опитувальник щодо оцінки ходьби, розрахований за анамнезом (WELCH) та Опитувальник щодо якості судин (VascuQoL) є найбільш використовуваними опитувальниками, специфічними для ЗПА.

Тестування на біговій доріжці з використанням стандартизованих критеріїв є золотим стандартом для оцінки ефективності ходьби. Пацієнтів просять ходити до досягнення максимального рівня болю, що визначає максимальну відстань ходьби (МВХ). Пацієнтів також просять вказати точку, в якій починається біль, визначивши відстань ходьби без болю (ВХББ). Протоколи з постійним навантаженням мають нижчу надійність, ніж градуальовані протоколи. Крім того, для оцінки функціональної ходьби слід проводити тест шестихвилинної ходьби (6ХХ). Для оцінки сили м'язів нижніх кінцівок слід

застосовувати ізокінетичну динамометрію, яка має хороші показники надійності тест-ретест. Крім того, слід використовувати тест «Запасу короткої фізичної працездатності» (ЗКФП), який також має хороші показники надійності тест-ретест.

Існує мало даних про HRQoL, а також про функціональну оцінку та здатність до фізичної активності у пацієнтів із захворюваннями аорти. Пацієнти з гострим розшаруванням аорти (ГРА), а також пацієнти, які перенесли операцію на аортальному клапані або торакальній аорті, можуть мати ознаки депресії та тривожності, що призводить до проблем із психічним здоров'ям, які також можна оцінити за допомогою опитувальника SF-36 або Шкали госпітальної оцінки тривоги та депресії (HADS). Пацієнти з синдромом Марфана мають знижений HRQoL та значне зниження якості фізичної активності з часом. Оцінка HRQoL у пацієнтів із захворюваннями аорти має вирішальне значення для розуміння благополуччя, впливу захворювання на якість життя та ефектів лікування. Це включає опитування, оцінку симптомів, функціональну оцінку, оцінку психологічного благополуччя (HADS), соціальних та професійних функцій, а також побічні ефекти ліків/лікування. Вона також охоплює оцінювання системи охорони здоров'я, задоволення пацієнтів.

Таблиця рекомендацій 1. Рекомендації щодо клінічних та лабораторних досліджень, а також для функціональної оцінки та оцінки якості життя у пацієнтів із ЗПАА

Рекомендації	Клас	Рівень
При веденні пацієнта з ЗПАА рекомендовано застосовувати комплексний підхід, що оцінює загальний стан артеріальної циркуляції	I	B
Для оцінки ЗПАА рекомендовано проводити ретельне клінічне, судинне обстеження та лабораторну оцінку серцево-судинних факторів ризику	I	C
Загальна оцінка функціонального (включно з фізичним) станом за допомогою об'єктивних тестів повинна застосовуватися у пацієнтів із симптоматичним та безсимптомним хронічним ЗПА	IIa	B
Загальна оцінка відповідей пацієнтів на Опитувальники з фізичної та ментально-соціальної якості життя повинні враховуватися у пацієнтів із ЗПАА	IIa	B

5.3 Судинне обстеження периферичних артерій

Гомілково-плечовий індекс (ГПІ) є недорогим, простим і широко використовуваним інструментом, який використовується як у стані спокою, так і після фізичного навантаження для діагностики та спостереження за ЗПА. Як осцилометричний, так і доплерівський методи показали хорошу відповідність.

ГПІ у стані спокою має чутливість 68–84 % і специфічність 84–99 % для діагностики ЗПА. ГПІ $\leq 0,90$ підтверджує діагноз ЗПА. Для значень $>1,40$ слід використовувати термін «артерії, що не стискаються».

ГПІ $>1,40$, що спостерігається при жорсткості артерій (діабет, тяжка ниркова недостатність або похилий вік), корелює з підвищенням частоти серцево-судинних подій та ризиком смертності. Для ГПІ $>1,40$ рекомендується оцінка індексу великого пальця-плеча в стані спокою (ГПІ).

Пальцево-плечовий індекс (ППІ) вирішує питання жорсткості артерії середнього калібру при вимірюванні тиску на великому пальці, другому або третьому пальці стопи за допомогою лазер-

ного доплерівського зонда або плетизмографії. Чутливість та специфічність цього методу для діагностики ЗПА коливаються від 45 % до 100 % та від 17 % до 100 % відповідно. Звичайний патологічний поріг ГПІ становить $\leq 0,70$.

ГПІ, що використовується у Фремінгемській шкалі ризику, дозволяє покращити оцінку ризику у жінок та чоловіків із «низьким ризиком», він дозволяє оцінювати ризик серцево-судинної патології в різних етнічних групах незалежно від факторів ризику і є недорогим та займає багато часу. Навчені лікарі показують кращі результати роботи з цим тестом, ніж недосвідчені колеги.

У пацієнтів з боєм у кінцівках, що полегшується під час відпочинку, та ГПІ у стані спокою $>0,90$, для діагностики артеріальних стенозів нижніх кінцівок було запропоновано тестування з фізичним навантаженням з вимірюванням ГПІ після тренування або оксиметрією з фізичним навантаженням.

ГПІ після тренування вимірюють через 1 хвилину після припинення стандартизованих вправ на біговій доріжці. Лікар вимірює двосторонній артеріальний тиск на рівні гомілковостопного суглоба, починаючи з симптоматичної ноги, використовуючи артерію гомілковостопного суглоба, яка використовується для еталонного вимірювання ГПІ у стані спокою. Одночасно слід вимірювати плечовий систолічний АТ, щоб можна було розрахувати ГПІ після тренування.

Існують розбіжності в діагностиці ЗПА залежно від критеріїв фізичних вправ, таких як падіння абсолютного АТ на рівні гомілковостопного суглоба >30 мм рт. ст. або падіння на >20 % ГПІ після тренування. Нещодавні дослідження виявили численні хибнопозитивні результати у здорової популяції при використанні критерію зниження ГПІ після тренування на >20 % як діагностичного порогу, як зазвичай пропонується.

Вимірювання черезшкірного тиску кисню (ЧШ PO_2) є засобом оцінки життєздатності тканин і пропонується як діагностичний критерій ХІЗК. Рівень ЧШ PO_2 залежить від місцевих та загальних факторів, таких як товщина шкіри, температура зонда, запалення та набряк, що призводить до некоректних результатів вимірювань.

ЧШ PO_2 у стані спокою >30 мм рт. ст. є сприятливим показником загоєння ран, однак, рівень ЧШ PO_2 у стані спокою <10 мм рт. ст. пов'язаний із поганим прогнозом для загоєння ран та ампутації у пацієнтів з ХІЗК, які отримували стовбурові клітини, отримані з кісткового мозку. При виконанні тесту на послідовних рівнях на ішемічній кінцівці вимірювання ЧШ PO_2 може допомогти визначити рівень ампутації.

Також була запропонована черезшкірна оксиметрія з фізичним навантаженням. Цей метод здається цікавим для виявлення проксимальної кульгавості (рівень сідниці) або неочікуваної гіпоксемії, спричиненої фізичним навантаженням у пацієнтів з переміжною кульгавістю (ПК).

5.3.1 Дуплексне ультразвукове дослідження

Дуплексне ультразвукове дослідження (ДУЗД) є першим кроком у обстеженні судин для скринінгу та діагностики ЗПА, що дозволяє проводити динамічне неінвазивне дослідження без опромінення та використання контрасту. Воно дає можливість визначити судинні ураження та кількісно оцінює їх ступінь і тяжкість за допомогою швидкісних критеріїв. У комбінації з ГПІ або ППІ,

ДУЗД дозволяє визначити гемодинамічну значущість артеріальних уражень та оцінити релевантність ГПІ. ДУЗД має чутливість 88 % і специфічність 95 % для виявлення стенозу >50 %. ДУЗД після тренування може виявити пограничні артеріальні ураження, якщо початкові результати досліджень є непереконливими.

Дуплексне ультразвукове дослідження відрізняє атеросклеротичні (навіть субклінічні) ураження від неатеросклеротичних, але його надійність залежить від досвіду лікаря УЗД. Тому перехресні обстеження є доцільною практикою для планування реваскуляризації. ГПІ та ДУЗД рекомендовані для подальшого спостереження за пацієнтами зі ЗПА після реваскуляризації.

Більш сучасні методики, такі як візуалізація потоку, 3D-ехографія, ультрашвидке ультразвукове дослідження та еластографія з використанням зсувної хвилі, а також застосування контрастного ультразвуку, можуть ще більше покращити ефективність доплерівського ультразвукового дослідження.

5.3.2. Цифрова субтракційна ангіографія, комп'ютерна томографія-ангіографія, магнітно-резонансна ангіографія

Використання цифрової субтракційної ангіографії (ЦСА) в основному обмежується процедурами реваскуляризації. Комп'ютерна томографічна ангіографія (КТА) забезпечує кращу просторову роздільну здатність, ніж магнітно-резонансна ангіографія (МРА), і кращу візуалізацію кальцифікації; однак вона також може завищити ступінь вираженості стенозу через ефект цвітіння. МРА дозволяє оцінити артеріальну стінку та просвіт, а також перфузію тканин та органів дистальніше або навколо досліджуваної артеріальної території.

Таблиця рекомендацій 2. Рекомендації щодо діагностичних тестів у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій

Рекомендації	Клас	Рівень
Вимірювання ГПІ рекомендоване як неінвазивний тест першої лінії для скринінгу та діагностики ЗПА, з використанням ГПІ $\leq 0,90$ як діагностичного критерію	I	B
У випадку гомілкових артерій, що не піддаються стисненню, або ГПІ $>1,40$, необхідно застосовувати інші методи, такі як вимірювання тиску на великому пальці ноги, пальцево-плечовий індекс або доплер-аналіз хвиль	I	B

5.4. Дослідження аорти

Аорту можна поділити на різні анатомічні ділянки (від проксимальних до дистальних). Основними анатомічними відділами аорти є корінь аорти, висхідна аорта, дуга аорти, низхідна грудна (торакальна) аорта (НГА), черевна (абдомінальна) аорта (АА), підниркова аорта та клубові артерії.

5.4.1. Методи вимірювання розмірів аорти

Оцінка розширення та прогресування змін аорти залежить від стандартизованих вимірювань. При ехокардіографії діаметри аорти слід вимірювати методом «від переднього до переднього краю» у фазу кінця діастолі (оскільки під час систолі спостерігається розширення аорти приблизно на 2 мм) у всіх сегментах.

Більшість досліджень, що підтримують профілактичне хірургічне лікування, використовували цей підхід. Більше того, існує краща узгодженість між ЕХО від краю до краю та серцево-судинної комп'ютерної томографії (кКТ)/серцево-судинного магнітного резонансу (кМРТ) під час кінцевої діастолі. Однак, коли стінка аорти потовщується (наприклад, атерома, тромб, інтрамуральна

Таблиця 5. Основні методи візуалізації аорти

Показник	ТТЕ/ дУЗД	Черезстраво- хідна ЕХО (ТЕЕ)	кКТ	кМРТ
Доступність	++++	+++	++	+
Вартість	+	++	+++	++++
Тривалість	+	+++	+++	++++
Опромінення	0	0	+++	0
Роздільна здатність, мм	1	1	0,6	1-2
Часова роздільна здатність, мс	20	20	80	30
Нефротоксичність	0	0	+++	0
Достовірність	++	+++	+++	++++
Серійні дослідження	++++	++	++	++++
Візуалізація стінки аорти	++	+++	++++	++++
Функція аортального клапана	+++	++++	+	++++
Функція ЛШ/ПШ	+++	+++	+++ ^a	++++
Оцінка кореня аорти	+++	+++	++++	++++
Оцінка дуги аорти	++	+++	++++	++++
Оцінка грудної аорти	+	++	++++	++++
Оцінка абдомінальної аорти	+++	-	++++	++++

Примітка. ^a кКТ може бути використана для оцінки функції лівого та правого шлуночків лише за умови використання ретроспективного гейтінгу.

гематома (ІМГ) або аортит) або у випадках розшарування аорти (РА), цей метод також дає інформацію про зовнішній діаметр.

Ураховуючи високу частоту атеросклеротичних бляшок/тромбів в АА, слід віддавати перевагу вимірюванню «від зовнішнього до зовнішнього краю» (що також відображає найкращу узгодженість з кКТ та кМРТ).

Що стосується кКТ і кМРТ, вимірювання повинні проводитися за допомогою методу від внутрішнього до внутрішнього краю у кінці діастолі (менша кількість артефактів руху).

Корінь аорти вимірюється по парастернальній довгій осі за допомогою трансторакальної ехокардіографії (ТТЕ), оскільки коротка вісь занижує діаметр через можливе нахилання площини. За допомогою кМРТ або кКТ діаметр від вершини до вершини найкраще корелює з ехокардіографією. Різниця в діаметрах >5 мм (серед діаметрів коренів у межах одного методу візуалізації) вказує на асиметрію кореня, часту при двостулковому аортальному клапані або генетичних аортопатіях, що також важливо визначити, оскільки це призводить до частого недооцінювання реального стану. Хоча 3D-ехокардіографія є потенційною альтернативою диспансерному нагляду в цих випадках (особливо якщо кМРТ/кКТ обмежена для серійного спостереження), дані досліджень відсутні.

Вимірювання розмірів висхідної аорти проводять у кінці діастолі, перемістивши датчик на 1–2 міжреберних проміжки вгору по довгій парастернальній осі. ЕхоКГ надає інформацію про дугу аорти або розширення низхідної грудної аорти, але діагностичної впевненості (точного вимірювання діаметрів) бракує. кКТ або кМРТ

використовує подвійний косий метод для вимірювання діаметрів аорти, передньо-задніх та перпендикулярних розмірів для точної оцінки. Рекомендується документувати вимірювання аорти за конкретними сегментами на основі анатомічних орієнтирів і співвідносити найбільший діаметр із сусідньою анатомічною структурою для подальшого порівняння.

Зміни діаметра аорти вимагають збільшення показника на ехокардіографії на ≥ 3 мм, що має бути підтверджено за допомогою кКТ/кМРТ і порівняно з вихідними показниками. Для точної оцінки дотримуйтесь тієї ж техніки візуалізації, центру, методології та паралельних порівнянь.

5.4.2. Нормальні розміри аорти

Оцінюючи розміри аорти та клінічну значущість змін враховуйте такі фактори, як сегмент аорти, антропометричні вимірювання, анамнез пацієнта та супутні захворювання. Фактори, що впливають на розмір аорти та периферичних артерій у нормальній популяції, включають вік, стать, етнічну належність, площу поверхні тіла (ППТ) і, зокрема, зріст.

Площа поверхні тіла є найбільш використовуваним методом нормалізації розмірів аорти на основі розміру тіла людини, тому діаметри висхідної грудної аорти >22 мм/м² або низхідної грудної аорти >16 мм/м² вважаються дилатацією аорти. Однак при екстремальних значеннях низької або високої маси тіла виникають певні обмеження. У таких випадках хірургічні пороги можуть включати індексацію діаметра аорти за зростом (індекс зріст – аорта $>32,1$ мм/м пов'язаний з 12 % річним ризиком аортальних небажаних явищ (АНЯ)), площею поперечного перерізу аорти до зросту пацієнта (співвідношення ≥ 10 см²/м передбачає зниження довгострокового виживання), або довжину аорти (від аортального кільця до безіменної артерії, з урахуванням довжини >11 см як порогового значення для операції).

Щоб співвіднести виміряний діаметр з очікуваним на основі віку, статі та поверхні тіла, необхідно використовувати номограми або формули розрахунку балів z-шкали, особливо при спадковому захворюванні грудної аорти (ГСЗА). Розрахунок z-балів можна виконати за цими посиланнями: <https://www.marfan.fr/accueil/z-score-calculus/> або <https://marfan.org/dx/z-score-adults/>. Референсні значення, які використовуються для їх оцінки, можуть змінюватися залежно від віку та інших факторів. Однак цінність z-балів обмежена тим фактом, що не всі етнічні групи представлені однаково (переважно білі), а також надмірна або недостатня вага може призвести до завищеної або заниженої оцінки.

Більше того, при старінні і втраті еластичних властивостей аорта має тенденцію до збільшення. Збільшення діаметра аорти у дорослих становить близько 0,9 мм на 10 років у чоловіків і 0,7 мм на 10 років у жінок, на що можуть впливати АТ, фізична активність та генетичні фактори.

8.4.3. Рентгенографія грудної клітки та електрокардіограма

Рентгенографія грудної клітки, отримана за іншими показаннями у безсимптомних пацієнтів або у випадках підозри на гострий аортальний синдром (ГАС), може виявити аномалії розміру/контуру аорти, які необхідно підтвердити за допомогою іншого методу візуалізації. Він має обмежену чутливість (64 %) і специфічність (86 %) у діагностиці захворювань аорти. Таким чином, звичайна рентгенографія грудної клітки не може виключити діагноз ГАС.

Таблиця рекомендацій 3. Рекомендації щодо візуалізації аорти

Рекомендації	Клас	Рівень
Вимірювання діаметрів аорти повинно здійснюватись на попередньо визначених анатомічних рівнях, найбільший діаметр сегмента має бути перпендикулярним до поздовжньої осі	I	C
У випадках повторних вимірювань аорти з часом рекомендується використовувати ті ж самі налаштування та той самий метод	I	C
Рекомендовано брати до уваги функцію нирок, вагітність, вік та алергію на контраст в анамнезі для вибору оптимальних налаштувань і методу візуалізації з мінімальним опроміненням та найнижчим ятрогенним ризиком, за винятком невідкладних випадків	I	C
Індексування діаметрів аорти до ППТ, а також використання номограм, z-балів або інших методів індексування, повинно розглядатися для більш акуратних вимірювань розмірів аорти, особливо при розмірах тіла пацієнта на крайніх нижніх чи верхніх межах від нормальних показників	IIa	B

Навпаки, рентгенографія грудної клітки може виявити інші причини болю в грудній клітці (наприклад, плевральний випіт або пневмоторакс).

Електрокардіограма (ЕКГ) може бути корисною для виключення інших причин болю в грудній клітці (наприклад, ІМ) або ускладнень ГАС (коронарна оклюзія/розшарування), але вона не є корисною для діагностики ГАС.

5.4.4 Ехокардіографія

ЕХО КГ вважається методом візуалізації першої лінії при діагностиці захворювання аорти, що оцінює всі ехокардіографічні вікна та аортальний клапан. Цей метод надає ключову анатомічну інформацію (про дилатацію, атеросклеротичні ураження або розшарування) для висхідної аорти, дуги та абдомінальної аорти; однак оцінка точних діаметрів дуги аорти та низхідної грудної аорти не є точною (що вимагає підтвердження за допомогою кКТ/кМРТ). Крім того, дистальна висхідна аорта та проксимальна дуга (сліпа пляма) неадекватно візуалізуються через інтерпозицію лівого головного бронха.

Трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) може виявити ускладнення ГАС (наприклад, аортальну регургітацію, тампонаду або аномалії руху стінки), але її діагностична точність при ГАС обмежена (чутливість: 78–100 % для типу А, 31 %–55 % для типу В). Контрастне посилення покращує діагностику. Трансезофагеальна ехокардіографія (ТЕЕ) є високоточною (чутливість: до 99 %, специфічність: 89 % при ГАС), за винятком абсолютних протипоказань, таких як проблеми зі стравоходом, кровотеча, нещодавнє хірургічне втручання на шлунково-езофагеальному відділі або дихальна недостатність. ТЕ зручна для приліжкового та інтраопераційного використання, але менш придатна для тривалого спостереження, що вимагає застосування кКТ/кМРТ.

5.4.5. Дуплексна ультразвукова візуалізація абдомінальної аорти

Після сканування у поперечному та в поздовжньому напрямках слід виміряти передньо-задній (ПЗ) діаметр у поперечному перерізі АА. Переконайтеся, що промінь дУЗД перпендикулярний до осі АА, що утворює круглий переріз судини. Якщо АА звивиста або розширена, досягнення рівних ПЗ і поперечних діаметрів може бути складним завданням. У таких випадках обчисліть середній діаметр еліпса або виміряйте діаметр АА в чіткій поздовжній проекції з перпендикулярним діаметром.

Метод від зовнішнього до зовнішнього краю рекомендований Американським інститутом ультразвуку в медицині, Американським коледжем кардіології/Американською кардіологічною асоціацією (ACC/ANA) та Європейським товариством кардіологів (ESC), оскільки він більш надійний у випадках атеросклеротичної бляшки або внутрішньосудинного тромбу і найкраще корелює з кКТ та кМРТ. Однак найефективніша методологія все ще є предметом дискусій, і необхідні подальші дослідження, щоб визначити найкращу з них.

5.4.6. Серцево-судинна (кардіо) комп'ютерна томографія (кКТ)

Серцево-судинна комп'ютерна томографія, завдяки її швидкому проведенню, широкій доступності, високій відтворюваності та придатності для відділень невідкладної допомоги, є основним методом візуалізації для діагностики, прогнозування та планування терапії захворювань аорти (чутливість 100 %, специфічність 98 % для ГАС). Протоколи «подвійного або потрійного виключення» одночасно оцінюють аорту, легеневі та коронарні артерії.

ЕКГ-тригер має вирішальне значення для запобігання артефактам руху (особливо в корені аорти та висхідній аорті), які можуть спотворювати вимірювання або симулювати розшарування, та полегшує оцінку коронарних артерій. Стандартний протокол включає сканування без контрасту (для кальцифікації, ІМГ або хірургічного матеріалу), КТ-ангіографію з контрастним посиленням та пізні сканування (для візуалізації витоку контрасту або пізнього посилення стінки аорти, що свідчить про запалення або інфекцію).

Йодовані контрастні речовини несуть потенційний ризик алергічних реакцій та постконтрастного гострого пошкодження нирок

Таблиця рекомендацій 4. Рекомендації щодо вимірювань грудної аорти

Рекомендації	Клас	Рівень
ТТЕ рекомендоване як дослідження першої лінії при діагностиці уражень грудної аорти	I	B
Рекомендовано вимірювати діаметри аорти використовуючи підхід «від переднього до переднього краю» в кінці діастолі по ЕХО	I	C
Рекомендовано вимірювати діаметри аорти використовуючи підхід «від внутрішнього до внутрішнього краю» в кінці діастолі по кКТ або кМРТ	I	C
Рекомендовано вимірювати діаметри аорти використовуючи знімки, отримані за подвійною-косою технікою (не аксіальні) на кКТ або кМРТ	I	C
кКТ з ЕКГ-тригером рекомендоване для встановлення повного діагнозу, нагляду та оцінки преінвазивного лікування всієї аорти, а особливо кореня та висхідної аорти	I	C
кМРТ рекомендоване для діагностики та нагляду при ураженні грудної аорти, особливо при необхідності тривалого нагляду	I	C
Вимірювання кореня аорти має проводитися від гребеня до гребеня. Наявність асиметрії (>5 мм) між дистанціями має бути задокументована	IIa	C
Якщо при ТТЕ спостерігається збільшення діаметра аорти на 3 і більше мм на рік, необхідно отримати підтвердження на кКТ/кМРТ	IIa	C
Рентген грудної клітки може застосовуватися у випадках низької клінічної вірогідності ГАС, однак, негативні результати дослідження не повинні сповільнити проведення специфічного аортального обстеження у пацієнтів високого ризику	IIb	C

(ПК-ГПН). У таких випадках вибирайте ККТ без контрасту для точного вимірювання діаметра аорти (також для пацієнтів з непереносимістю КМРТ). Крім того, при проведенні ККТ для моніторингу хронічних захворювань аорти вирішальне значення має обережність щодо опромінення, особливо у молодих жінок.

5.4.7. Серцево-судинний магнітний резонанс (кардіо-MPT)

Серцево-судинний (кардіо-) магнітний резонанс (кМРТ) комплексно оцінює аорту, включаючи форму, діаметр, характеристики тканин (запалення, інфекція, атерома, кровотеча), ступінь ураження, бічні гілки, прилеглі структури та пристінкові тромби. Він оцінює функцію шлуночків і клапанів, кількісно оцінює кровотік і використовує синусоїдну стаціонарну вільну прецесію (SSFP) або МРТ-ангіографію (МРА) контролем ЕКГ для обстеження кореня аорти, тоді як для решти патологій достатньо використання послідовностей без ЕКГ-воріт. Нещодавно були розроблені 4D-послідовності потоків для оцінки складних внутрішньосудинних потоків і складних параметрів потоку (напряга зсуву стінки, швидкість імпульсної хвилі або кінетична енергія) або кількісного визначення потоку на різних рівнях в одному обстеженні (корисно при розшируванні аорти (РА) або вроджених захворюваннях).

кМРТ усуває іонізуюче випромінювання та йодований контраст (3D контрастне кМРТ), що робить його ідеальним для молодих пацієнтів, жінок та вагітних. Необхідно дотримуватися обережності, особливо при застосуванні немакроциклічного гадолінію, при розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73м². кМРТ все частіше використовується у пацієнтів з внутрішньосерцевими пристроями (кардіостимулятори/імплантовані кардіовертери-дефібрилятори, кМРТ- та не-кМРТ сумісні пристрої) з належним моніторингом, але не для пацієнтів з кохлеарними імплантатами або внутрішньочерепними кліпсами.

У гострих умовах використання кМРТ обмежене через низьку доступність, труднощі з моніторингом нестабільних пацієнтів та довший час процедури.

5.4.8. Позитронно-емісійна томографія

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) зазвичай використовує 18-фтордезоксиглюкозу (ФДГ), що дозволяє неінвазивно оцінювати метаболічну активність (запалення/інфекція) та відповідь на лікування. Хоча різні індикатори були протестовані для виявлення кальцифікації, фіброзу та/або тромбоутворення, більшість досліджень ПЕТ були зосереджені на васкуліті.

Взаємозв'язок між зображеннями ФДГ-ПЕТ і прогресією ААА є суперечливим. Однак комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ) з фтором-18-натрію фторидом (18F-NaF), який є маркером активної кальцифікації судин та бляшок високого ризику, продемонструвала кореляцію між збільшенням поглинання індикатора, ростом ААА та серцево-судинними подіями.

ПЕТ-КТ продемонструвала кращу діагностичну точність ідентифікації уражень аорти та виявленні інфекції трансплантата або інфекційних захворювань аорти. Високе радіаційне опромінення, висока вартість та обмежена доступність є основними обмеженнями ПЕТ.

5.4.9. Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження

Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (ВСУЗД) забезпечує візуалізацію з високою роздільною здатністю при захворюваннях артерій і вен, допомагаючи комплексному лікуванню захворювань аорти шляхом розрізнення істинних і неспражних просвітів

і допомагаючи розміщенню стента. Цей метод залежить від оператора, дорогий і менш доступний, але, здається, забезпечує кращі результати вимірювання при гострих аортальних синдромах.

5.4.10. Цифрова субтракційна аортографія (ЦСА)

Неінвазивні методи візуалізації замінили ЦСА в діагностичних дослідженнях першої лінії, як при підозрі на ГАС, так і при відомому хронічному РА; однак ЦСА може бути корисним, якщо результати неінвазивних методів є неоднозначними або неповними. В основному використовується для черезшкірного лікування ІХС, вісцеральних гілок аорти, або для моніторингу ендоваскулярної корекції аневризми грудного відділу аорти (TEVAR/EVAR).

6. Скринінг уражень сонної артерії, периферичних артерій та аорти

6.1. Скринінг на захворювання сонної артерії та периферичних артерій

6.1.1. Захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок

У зв'язку з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань при хронічній ЗПА рання діагностика, профілактика та надійний контроль факторів ризику серцево-судинних захворювань (ФРССЗ) є важливими, навіть у безсимптомних випадках. Особи з «середнім серцево-судинним ризиком» можуть бути перекласифіковані у пацієнтів, що мають «високий або дуже високий ризик», що спонукає до адаптованої профілактики. Гомілковостопно-плечовий індекс (ГПІ) є кращим тестом першої лінії для безсимптомних осіб віком ≥65 років, особливо жінок. Скринінг також може бути корисним у молодшому віці у випадку ФРССЗ, але дані все ще відсутні. Клінічне обстеження, оцінка функціонального стану та здатності до ходьби рекомендуються для виявлення «замаскованої ЗПА».

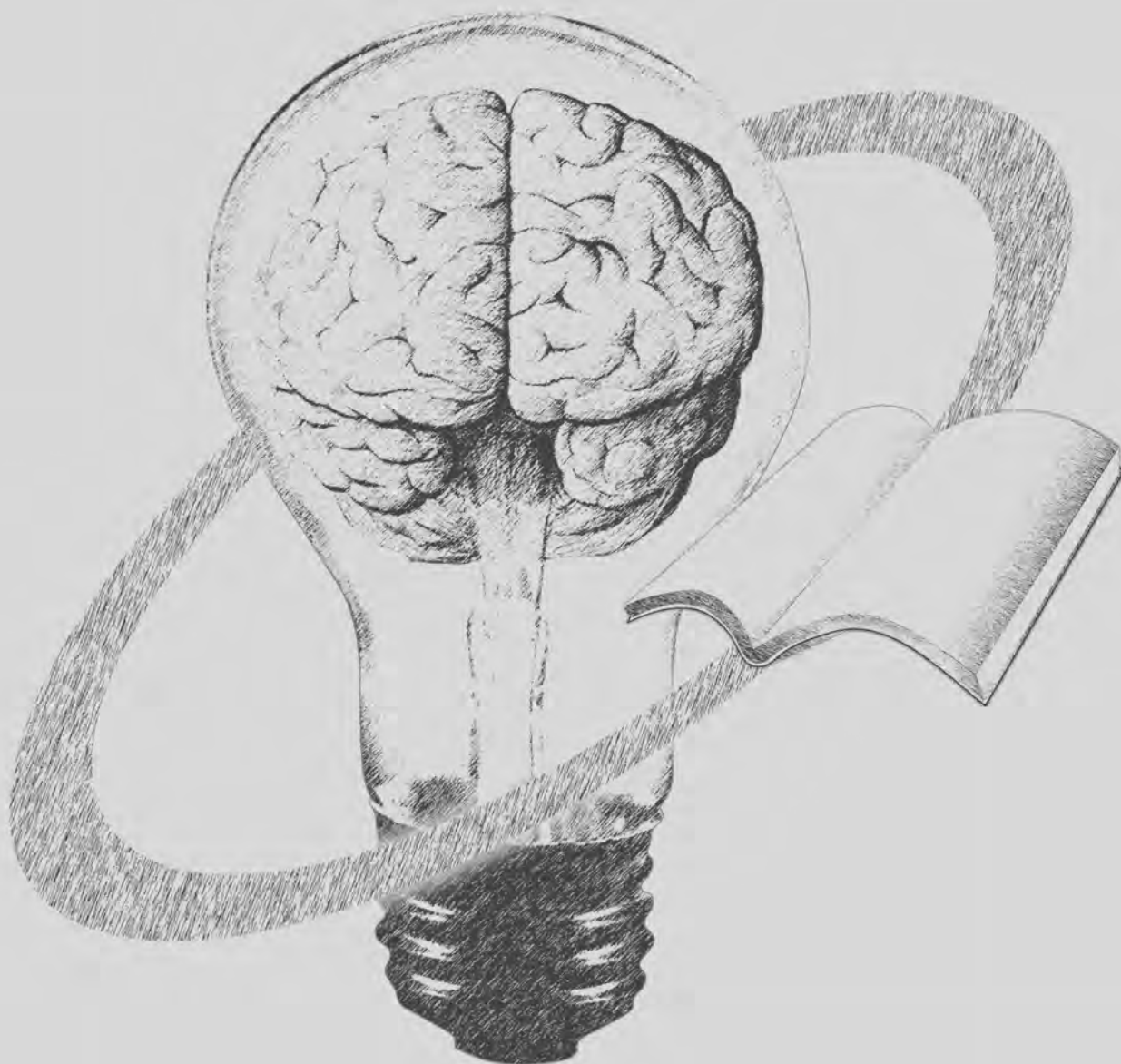
При цукровому діабеті рання діагностика ЗПА (і нейропатії стопи) має вирішальне значення. Ефективне управління та лікування ФРССЗ може запобігти ССЗ, ранам стопи та ампутації. У пацієнтів з діабетом та нормальним ГПІ у стані спокою слід розглянути можливість вимірювання пальцево-плечового індексу (великий палець стопи).

Поширеність підколінних аневризм (ПКА) висока у пацієнтів з ААА та субаневризматичною дилатацією аорти, що вимагає скринінгу. ПКА корелюють з діаметрами клубової та стегнової артерій. У пацієнтів, які потребують трансфеморального доступу, можна розглянути можливість проведення скринінгу на захворювання клубово-стегнової артерії.

6.1.2. Стеноз сонної артерії

Через низьку поширеність ≥70 %-го безсимптомного стенозу сонної артерії (ССА) у загальній популяції (0–3,1 %) широке обстеження не рекомендується, оскільки воно не знижує ризик інсульту та може призвести до невідповідного стресу та непотрібних інвазивних процедур. І навпаки, скринінг на значний ССА у ретельно відібраній популяції може бути економічно ефективним, особливо якщо поширеність становить ≥20 %. Коли ступінь безсимптомного ССА становить ≥70 %, 5-річний ризик іпсилатерального інсульту значно підвищується (14,6 %), а реваскуляризація може бути корисною. Селективний скринінг спрямований на запобігання серцево-судинним захворюванням, а не на виявлення кандидатів на хірургічне втручання.

Продовження в наступному номері.



Лекції, огляди

УДК УДК 616.1-092:616.379-008.64

В. А. СКИБЧИК, Д. М. МАРШАЛКІВ

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна/

Діабетичне ушкодження міокарда («diabetic myocardial disorder») – предиктор виникнення хронічної серцевої недостатності: огляд нового Європейського консенсусного документа

Резюме

У новому консенсусному документі асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ЄТК) та робочої групи ЄТК із захворювання міокарда та перикарда підсумовані сучасні уявлення щодо зв'язку між цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та виникненням хронічної серцевої недостатності (СН), а також розглядаються дискусійні питання, які потребують подальших досліджень. Структурні та/або функціональні порушення з боку серця, які виникли на фоні ЦД 2-го типу, раніше мали назву «діабетична кардіоміопатія», проте цей термін стосувався лише випадків виникнення СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які не мали артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та ожиріння в анамнезі. Європейські експерти пропонують новий термін – «diabetic myocardial disorder» (DMD, діабетичне ушкодження міокарда – ДУМ). ДУМ – систолічна або діастолічна дисфункція міокарда, що розвивається на тлі ЦД. Однак діабет рідко буває єдиною її причиною. Найчастіше ураження серця розвивається, якщо у пацієнта є ожиріння, АГ, хронічна хвороба нирок (ХХН) та ІХС, які посилюють ризик його появи. У консенсусному документі запропоновано нову шкалу для оцінки ризику виникнення СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу – WATCH-DM. Акцентовують увагу на важливості систематичної оцінки факторів ризику СН та періодичного визначення рівнів натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у пацієнтів із ЦД 2-го типу для профілактики та раннього виявлення пре-СН. Основні препарати для профілактики СН при діабеті – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2), блокатори РААС, бета-адреноблокатори.

Ключові слова: діабетичне ушкодження міокарда, цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність, діабетична кардіоміопатія

Актуальність взаємозв'язку цукрового діабету 2-го типу та хронічної серцевої недостатності

Близько 540 мільйонів населення Землі страждає на цукровий діабет, у 90 % із них – ЦД 2-го типу [1].

У новому консенсусному документі асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ЄТК) та робочої групи ЄТК із захворювання міокарда та перикарда узагальнено патофізіологічний взаємозв'язок між цукровим діабетом (ЦД) та хронічною серцевою недостатністю (СН) [2]. Зокрема, наголошено, що серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті серед пацієнтів, які страждають на ЦД 2-го типу. Найпоширенішою серед них є хронічна серцева недостатність (СН) [3, 4]. Переконливими доказами цього є результати 5,5-річного проспективного популяційного дослідження, в ході якого встановлено, що СН розвивається у пацієнтів із ЦД 2-го типу частіше, ніж у тих, які не страждають на дане захворювання [4]. Крім цього, СН розвивалася у таких пацієнтів частіше, ніж інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу. Доведено, що ЦД 2-го типу є безпосереднім предиктором виникнення СН у популяції в цілому [4–6]. СН та ЦД 2-го типу взаємно погіршують перебіг один одного, збільшуючи ризик виникнення ускладнень, частоту госпіталізації та смерті у таких пацієнтів [7–8]. Зв'язок між ЦД 1-го типу та виникненням СН є менш вивченим та потребує подальшого з'ясування [9–11].

- Асоціація серцевої недостатності ЄТК та робоча група ЄТК із захворювання міокарда та перикарда пропонують новий термін – «**diabetic myocardial disorder (DMD, діабетичне ушкодження міокарда – ДУМ)**», замість відомого раніше терміну «**діабетична кардіоміопатія**» [12–16].
- **Діабетична кардіоміопатія** раніше розглядалася як систолічна та/або діастолічна дисфункція міокарда, яка розвивається на фоні ЦД 2-го типу в осіб, які не мають в анамнезі ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), хронічної хвороби нирок (ХХН), ожиріння.
- **Діабетичне ушкодження міокарда (ДУМ)** – це систолічна та/або діастолічна дисфункція міокарда, яка розвивається на фоні ЦД 2-го типу, а також таких супутніх захворювань, як ІХС, АГ, ХХН, ожиріння [12–16] (рис. 1).

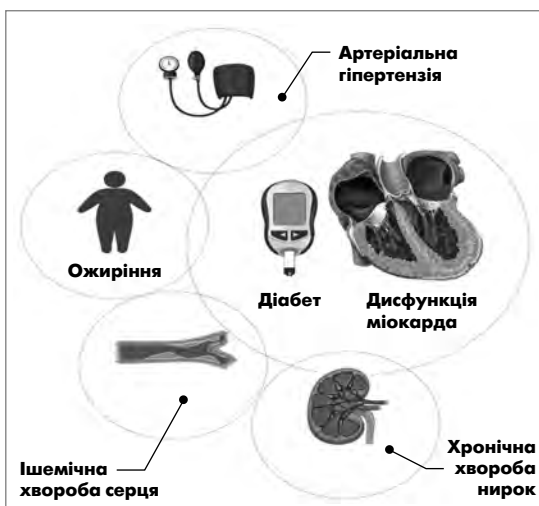


Рис. 1. Захворювання, які беруть участь у виникненні DMD

Патофізіологічні механізми виникнення СН при ЦД 2-го типу

У розвитку структурних та/або функціональних змін міокарда, які призводять до виникнення СН при ЦД 2-го типу, беруть участь декілька механізмів, які ще не є остаточно з'ясованими [13]. Встановлено, що гіперглікемія, інсулінорезистентність, гіперліпідемія, надмірне вироблення кінцевих продуктів глікування (AGEs), активація ренін – ангіотензин – альдостеронової системи (РААС), а також дисфункція вегетативної нервової системи є основними факторами, які запускають механізми виникнення АГ, атеросклеротичного ураження коронарних артерій та мікросудинної дисфункції, які безпосередньо призводять до виникнення СН при ЦД 2-го типу [16] (рис. 2).

Основним механізмом отримання енергії серцевим м'язом в умовах хронічної гіперглікемії, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, є β -окислення жирних кислот, унаслідок чого порушуються внутрішньоклітинні антиоксидантні механізми, що призводить до подальшої мітохондріальної дисфункції, внаслідок чого виникає оксидативний стрес у клітинах міокарда [19]. Крім цього, надмірне споживання серцевим м'язом неетерифікованих жирних кислот, які не метаболізуються шляхом β -окислення, веде до накопичення ліпідів у кардіоміоцитах, що призводить до так званої ліпотоксичності, яка ще більше посилює оксидативний стрес та сприяє апоптозу клітин серцевого м'яза [20–23]. Оксидативний стрес призводить до дисфункції ендоплазматичного ретикулуму, порушення обміну Ca^{2+} , та порушення роботи серцевого міофіламенту [24]. У механізмах виникнення оксидативного стресу також має значення підвищення активності альдозоредуктази в поліоловому шляху метаболізму глюкози, посилене білкове O-GlcNAcylation та надмірне утворення кінцевих продуктів глікування (AGEs) в умовах хронічної гіперглікемії. Посилене білкове O-GlcNAcylation

призводить до порушення аутофагії, посилення апоптозу кардіоміоцитів і мікросудинної ендотеліальної дисфункції [25–27].

В умовах надмірного утворення кінцевих продуктів глікування (AGEs) знижується активність матричних металопротеїназ, які відіграють ключову роль у розпаді позаклітинного матриксу, внаслідок чого порушується розщеплення колагену, що веде до його надмірного накопичення у міокарді [28, 29]. Ліпотоксичність також сприяє активації фіброзу та надмірному накопиченню колагену у серцевому м'язі [30–32]. Гіпертрофія міокарда є частою знахідкою у пацієнтів з ЦД 2-го типу. В активації механізмів виникнення гіпертрофії міокарда відіграють роль порушення регуляції експресії некодуючих РНК (наприклад, мікроРНК) та ацетилювання білка гістону [33, 34]. Активація ренін – ангіотензин – альдостеронової системи призводить до надмірного виробництва AGEs і вегетативної дисрегуляції, мікросудинної дисфункції та зниження біодоступності оксиду азоту, що також стимулює запуск механізмів гіпертрофії кардіоміоцитів [35]. Окрім цього, виникають фіброзні зміни міокарда на тлі порушення експресії (перехід на «жорсткішу» ізоформу) та посттрансляційної модифікації (гіпофосфорилювання) білка тітину, що призводить до дисрегуляції механізмів пасивного напруження міокарда [36].

Отже, усі вищенаведені механізми в сукупності призводять до ремоделювання серцевого м'яза, виникнення систолічної та діастолічної дисфункції, мікросудинного ураження, які є причинами виникнення СН при ЦД 2-го типу.

Безсимптомні структурні та функціональні порушення з боку серця у пацієнтів із ЦД 2-го типу (пре-СН)

Численні дослідження вказують на високу поширеність безсимптомних структурних та функціональних порушень з боку серця



Рис. 2. Патофізіологічні механізми виникнення ДУМ (DMD)

серед пацієнтів з ЦД 2-го типу. В Нідерландах проведено крос-секційне дослідження серед пацієнтів із ЦД 2-го типу віком старше 60 років, які не мали СН в анамнезі. При проведенні ехокардіографії (ЕхоКГ) у 25,8 % таких пацієнтів було виявлено дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ), яка ніяк клінічно себе не проявляла (25,1 % випадків становило порушення систолічної функції серця) [37]. Навіть серед пацієнтів без супутньої АГ чи ІХС спостерігалися такі ЕхоКГ знахідки.

У частини пацієнтів з ЦД 2-го типу, які не мали діагностованих раніше серцево-судинних захворювань (ССЗ) в анамнезі та мали збережену фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ ≥ 50 %), при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця було виявлено структурні та функціональні зміни з боку як лівих, так і правих відділів серця [38]. При проведенні МРТ серця пацієнтам із ЦД 2-го типу та супутньою АГ встановлено, що в таких пацієнтів більш виражені гіпертрофія стінок ЛШ та фіброзні зміни міокарда, ніж у тих, які не страждають на ЦД 2-го типу. Доведено, що наявність безсимптомної серцевої дисфункції підвищує ризик виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, навіть за відсутності ІХС або гіпертензії [39, 40].

У США проведено 3 когортні дослідження, в яких взяло участь 10 208 осіб із ЦД 2-го типу та без нього, які не мали ССЗ в анамнезі. В ході дослідження виявлено високу поширеність ехокардіографічних структурно-функціональних аномалій серед пацієнтів із ЦД 2-го типу (збільшення лівого передсердя, гіпертрофія ЛШ, діастолічна дисфункція), які були несприятливою прогностичною ознакою виникнення СН протягом наступних 5 років спостереження [40].

Оцінка ризику СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу

Європейська асоціація кардіологів (ESC) рекомендує систематично проводити переоцінку ризиків виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а також визначати рівні натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [41]. Варто підкреслити важливість оцінки ризику виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, оскільки легше запобігти виникненню структурних та функціональних порушень з боку серця, ніж їх лікувати.

Для оцінки ризику виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу запропоновано використовувати валідовану шкалу ризику виникнення СН – **WATCH-DM** [42]. Ця шкала є простою у використанні, оскільки включає оцінку доступних клініко-лабораторних даних, таких як вага (ІМТ), вік, рівні систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, креатинін, рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), рівень глюкози в плазмі натще, тривалість комплексу QRS на ЕКГ, інфаркт міокарда та аортокоронарне шунтування (АКШ) в анамнезі (табл. 1). Кожен 1 бал у шкалі ризику підвищує ризик виникнення СН на 24 % протягом наступних 5 років.

На ризик виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу також впливає тривалість захворювання. В ході дослідження, проведеного у США, в якому взяли участь 9734 учасники, які не мали в анамнезі СН (з ЦД 2-го типу та без нього), встановлено, що кожен 5 років наявності у пацієнта ЦД 2-го типу збільшують ризик виникнення СН на 17 %. Найвищий ризик спостерігався серед пацієнтів, які хворіли на ЦД 2-го типу більше 15 років. Найсильніший зв'язок між три-

валістю ЦД 2-го типу та появою СН спостерігався серед учасників віком менше 65 років, учасників з ожирінням, жінок та пацієнтів з неадекватним контролем глікемії [43]. Варто відзначити, що навіть переддіабет підвищує ризик виникнення СН.

Таблиця 1. Шкала ризику виникнення СН у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (шкала WATCH-DM)

Критерій	Бал	Критерій	Бал	Критерій	Бал
Вік, роки		САТ, мм рт.ст.		Креатинін, мкмоль/л	
<50	0	<100	0	<88,4	0
50–54	1	100–139	1	88,4–131,7	2
55–59	2	140–159	2	$\geq 132,6$	5
60–64	3	≥ 160	3	ЛПВЩ, ммоль/л	
65–69	4	ДАТ, мм рт.ст.		<0,77	2
70–74	5	<60	2	0,77–1,52	1
≥ 74	6	60–80	1	>1,55	0
ІМТ, кг/м²		≥ 80	0	ІМ в анамнезі	
<25	0	QRS, мс		Так	3
25–34	1	≥ 120	3	АКШ в анамнезі	
35–39	2	<120	0	Так	2
≥ 40	5				
Ризик за шкалою		Група ризику СН		5-річний ризик СН	
≤ 7 балів		Дуже низький		1,1 %	
8–9 балів		Низький		3,6 %	
10 балів		Середній		4,7 %	
11–13 балів		Високий		9,2 %	
≥ 14 балів		Дуже високий		17,4 %	

Профілактика СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Профілактика СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу є актуальним питанням, особливо серед пацієнтів із безсимптомними функціональними та структурними порушеннями з боку серця. Європейська асоціація кардіологів акцентує увагу на важливості як медикаментозних, так і немедикаментозних методів профілактики.

Серед немедикаментозних методів профілактики СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу важливу роль відіграє корекція таких факторів ризику як куріння, надлишкова вага, артеріальна гіпертензія. Не менш важливими є здоровий спосіб життя та регулярна фізична активність [44, 45]. У реальних умовах складно запобігти виникненню СН винятково за допомогою усунення факторів ризику та модифікації способу життя.

У Швеції проведено когортне дослідження, в якому взяли участь 271 174 особи із ЦД 2-го типу, які мали численні фактори ризику в анамнезі. В ході дослідження було показано, що адекватний контроль глікованого гемоглобіну, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, альбумінурії, артеріального тиску та відмова від куріння значно знижують ризик серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, інсульт та смерть) у таких пацієнтів, проте ризик

виникнення СН залишався високим протягом подальших 5,7 року спостереження [46].

Проведене рандомізоване дослідження Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) продемонструвало, що корекція маси тіла в осіб із надлишковою вагою та ЦД 2-го типу суттєво не впливає на частоту виникнення серцево-судинних подій та ризик госпіталізації з приводу СН [47].

Серед медикаментозних методів профілактики СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу важливу роль відіграють інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2), інгібітори РААС, β-адреноблокатори.

Роль інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) у профілактиці СН при ЦД 2-го типу

У ході численних досліджень встановлено, що прийом ІНЗКТГ-2 знижує ризик госпіталізації з приводу СН на 30 % у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають численні фактори ризику, а також атеросклеротичне ураження серцево-судинної системи в анамнезі [48]. Ефективність прийому ІНЗКТГ-2 у пацієнтів з меншим серцево-судинним ризиком недостатньо вивчена. На основі проведеного дослідження серед 309 056 пацієнтів із ЦД 2-го типу, більшість з яких не мала серцево-судинних захворювань в анамнезі, доведено, що лікування ІНЗКТГ-2 асоціюється з меншим ризиком смерті та госпіталізації з приводу СН, порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами [49]. Отже, ІНЗКТГ-2 є однаково ефективними для профілактики СН серед пацієнтів з ЦД 2-го типу, які мають як високий, так і більш низький серцево-судинний ризик.

Інші цукрознижувальні препарати, такі як розиглітазон, піоглітазон, саксагліптин, продемонстрували нейтральний ефект, окрім того, навіть підвищували ризик виникнення СН, на відміну від ІНЗКТГ-2 [50, 51].

Роль блокаторів ренін – ангіотензин – альдостеронової системи (РААС) та бета-адреноблокаторів у профілактиці СН при ЦД 2-го типу

Не менш важливу роль у профілактиці СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу відіграють блокатори РААС та β-адреноблокатори (β-АБ). Докази цього отримано на основі результатів проведеного невеликого рандомізованого дослідження PONTIAC, в якому брали участь 300 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які не мали в анамнезі будь-яких серцево-судинних захворювань, але у них була порушена діастолічна функція та рівень NT-proBNP перевищував 125 пг/мл. Учасників рандомізували у 2 групи: I група – учасники, які отримували курс інтенсивної терапії високими дозами блокаторів РААС та β-АБ, II група – учасники, які отримували стандартні дози вказаних препаратів. Серед пацієнтів I групи відмітили більш низьку частоту виникнення серцево-судинних подій упродовж одного року спостереження, включаючи госпіталізацію з приводу СН [52]. Наразі проводять дослідження серед більшої когорти пацієнтів із ЦД 2-го типу і підвищеним рівнем NT-proBNP, які не мають серцево-судинних захворювань в

анамнезі, для визначення того, чи може стратегія раннього лікування блокаторами РААС та β-АБ зупинити прогресування СН.

Важливість лікування супутніх захворювань для профілактики СН при ЦД 2-го типу

Лікування супутніх захворювань відіграє чималу роль у профілактиці СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, зокрема таких як ожиріння, ІХС, ХХН, які часто трапляються у таких пацієнтів. У ході нещодавно проведеного дослідження FIGARO-DKD доведено, що фінеренон, селективний нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, значно знижує ризик виникнення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу та супутньою ХХН з альбумінурією. Виявлено, що ефективність лікування фінереноном була вища у пацієнтів, які одночасно приймали ІНЗКТГ-2 [53]. Доведено позитивний вплив ІНЗКТГ-2 на функцію нирок, а також значне зниження ризику госпіталізації з приводу СН [54].

Семаглутид, агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1), є ефективним засобом лікування ЦД 2-го типу в пацієнтів із супутнім ожирінням. Семаглутид сприяє стійкому зниженню маси тіла, а також, згідно з останніми даними, відіграє значну роль у зниженні серцево-судинного ризику у пацієнтів із ожирінням, як у пацієнтів із ЦД 2-го типу, так і без нього. Окрім цього, семаглутид покращує прогноз у пацієнтів з СН зі збереженою фракцією викиду, яка розвинулася на фоні ЦД 2-го типу та супутнього ожиріння. Даних щодо впливу даного препарату на ризик виникнення серцево-судинних захворювань у цій когорті пацієнтів поки немає [55].

Невирішені проблеми при діабетичному ушкодженні міокарда

Є кілька невирішених проблем, що лежать в основі довготривалої невизначеності клінічного підходу до ДУМ.

Вони підсумовані в таблиці 2.

Таблиця 2. Невирішені проблеми при діабетичному ушкодженні міокарда

- Різномірні попередні визначення.
- Невизначений клінічний фенотип(и) і стадії розвитку. Експертні документи запропонували існування двох окремих фенотипів: один з них є реконструктивним фенотипом, відповідальним за СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), та інший – дилатаційним фенотипом, що відповідає серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ).
- Труднощі диференційної діагностики з іншими кардіоміопатіями.
- Неспецифічність безсимптомних структурних та функціональних порушень серця.
- Відсутність валідних моделей прогнозування ризику, що враховують безсимптомні порушення серця.
- Відкриті питання профілактики СН.
- Відкриті питання лікування СН у хворих на ЦД 2-го типу без артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та інших супутніх захворювань

Висновки та майбутні перспективи

Асоціація серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів звертає увагу на те, що досі існують великі невизначеності щодо діабетичного ушкодження міокарда. Незважаючи на ці невизначеності, є незаперечний зв'язок між ЦД 2-го типу та розвитком СН та визначає пацієнтів на ЦД 2-го типу та безсимптомними серцевими порушеннями як таких, що мають високий ризик СН. Ці пацієнти можуть мати користь від подальшої оцінки ризику та профілактики, але часто залишаються нерозпізнаними.

Таким чином, подальші зусилля з покращення розуміння діабетичного ушкодження міокарда та визнання його місця в кардіо-метаболічному континуумі є клінічно значущими. Окрім того, майбутні дослідження повинні бути зосереджені на забезпеченні ефективних стратегій запобігання прогресуванню субклінічних захворювань у більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу, щоб зменшити загальний тягар СН.

Підсумок, або на що звернути увагу:

1. Серцево-судинні захворювання – основна причина смертності в пацієнтів із ЦД 2-го типу, найпоширеніша з них – СН.
2. Для оцінки ризику СН в амбулаторних пацієнтів з ЦД 2-го типу слід використовувати шкалу WATCH-DM.
3. У всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу потрібно систематично оцінювати симптоми та ознаки СН та визначати рівні натрійуретичного пептиду (NT-proBNP).
4. Основні препарати для профілактики СН при ЦД 2 типу – іНЗКТГ-2, блокатори РААС та β-адреноблокатори

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2022 Reports. <https://diabetesatlas.org/2022-reports/>
2. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases / P. M. Seferovic, W. J. Paulus, G. Rosano [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2024. <https://doi.org/10.1002/ehf.3347>
3. Wong N. D. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: Epidemiology, assessment and prevention / N. D. Wong, N. Sattar // Nat Rev Cardiol. – 2023. – Vol. 20. – P. 685–695. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z>
4. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: Acohort study in 1.9 million people / A. D. Shah, C. Langenberg, E. Rapsomaniki [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015. – Vol. 3. – P. 105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0)
5. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study / J. He, L. G. Ogden, L. A. Bazzano [et al.] // Arch Intern Med. – 2001. – 161. – 996–1002. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.7.996>
6. Kannel W. B. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study / W. B. Kannel, D. L. McGee // JAMA. – 1979. – Vol. 241. – P. 2035–2038. <https://doi.org/10.1001/jama.241.19.2035>
7. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: Insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial / S. L. Kristensen, D. Preiss, P. S. Jhund [et al.] // Circ Heart Fail. – 2016. – Vol. 9. – P. e002560. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>
8. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) / S. L. Kristensen, U. M. Mogensen, P. S. Jhund [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135. – P. 724–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593>
9. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: An observational study / M. Lind, I. Bounias, M. Olsson [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 140–146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60471-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60471-6)
10. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus / D. A. McAllister, S. H. Read, J. Kerssens [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138. – P. 2774–2786. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986>
11. Heart failure: An underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association / R. Pop-Busui, J. L. Januzzi, D. Bruemmer [et al.] // Diabetes Care. – 2022. – Vol. 45. – P. 1670–1690. <https://doi.org/10.2337/dci22-0014>
12. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis / S. Rubler, J. Dlugash, Y. Z. Yuzeoglu [et al.] // Am J Cardiol. – 1972. – Vol. 30. – P. 595–602. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90595-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90595-4)
13. Seferovic P. M. Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes / P. M. Seferovic, W. J. Paulus // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36. – P. 1718–1727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>
14. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy revisited / S. Boudina, E. D. Abel // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 3213–3223. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597>
15. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology and clinical features / T. Miki, S. Yuda, H. Kouzu, T. Miura // Heart Fail Rev. – 2013. – Vol. 18. – P. 149–166. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9313-3>
16. Diabetic cardiomyopathy / M. M. Y. Lee, J. J. V. McMurray, A. Lorenzo-Almorós [et al.] // Heart. – 2019. – Vol. 105. – P. 337–345. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310342>
17. D&CVD EASD Study Group. Heart failure in type 2 diabetes: Current perspectives on screening, diagnosis and management / A. Ceriello, D. Catrinioiu, C. Chandramouli [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2021. – Vol. 20. – P. 218. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01408-1>
18. Valensi P. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes / P. Valensi, C. Meune // Herz. – 2019. – Vol. 44. – P. 210–217. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4798-3>
19. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: Direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins / S. Boudina, S. Sena, H. Theobald [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 2457–2466. <https://doi.org/10.2337/db07-048>
20. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: A 1H-magnetic resonance spectroscopy study / J. M. McGavock, I. Lingvay, I. Zib [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 1170–1175. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645614>
21. Poornima I. G. Diabetic cardiomyopathy: The search for a unifying hypothesis / I. G. Poornima, P. Parikh, R. P. Shannon // Circ Res. – 2006. – Vol. 98. – P. 596–605. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000207406.94146.c2>
22. Ussher J. R. The role of cardiac lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy / J. R. Ussher // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2014. – Vol. 12. – P. 345–358. <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.891939>
23. Zlobine I. Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction / I. Zlobine, K. Gopal, J. R. Ussher // Biochim Biophys Acta. – 2016. – Vol. 1861. – P. 1555–1568. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.02.011>
24. Depressed cardiac myofilament function in human diabetes mellitus / E. E. Jweied, R. D. McKinney, L. A. Walker [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. H2478–H2483. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00638.2005>
25. Autophagy in the diabetic heart: A potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy / S. Dewanjee, J. Vallamkondur, R. S. Kalra [et al.] // Ageing Res Rev. – 2021. – Vol. 68. – P. 101338. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101338>
26. Chowdhry M. F. Diabetes increases apoptosis and necrosis in both ischemic and nonischemic human myocardium: Role of caspases and poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase / M. F. Chowdhry, H. A. Vohra, M. Galiñanes // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2007. – Vol. 134. – P. 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.12.059>
27. O-GlcNAcylation mediates glucose-induced alterations in endothelial cell phenotype in human diabetes mellitus / N. Masaki, B. Feng, R. Bretón-Romero [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9. – P. e014046. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014046>
28. Reduced MMP-2 activity contributes to cardiac fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy / S. Van Linthout, U. Seeland, A. Riad [et al.] // Basic Res Cardiol. – 2008. – Vol. 103. – P. 319–327. <https://doi.org/10.1007/s00395-008-0715-2>
29. Aronson D. Cross-linking of glycosylated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes / D. Aronson // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 3–12. <https://doi.org/10.1097/00004872-200301000-00002>
30. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: Preclinical and clinical evidence / Y. Tan, Z. Zhang, C. Zheng [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2020. – 17. – P. 585–607. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0339-2>
31. High glucose induces mitochondrial dysfunction independently of protein O-GlcNAcylation / S. Dassanayaka, R. D. Readnow, J. K. Salabei [et al.] // Biochem J. – 2015. – Vol. 467 (1). – P. 15–126. <https://doi.org/10.1042/BJ20141018>
32. Wende A. R. Post-translational modifications of the cardiac proteome in diabetes and heart failure / A. R. Wende // Proteomics Clin Appl. – 2016. – Vol. 10. – P. 25–38. <https://doi.org/10.1002/prca.201500052>
33. Metabolic, structural and biochemical changes in diabetes and the development of heart failure / K. L. Ho, Q. G. Karwi, D. Connolly [et al.] // Diabetologia. – 2022. – Vol. 65. – P. 411–423. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05637-7>
34. miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes / B. Feng, S. Chen, B. George [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2010. – Vol. 26. – P. 40–49. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1054>
35. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications / C. E. Tabit, W. B. Chung, N. M. Hamburg, J. A. Vita // Rev Endocr Metab Disord. – 2010. – Vol. 11. – P. 61–74. <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9134-4>
36. Insulin signaling regulates cardiac titin properties in heart development and diabetic cardiomyopathy / M. Krüger, K. Bobicz, M. von Frieling-Salewsky, W. A. Linke // J Mol Cell Cardiol. – 2010. – Vol. 48. – P. 910–916. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.02.012>

37. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes / L. J. Boonman-de Winter, F. H. Rutten, M. J. Cramer [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55. – P. 2154–2162. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>
38. Changes in cardiac morphology and function in individuals with diabetes mellitus: The UK Biobank Cardiovascular Magnetic Resonance Substudy / M. T. Jensen, K. Fung, N. Aung [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – P. e009476. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009476>
39. Diagnosis of nonischemic stage B heart failure in type 2 diabetes mellitus: Optimal parameters for prediction of heart failure / Y. Wang, H. Yang, Q. Huynh [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1390–1400. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.015>
40. Prevalence and prognostic implications of diabetes with cardiomyopathy in community-dwelling adults / M. W. Segar, M. S. Khan, K. V. Patel [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol. 78. – P. 1587–1598. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.020>
41. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // *Eur Heart J*. – 2023. – Vol. 44. – P. 4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
42. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: The WATCH-DM risk score / M. W. Segar, M. Vaduganathan, K. V. Patel [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42. – P. 2298–2306. <https://doi.org/10.2337/dc19-0587>
43. Duration of diabetes and incident heart failure: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study / J. B. Echouffo-Tcheugui, S. Zhang, R. Florido [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2021. – Vol. 9. – P. 594–603. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.005>
44. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2023. – Vol. 44. – P. 4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192d>
45. Preventing heart failure: A position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology / M. F. Piepoli, M. Adamo, A. Barison [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2022. – Vol. 24. – P. 143–168. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2351>
46. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzén [et al.] // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 379. – P. 633–644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
47. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes / R. R. Wing, P. Bolin, F. L. Brancati [et al.] // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 369. – P. 145–154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
48. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373. – P. 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
49. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) / M. Kosiborod, M. A. Cavender, A. Z. Fu [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – P. 249–259. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>
50. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: Data from the RECORD clinical trial / M. Komajda, J. J. V. McMurray, H. Beck-Nielsen [et al.] // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – P. 824–831. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp604>
51. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / H. W. Liao, J. L. Saver, Y. L. Wu [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7. – P. e013927. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013927>
52. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): A prospective randomized controlled trial / M. Huelsmann, S. Neuhold, M. Resl [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62. – P. 1365–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.069>
53. FIGARO-DKD Investigators. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: Analyses from the FIGARO-DKD trial / G. Filippatos, S. D. Anker, R. Agarwal [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145. – P. 437–447. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983>
54. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy / V. Perkovic, M. J. Jardine, B. Neal [et al.] // *N Engl J Med*. – 2019. – Vol. 380. – P. 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
55. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes / A. M. Lincoff, K. Brown-Frandsen, H. M. Colhoun [et al.] // *N Engl J Med*. – 2023. – Vol. 389. – P. 2221–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>

Summary

Diabetic myocardial disorder – a predictor of heart failure: a review of the new European consensus document

V. A. Skybchyk, D. M. Marshalkiv

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The new consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases summarizes the contemporary understanding of the association between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the development of heart failure (HF), as well as considers controversial issues that require further research. Structural and/or functional heart abnormalities associated with T2DM were previously called «diabetic cardiomyopathy», but this term applied only to cases of HF in patients with T2DM without hypertension, coronary artery disease (CAD) and obesity. European experts propose a new term – “diabetic myocardial disorder” (DMD). DMD is defined as systolic or diastolic myocardial dysfunction in the presence of diabetes. However, diabetes is rarely the only cause. Most often, heart damage develops if the patient has obesity, hypertension, chronic kidney disease (CKD) and CAD, which increase the risk of its occurrence. In the consensus document It was proposed a new scale for assessing the risk of HF in patients with T2DM – WATCH-DM. Emphasis is placed on the importance of systematic assessment of HF risk factors and periodic determination of sodium-uretic peptide (NT-proBNP) levels in patients with T2DM for prevention and early detection of pre-HF. The main medicines for the prevention of HF in diabetes are sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, Renin – angiotensin – aldosterone system (RAAS) blockers, beta-adrenergic blockers.

Key words: diabetic myocardial disorder; type 2 diabetes mellitus; heart failure, diabetic cardiomyopathy

УДК 615.015+616.8-009.7

Н. В. БЕЗДІТКО

/Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна/

Як досягти швидкого та тривалого знеболювального і протизапального ефекту, або навіщо лікарю знання з фармакокінетики?

Резюме

Нестероїдні протизапальні препарати – лікарські засоби, які найчастіше застосовують пацієнти як за призначенням лікаря, так і в межах відповідального самолікування. Саме тому питання ефективності, безпеки та особливості застосування окремих препаратів, що належать до цієї групи, постійно розглядають на семінарах і тренінгах для лікарів та фармацевтів, обговорюють у професійних періодичних виданнях і науково-популярних публікаціях.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, біодоступність, механізм дії

Серед різноманітного кола питань стосовно нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), на жаль, вкрай рідко розглядають особливості фармакокінетики (ФК) окремих лікарських препаратів. Можливо, це пов'язано з тим, що фундаментальні поняття загальної фармакології та їх прикладне значення в клінічній практиці достатньо стисло розглядаються під час вивчення фармакології в медичному університеті, тож, як наслідок, – обмежено використовуються лікарями в їх практичній діяльності. У той самий час не підлягає сумніву класична істина, що якісна клінічна практика базується на науково обґрунтованих теоретичних положеннях.

Розглянемо фармакокінетичні параметри удосконаленої молекули НПЗП кетопрофену – кетопрофену лізінової солі (КЛС). НПЗП застосовують для полегшення болю (аналгезивна), зменшення вираження запалення (протизапальна) та зниження температури тіла при лихоманці (жарознижувальна дія). Загальний механізм дії препаратів групи НПЗП пов'язаний із блокадою ферменту циклооксигенази (ЦОГ), внаслідок чого знижується вироблення простагландинів – групи метаболітів арахідонової кислоти, які відіграють ключову роль у розвитку запалення та відчуття болю [1]. В організмі ЦОГ існує у вигляді двох ізоформ – ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-1 є конститутивною – виконує фізіологічно важливі функції та майже завжди наявна в активованому стані в більшості органів. Блокада цієї ізоформи пов'язана з розвитком знеболювального та протизапального ефекту переважно на ранніх стадіях запального процесу. ЦОГ-2 є індукцибельною, тобто починає функціонувати за певних ситуацій, передусім при запаленні. Крім провідної ролі у запальному процесі, ЦОГ-2 також виконує певні важливі фізіологічні функції. Залежно від переважного впливу на ЦОГ-1 та ЦОГ-2 сучасні НПЗП поділяються на неселективні (блокують обидві ізоформи ферменту), селективні (блокують переважно ЦОГ-2 та меншою мірою впливають на ЦОГ-1) та високоселективні (інгібують ЦОГ-2 та практично не діють на ЦОГ-1). Поширений НПЗП парацетамол практично не чинить протизапальної дії, бо впливає на ізоформу ферменту ЦОГ-3, яка знаходиться переважно в центральній нервовій системі (ЦНС) [2].

НПЗП, які застосовують найчастіше, – диклофенак, кетопрофен / КЛС, ібупрофен, напроксен, парацетамол, німесулід [3]. У цій групі молекул кетопрофен займає особливе місце, оскільки має низку відзнак механізму дії (табл. 1), які мають важливе клінічне значення та обґрунтовують виражену протизапальну та знеболювальну дію [4–6]. Механізм дії молекул кетопрофену та КЛС тотожний.

Таблиця 1. Кетопрофен / КЛС: особливості механізму дії та їх клінічне значення

Особливості механізму дії кетопрофену	Клінічне значення
Інгібує обидві ізоформи ЦОГ	Впливає на розвиток запального процесу як на ранніх, так і на більш пізніх стадіях
Є одним з найпотужніших інгібіторів ЦОГ	Виражена протизапальна та знеболювальна дія
Інгібує не тільки ЦОГ, але й фермент ліпооксигеназу, яка забезпечує альтернативний шлях метаболізму арахідонової кислоти з утворенням лейкотрієнів	Зменшуються запальна міграція та активація лейкоцитів, небажана підвищена проникність судин та бронхоспазм (більша безпека застосування) [7]
Інгібує брадікінін (потужний медіатор болю та запалення)	Виражена протизапальна та знеболювальна дія
Сприяє стабілізації лізосомальних мембран і запобігає вивільненню лізосомальних ферментів, які опосередковують руйнування тканин під час запалення	Виражена протизапальна дія
Впливає на центральні механізми передачі та сприйняття больових імпульсів	Виражена знеболювальна дія
Зменшує вироблення больової субстанції P	Виражена знеболювальна дія

Лікарський препарат – це діюча лікарська речовина в певній лікарській формі (таблетка, капсула тощо). Щоб настав очікуваний клінічний ефект, діюча речовина повинна потрапити до органа-мішені. Це досить непростий шлях, який описує ФК. Образно кажучи, ФК – це доля лікарської речовини в організмі людини.

Основні фармакокінетичні показники при пероральному шляху введення – розчинність, всмоктування / біодоступність, розподіл в органах та тканинах, метаболізм та виведення із організму [8, 9].

Розчинність характеризується масою розчиненої речовини, яка припадає на 100 або 1000 г розчинника. Розчинність – один із ключових факторів, що контролюють швидкість та ступінь всмоктування лікарського засобу, а отже – швидкість настання фармакологічного ефекту.

Біодоступність показує, яка частина дози лікарської речовини досягає системного кровообігу та стає доступною в органі-мішені.

Метаболізм – це набір ферментативних реакцій, що змінюють хімічну структуру діючої речовини. Ці реакції спрямовані на перетворення лікарської речовини на сполуку / сполуки, що максимально розчиняються у воді. Добре розчинні у воді метаболіти легко виводяться з організму через нирки.

Виведення лікарської речовини із організму характеризують можливі шляхи (нирки, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), легені та ін.) та показник періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) – час, протягом якого концентрація діючої речовини в плазмі крові знижується вдвічі, відповідно, значно зменшується вираженість або повністю зникають фармакологічні ефекти.

На ФК впливають як властивості препарату (лікарська форма, склад допоміжних речовин, технологія виробництва), так і індивідуальні особливості пацієнта (вік, стан органів ШКТ, супутні захворювання). Провідну роль у ФК відіграє хімічна структура діючої речовини.

Кетопрофен [2-(3-бензоілфеніл) пропіонова кислота] – високо-ефективний НПЗП, але має певні фармакокінетичні недоліки. З хімічної точки зору, він так само, як значна кількість інших НПЗП, є слабкою кислотою, тому мінімально розчиняється в кислому середовищі шлунка. Він також погано розчиняється у воді, вкрай обмежено розчиняється в рідинах ШКТ [10, 11]. Погана розчинність кетопрофену призводить до його нерівномірної абсорбції та нестабільної біодоступності у ШКТ. Труднощі виникають і під час виробництва ефективних та безпечних лікарських форм кетопрофену, особливо пероральних [12–14].

КЛС – модифікована молекула кетопрофену, яка розроблена спеціально для поліпшення його ФК властивостей. КЛС має значно кращу розчинність та може всмоктуватися більш повно та швидко. Висока пікова концентрація в сироватці крові досягається **вже через 15 хв після перорального прийому КЛС**, порівняно з 60 хв після прийому кетопрофену [15–18] (рис. 1).

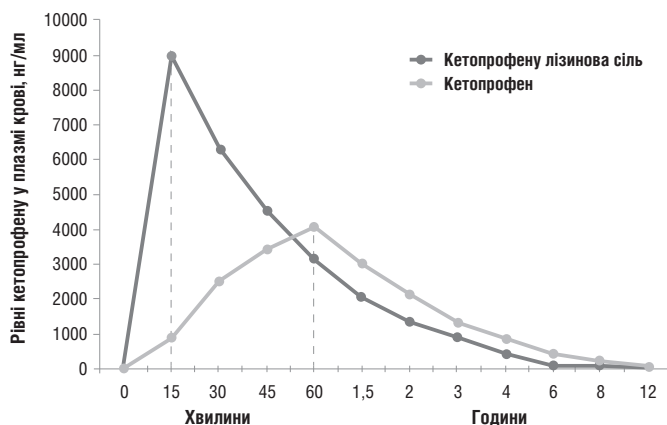


Рис. 1. Рівень кетопрофену в плазмі крові після прийому кетопрофену в капсулах 50 мг і КЛС у саше або краплях 80 мг [16]

Загальний механізм дії обґрунтовує той факт, що протизапальний та знеболювальний ефекти КЛС тотожні кетопрофену. Це дозволяє екстраполювати переваги кетопрофену порівняно з іншими НПЗП на модифіковану молекулу КЛС, але при цьому **дія КЛС настає швидше та триває довше, що підтверджено рядом досліджень [16, 17, 19]**. Крім цього, проведено достатню кількість РКД, в яких дію інших НПЗП порівнювали безпосередньо з КЛС.

У трьох подвійних сліпих РКД за участю 327 пацієнтів КЛС показав вищу ефективність при риніті / тонзиліті, порівняно з німесулідом [20]. Більш значне зниження запальної тріади (біль, набряк та гіперемія) при застосуванні КЛС (80 мг 3 рази на добу) порівняно з німесулідом (100 мг 2 рази на добу) показано в подвійному сліпому клінічному дослідженні за участю 120 пацієнтів з гострими запальними захворюваннями або повторним загостренням захворювань ротової порожнини [21, 22].

За результатами РКД за участю 85 дітей віком 6–14 років КЛС був більш ефективним, ніж парацетамол, навіть у зменшенні вираження післяопераційного болю з більш раннім початком і більшою тривалістю (8 год) знеболювального ефекту в загальній педіатричній хірургії [23].

Нещодавні доклінічні дослідження продемонстрували синергічну дію кетопрофену, лізину та габапентину, високу ефективність та хорошу шлунково-кишкову переносимість цієї комбінації як при гострому, так і при хронічному нейропатичному болю [24].

Метою наступного систематичного огляду літератури та мета-аналізу РКД було порівняння ефективності перорального кетопрофену (50–200 мг/добу) з ефективністю ібупрофену (600–1800 мг/добу) та/або диклофенаку (75–150 мг/добу) у пацієнтів з болем при захворюваннях опорно-рухового апарату, травмах, а також у післяопераційних хворих.

Усього проаналізовано 13 РКД, в яких було залучено 898 пацієнтів. Результати мета-аналізу показали статистично значущу різницю в ефективності на користь кетопрофену, порівняно з ібупрофеном та диклофенаком [25] (рис. 2).

У лікуванні гострого нападу мігрені ефективність кетопрофену не поступається золмітриптану [26], а в лікуванні дисменореї – декскетопрофену [27].

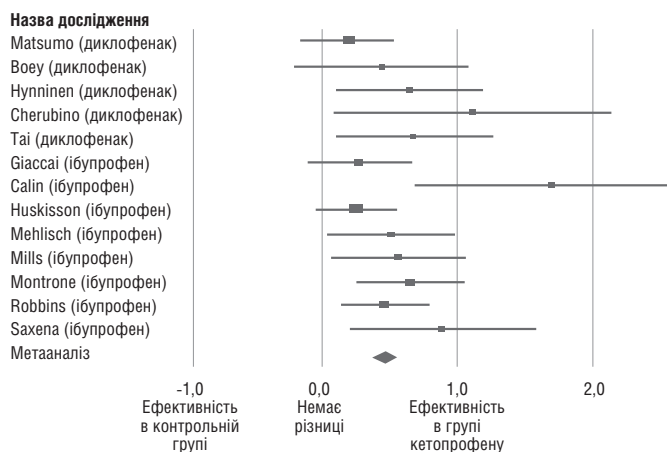


Рис. 2. Мета-аналіз анальгезивної ефективності: величина ефекту кетопрофену проти ібупрофену / диклофенаку [25]

При лікуванні пацієнтів з вертебральним синдромом (люмбаго, деформуючий спондиліт, ішіас) кетопрофен продемонстрував суттєве зменшення вираження болю та підвищення мобільності.

Клінічна ефективність та безпека застосування – дві важливі сторони однієї медалі фармакотерапії. Тому дуже позитивним є факт, що молекула КЛС поєднує виражену клінічну ефективність із суттєво покращеним профілем безпеки.

Вивчення профілю безпеки КЛС *in vitro* на епітеліальних клітинах шлунка людини показало, що КЛС протидіє пошкодженню, викликаному етанолом або НПЗП, шляхом зниження активності медіаторів запалення та підвищення активності гастропротекторних білків – муцину [28]. Це зумовлює підвищення життєздатності клітин слизової оболонки і поліпшення її цілісності [29, 30]. Дослідження *in vivo* підтвердили ці дані та одночасно продемонстрували зменшення можливого негативного впливу НПЗП на нирки. Ці дані підтверджують концепцію про те, що L-лізин може протидіяти стресопосередкованому ураженню ШКТ та нирок [17].

Для препаратів протизапальної та знеболювальної дії важливе значення мають не тільки вираження, а й швидкість розвитку та тривалість збереження клінічного ефекту. Ці властивості характеризують такі показники ФК, як час досягнення максимальної концентрації діючої речовини в плазмі крові (C_{max}) та час збереження в плазмі крові такої концентрації діючої речовини, яка забезпечує виражений клінічний ефект ($T_{1/2}$). Порівняння відповідних ФК параметрів демонструє безумовну перевагу КЛС над іншими поширеними НПЗП (табл. 2).

Таблиця 2. Фармакокінетичні параметри поширених НПЗП

НПЗП	Час досягнення C_{max} , хв (час до розвитку максимального ефекту)	$T_{1/2}$, год (час тривалості вираженого ефекту)
Кетопрофен	1–2 год [11, 16]	1, 1–4 год [11, 16]
КЛС	15 хв [15, 16]	6 год [15, 16]
Парацетамол	1,5 год (60–120 хв) [31, 32]	2–3 год [31, 32]
Ібупрофен	1–2 год [33, 34]	2–4 год [33, 34]
Німесулід	120–180 хв [35, 36]	3, 2–6 год [35, 36]
Напроксен	1–2 год (60–120 хв) [37, 38]	12–15 год [37, 38]
Диклофенак	1–2 год (60–120 хв) [39, 40]	1–2 год (60–120 хв) [39, 40]

До зазначених вище ФК переваг КЛС слід додати його виражену здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр – відповідно, значущо впливати на центральні механізми знеболювання та нейросенсорне запалення [5, 41]. **КЛС також добре проникає в суглобову щілину і може там накопичуватися, що є дуже цінною властивістю при суглобовому больовому синдромі [42]. Розчинність КЛС у ліпідах вища, ніж в ібупрофену та інших НПЗП, тому він здатний добре проникати крізь ліпідні мембрани у верхні дихальні шляхи та тканину мигдаликів.** Механізм дії зумовлений блокуванням прозапальних ферментів у крові ЦОГ, ліпооксигенази – і, як наслідок, пригніченням синтезу медіаторів запалення. Відповідно, накопичення цього препарату в тканинах мигдаликів і синовіальній рідині забезпечує пригнічення високого титру медіаторів запалення в цих тканинах і має вирішальне клінічне значення, а саме: забезпечує ефективність при тонзиліті різного генезу, суглобовому болю. Це обґрунтовує вибір КЛС як оптимальне

рішення для лікування запалення при гострій респіраторній вірусній інфекції, тонзиліті, фарингіті, отиті та синуситі [4, 43].

Таким чином, модифікована молекула кетопрофену – КЛС – має такі особливості:

- виражена протизапальна, знеболювальна та жарознижувальна дія при певних станах вища, ніж у поширених НПЗП;
- покращений профіль безпеки (гастропротекторна дія);
- оптимальний ФК профіль – підвищена розчинність у воді, швидке всмоктування, висока біодоступність та достатній період напіввиведення.

На фармацевтичному ринку України кетопрофену лізинат представлений препаратом Фастенал виробництва Італія / Литва.

Окрім вищезазначених властивостей молекули діючої речовини, препарат Фастенал має **інноваційну лікарську форму (порошок для приготування орального розчину у вигляді двороздільних саше – повна доза дорослим, а половина дози – дітям). Така форма дозволяє застосовувати препарат як у дорослих, так і в дітей (наприклад якщо вся родина захворіла на гостру респіраторну вірусну інфекцію) і уникнути зайвих витрат.**

Препарат застосовують у дітей віком старше 6 років і дорослих при різноманітних гострих та хронічних больових та інфекційно-запальних станах. Спосіб застосування у дорослих – саше по 80 мг (повна доза) розчинити у 100 мл води, перемішати та приймати внутрішньо 3 рази на добу під час їди. У дітей – половина саше (40 мг) 3 рази на добу. Діти віком 6–14 років: вміст ½ двороздільного саше, 40 мг (половина дози) розчинити у 100 мл води, перемішати та приймати внутрішньо 3 рази на добу під час їди.

Для будь-якого лікарського засобу важливою характеристикою є **безпека** застосування. Це особливо актуально у пацієнтів груп ризику. Своєю чергою, вірогідність прояву побічної дії НПЗП у коморбідних пацієнтів (захворювання ШКТ, нирок, похилий вік тощо) так само, як вірогідність взаємодії з іншими ліками (глюкокортикоїди, антикоагулянти, антиагреганти та ін.) залежить від дози. **Інноваційна лікарська форма Фастеналу (двороздільні саше) дозволяє легко здійснювати титрування необхідної індивідуальної дози у пацієнтів групи ризику** – починати призначення з половини дози (40 мг), а за необхідності застосовувати повну дозу (80 мг). Достатня ефективність дози 40 мг доведена в клінічних дослідженнях [44, 45]. У деяких країнах, зокрема в Італії, зареєстрований препарат КЛС з дозуванням 40 мг/саше для дорослих, що призначають 2–3 рази на добу для лікування болю різноманітного походження та лихоманки [46].

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Clinical use of ketoprofen lysine salt: a reappraisal in adolescents with acute respiratory infections / Marsegia G. L. [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr.). – 2023. – Vol. 51 (6). – P. 76–82.
2. Hunter T. S. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection / T. S. Hunter, C. Robison, P. P. Gerbino // Am. J. Manag. Care. – 2015. – Vol. 21 (7 Suppl.). – S139–S147.
3. Current and emerging COX inhibitors for treating postoperative pain following oral surgery / J. V. Pergolizzi, F. Breve, P. Magnusson [et al.] // Expert Opin. Pharmacother. – 2023. – Vol. 24 (3). – P. 347–358.
4. Panerai A. E. The management of pain-inflammatory conditions / A. E. Panerai // Trends Med. – 2011. – Vol. 11 (4). – P. 163–177.

5. Ligniere G. C. Patologie dolorose muscolo scheletriche / G. C. Ligniere // *Recent Progressi in Medicina*. – 1996. – Vol. 87, Suppl. 3.
6. Brain uptake of ketoprofen-lysine prodrug in rats / M. Gynther [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2010. – Vol. 399 (1–2). – P. 121–128.
7. Dual synergistic inhibition of COX and LOX by potential chemicals from Indian daily spices investigated through detailed computational studies / M. Rudrapal, W. A. Eltayeb, G. Rakshit [et al.] // *Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 13. – P. 8656. doi: [org/10.1038/s41598-023-35161-0](https://doi.org/10.1038/s41598-023-35161-0).
8. The Textbook of Pharmaceutical Medicine / J. P. Griffin [et al.] // New Jersey: BMJ Books? 2013. – Online ISBN: 9781118532331.
9. Біофармація: підручник для студентів закладів вищої освіти / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, І. А. Зупанець; за ред. О. І. Тихонова. – 2-е вид., перероб. і доповн. – Харків: НФаУ «Золоті сторінки», 2019. – 224 с.
10. Granero G. E. Rapid in vivo dissolution of ketoprofen: Implications on the biopharmaceutics classification system / G. E. Granero, C. Ramachandran, G. L. Amidon // *Pharmazie*. – 2006. – Vol. 61. – P. 673–676.
11. National Center for Biotechnology Information PubChem Compound Summary for CID 9843941, Ketoprofen. Retrieved June. – 2024. – Vol. 26. – 2024 from pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Ketoprofen.
12. Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: effects of pH combined with surfactant / J. J. Sheng, N. A. Kasim, R. Chandrasekharan, G. L. Amidon // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2006. – Vol. 29 (3–4). – P. 306–314.
13. Enhancement of ketoprofen dissolution rate by the liquisolid technique: optimization and in vitro and in vivo investigations / S. Devi, S. Kumar, V. Verma [et al.] // *Drug Deliv. Transl. Res. Nov.* – 2022. – Vol. 12 (11). – P. 2693–2707. doi: [10.1007/s13346-022-01120-x](https://doi.org/10.1007/s13346-022-01120-x).
14. Exploration of the Safety and Solubilization, Dissolution, Analgesic Effects of Common Basic Excipients on the NSAID Drug Ketoprofen / H. A. Abou-Taleb, M. E. Shoman, T. S. Makram [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15(2). – P. 713.
15. National Center for Biotechnology Information (2024) PubChem Compound Summary for CID 9843941, Ketoprofen lysine. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketoprofen-lysine.
16. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? / P. Sarzi-Putini, F. Atzeni, L. Lanata [et al.] // *Reumatismo*. – 2010. – Vol. 62 (3). – P. 172–188.
17. Ketoprofen lysine salt has a better gastrointestinal and renal tolerability than ketoprofen acid: A comparative tolerability study in the Beagle dog / R. Novelli, A. Aramini, S. Boccella [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2022. – Vol. 153. – P. 113336.
18. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus / G. Varrassi, E. Alon, M. Bagnasco [et al.] // *Adv. Ther.* – 2019. – Vol. 36 (10). – P. 2618–2637.
19. A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules / A. Panerai, L. Lanata, M. Ferrari [et al.] // *Trends Med.* – 2012. – Vol. 12 (4). – P. 159–167.
20. Bellussi L. M. Cenacchi Antiphlogistic therapy with ketoprofen lysine salt vs nimesulide in secretive otitis media, rhinitis/rhinosinusitis, pharyngitis/tonsillitis/tracheitis / L. M. Bellussi, C. Biagini, C. V. Calearo // *Otorinolaringol.* – 1996. – Vol. 46. – P. 49–57.
21. Panerai A. E. The management of pain-inflammatory conditions / A. E. Panerai // *Trends Med.* – 2011. – Vol. 11 (4). – P. 163–177.
22. Natale F. Efficacia e tollerabilità di ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso orofaringeo nelle affezioni flogistiche del cavo orale / F. Natale, C. de' Lorenzi // *Minerva Stomatol.* – 1997. – Vol. 46 (5). – P. 273–278.
23. Analgesic efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt vs paracetamol in common paediatric surgery. A randomized, single-blind, parallel, multicentre trial / A. Messeri, P. Busoni, B. Nocchioli [et al.] // *Paediatr. Anaesth.* – 2003. – Vol. 13 (7). – P. 574–578.
24. Ketoprofen, lysine and gabapentin co-crystal magnifies synergistic efficacy and tolerability of the constituent drugs: Pre-clinical evidences towards an innovative therapeutic approach for neuroinflammatory pain / A. Aramini, G. Bianchini, S. Lillini [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2023. – Vol. 163. – P. 114845.
25. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis / P. Sarzi-Putini, F. Atzeni, L. Lanata, M. Bagnasco // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 31 (5). – P. 731–738.
26. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine. www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.58.11.1660.
27. Comparison of the efficacy and tolerability of dextketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. www.epistemonikos.org/documents/42139ec4a933c9d9d9be76b031977f556dcf13da/.
28. Kuczyńska J. Future prospects of ketoprofen in improving the safety of the gastric mucosa / J. Kuczyńska, B. Nieradko-Iwanicka // *Biomed. Pharmacother.* – 2021. – Vol. 139. – P. 111608. doi: [10.1016/j.biopha.2021.111608](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111608).
29. Gastroprotective Effects of L-Lysine Salification of Ketoprofen in Ethanol-Injured Gastric Mucosa / A. Cimini [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2015. – P. 813–830.
30. Differential protein modulation by ketoprofen and ibuprofen underlines different cellular response by gastric epithelium / L. Brandolini, M. d'Angelo, A. Antonosante [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 233 (3). – P. 2304–2312.
31. Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Paracetamol (Acetaminophen) When Co-Administered with Intravenous Morphine in Healthy Adult Subjects / R. B. Raffa, J. Pawasauskas, J. V. Jr. Pergolizzi [et al.] // *Clin. Drug Investig.* – 2018. – Vol. 38 (3). – P. 259–268.
32. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Paracetamol.
33. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=ibuprofen.
34. compendium.com.ua/akt/73/3138/ibuprofenum/.
35. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Nimesulide.
36. compendium.com.ua/akt/78/948/nimesulidum/.
37. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Naproxen.
38. compendium.com.ua/akt/78/2969/naproxenum/.
39. compendium.com.ua/akt/68/3170/diclofenacum/.
40. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Diclofenac.
41. Protective effect of ketoprofen lysine salt on interleukin-1 β and bradykinin induced inflammatory changes in hamster cheek pouch microcirculation / L. Daffonchio [et al.] // *Inflamm. res.* – 2002. – Vol. 51. – P. 223–228.
42. Ketoprofen lysine in rheumatoid arthritis: efficacy and tolerability of two therapeutic schedules with evaluation of synovial prostaglandin levels / M. Carraba [et al.] // *Curr. Ther. Res.* – 1987. – Vol. 42 (1). – P. 70–76.
43. Strategies tackling viral replication and inflammatory pathways as early pharmacological treatment for SARS-CoV-2 infection: any potential role for Ketoprofen Lysine salt? / D. F. Mariniello [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 28. – P. 8919.
44. Efficacy of ketoprofen lysine salt and paracetamol/acetaminophen to reduce pain during rapid maxillary expansion: A randomized controlled clinical trial / G. Cossellu, V. Lanteri, R. Lione [et al.] // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2019. – Vol. 29 (1). – P. 58–65. doi: [10.1111/ipd.12428](https://doi.org/10.1111/ipd.12428).
45. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians / N. Ruperto, L. Carozzino, R. Jamone [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 37. – P. 48. doi: [10.1186/1824-7288-37-48](https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-48).
46. A Study to Assess Efficacy and Tolerability of Ketoprofen 40 mg Granules vs Placebo (KSL0117). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836807>.

Summary

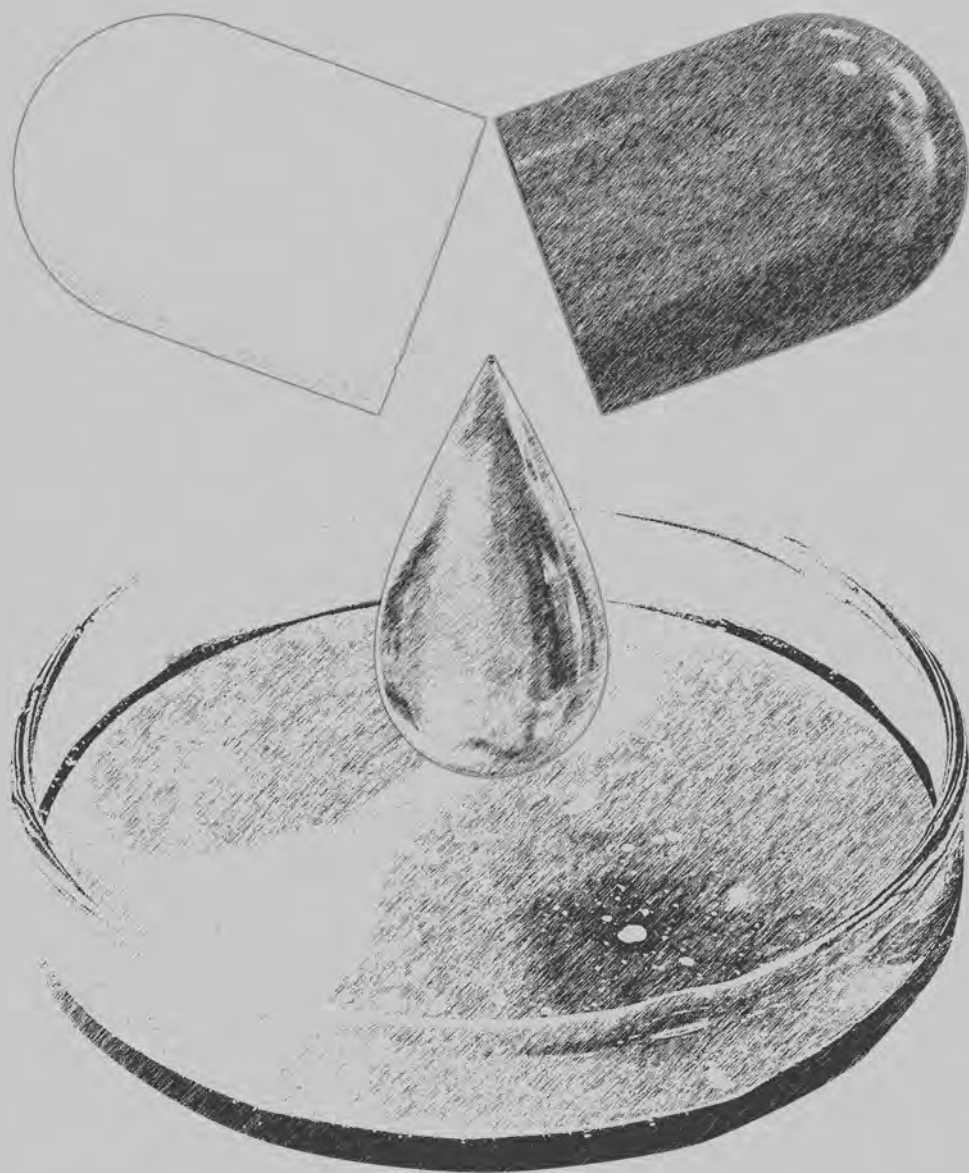
How to achieve a quick and long-lasting analgesic and anti-inflammatory effect, or why does a doctor need knowledge of pharmacokinetics?

N. V. Bezditko

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the drugs most often used by patients, both as prescribed by a doctor and as part of responsible self-medication. That is why the issues of effectiveness, safety and specifics of the use of individual drugs belonging to this group are constantly considered at seminars and trainings for doctors and pharmacists, discussed in professional periodicals and popular science publications.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, bioavailability, mechanism of action



Оригінальні дослідження,
клінічні випадки

УДК 615.074:615.31:004.738.52

Л. М. МОСУЛА, В. С. МОСУЛА

/Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна/

Віртуальний скринінг та прогноз ADME параметрів ряду 5-арилідензаміщених похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом у молекулах

Резюме

При розробці нових лікарських засобів важливі знання про ADME профіль молекул. Перед початком синтезу доцільно визначити цінність сполук для медичної хімії, спрогнозувати їх біо- та синтетичну доступність, оцінити ймовірну «лікоподібність» та поведінку молекул в організмі людини.

Мета дослідження – здійснити *in silico* прогнозування ADME параметрів 5-ариліденпохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*a*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду на основі їх молекулярної структури.

Матеріали і методи. Вільно доступний веб-сервіс SwissADME для визначення фізико-хімічних, фармакокінетичних показників молекул, параметрів їх лікоподібності та придатності для цілей медичної хімії.

Результати. Продовжуючи наші попередні дослідження, ми провели віртуальний скринінг ряду сполук з метою визначення їх властивостей та перспективності для медичної хімії. Для сполуки 8 прогнозується найкращий ADME профіль. Усі досліджені сполуки характеризуються достатніми «лікоподібними» властивостями з помірною біодоступністю та нескладним синтезом.

Висновки. Результати *in silico* прогнозування окреслюють план подальших дій щодо цілеспрямованого синтезу сполук та експериментального підтвердження одержаних даних. Для оптимізації ADME профілю планується проведення структурної модифікації сполук. Перспективним напрямком вбачаємо модифікацію 5-ариліденового фрагменту шляхом введення потенційних «фармакофорних» груп. Пошуки зі знаходження фармакологічно активних сполук серед похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом тривають.

Ключові слова: *in silico* скринінг, бензотіазользаміщений 2-тіоксотіазолідин-4-он (роданін), 5-ариліденові замісники, ADME властивості, SwissADME, взаємозв'язок «структура – активність».

На всіх етапах створення ліків рівень відсіву кандидатів у лікарські засоби (ЛЗ) досягає 96 %. Причинами, що лежать в основі такого високого показника, є низька ефективність ліків та їх недостатні ADME/Tox (абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення, токсичність) властивості [1]. Виходячи з цього, доцільно перед цілеспрямованим синтезом провести віртуальний скринінг сполук та вибрати для подальшого дослідження лише найперспективніші з них. Цікавими у фармакологічному відношенні є 5-ариліденпохідні 2-тіоксоотіазолідин-4-ону (роданіну) з бензотіазольним фрагментом у молекулах [2, 3]. Не зважаючи на той факт, що роданін та його 5-ариліденпохідні належать до *rap-assay* інтерференційних структур (PAINS), тобто зазвичай реагують неспецифічно з кількома біомішенями, їх активність може бути ефективно використана для дії на певні біологічні мішені. Небажана активність таких сполук може залежати від того, як саме PAINS фрагменти будуть включені в більші сконструйовані молекули [4]. Відомо, що поєднання в одній молекулі так званих «привілейованих структур» шляхом розумних структурних модифікацій може призвести до знаходження дієвих лігандів для більш ніж одного типу рецепторів або ферментних мішеней [5]. Учені довели, що ядро бензотіазолу є важливим фармакофором у медичній хімії для пошуку нових ЛЗ [6]. На його основі починаючи з 50-х рр. XX століття синтезовано чимало біологічно активних речовин з різними видами фармакологічної дії [7]. Поєднання 4-тіазолідонового каркасу з бензотіазольним фрагментом може привести до знаходження високо-

ефективних сполук із оптимальним ADME профілем та низькою токсичністю [2, 3]. У попередніх дослідженнях ми довели вплив бензотіазольного фрагменту на протираковий ефект похідних роданіну, на відміну від 3-незаміщених похідних роданіну [2]. Інтерес науковців до сполук, що містять тіазолідиновий та/або бензотіазольний фрагмент у молекулах, не згасає і досі. Такого роду сполуки заслуговують на детальне та різнопланове вивчення. В останні роки стрімкий розвиток комп'ютерних технологій сприяв появі різних віртуальних інструментів для передбачення ADME/Tox властивостей сполук перед їх синтезом [8] і привів до розробки нових ЛЗ за допомогою обчислювальних методів [9]. Ефективні комп'ютерні методи скринінгу, розроблені хемоінформатиками, дозволяють на основі структурної формули молекули з високою точністю прогнозувати важливі фізико-хімічні, фармакокінетичні властивості.

Мета дослідження – здійснити *in silico* прогнозування ADME параметрів 5-ариліденпохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*a*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду на основі їх молекулярної структури.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали дослідження – 17 різнозаміщених 5-ариліденпохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*a*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду.

Для дослідження використали вільно доступний швейцарський веб-інструмент SwissADME [10]. Це дало змогу на основі хімічної структури молекули спрогнозувати її лікоподібність, пероральну біодоступність, складність синтезу тощо. Від хімічної структури молекули залежить ряд фізико-хімічних параметрів (N-HA, N-ANA, N-RB, N-HBA, N-HBD, MW, F- Csp³, MR і TPSA). Веб-сервіс надає безкоштовний доступ до набору швидких, але надійних прогностичних моделей (BOILED-Egg, iLOGP і радар біодоступності) та інших методів [11]. Поведінка сполуки в організмі людини (абсорбція у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), проникність через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), здатність бути субстратом Р-глікопротеїну (P-gr), інгібітором п'яти ізоформ цитохрому Р-450 і проникати через шкіру) залежить від фармакокінетичних параметрів. Якщо молекула є субстратом Р-gr, то це означає, що вона активно секритується цим білком, а якщо ні, то значить біодоступність ЛЗ не буде знижена [12]. Метаболізм сполуки можна передбачити, спираючись на результати прогнозування щодо ймовірності молекули бути інгібітором ізоформ цитохрому Р-450. Відомо, що 90 % ЛП метаболізуються різними ізоформами цього цитохрому. Найбільш значущими є CYP3A4 і CYP2D6 [13]. Лікоподібність введених молекул на цій платформі можна спрогнозувати, використовуючи п'ять доступних фільтрів (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge), що походять від різних фармацевтичних компаній і базуються на правилах із різноманітними діапазонами властивостей. Швидку оцінку пероральної біодоступності введеної хімічної структури можна отримати з її радарного графіку. Фізико-хімічний діапазон на кожній осі графіка визначається за допомогою шести дескрипторів: розмір (SIZE), полярність (POLAR), ліпофільність (LIPO), розчинність (INSOLU), насиченість (INSATU) і гнучкість (FLEX). Якщо радарний графік молекули не виходить за межі рожевої області, то сполука вважається перорально доступною. Молекули можна безпосередньо описати шляхом пошуку субструктури, це закладено в основі фільтрів Structural Alert, PAINS або Lilly MedChem, які застосовуються для очищення хімічних бібліотек від сполук, що перешкоджають аналізу, є нестабільними, реакційноздатними, токсичними тощо.

Комп'ютерний прогноз дозволяє провести масштабний віртуальний скринінг сполук і дає швидку оцінку синтетичної доступності великої кількості молекул [11].

Результати та їх обговорення

Для встановлення перспективності досліджуваних похідних, як потенційних кандидатів у ліки, ми прогнозовані для них показники порівняли із віртуально розрахованими параметрами базової сполуки. Згідно з віртуальними прогнозами, базова структура є сполукою-лідером, для якої передбачається низька абсорбція у ШКТ (рис. 1).

Для 5-ариліденпохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду більшість розрахованих фізико-хімічних параметрів є оптимальними. Швидку оцінку пероральної біодоступності сполук отримали з радарних графіків молекул. У наших молекул радарні графіки виходять за межі рожевої області на осях INSATU і POLAR, що свідчить про недостатню насиченість і високу полярність. Це спровоковано двома показниками (кількість Карбонів у стані sp³ гібридизації (F- Csp³<0,25) і топологічна площа полярної поверхні молекули (TPSA>130 Å²)). Різні значення TPSA похідних ряду викликане різноманітністю радикалів у 5 положенні базового гетероциклу. Наближеними до базової сполуки за фізико-хімічними властивостями є похідні 1–4, 8–10, 16, 17. Їх радарні графіки незначно виходять за межі оптимального діапазону. Найкращі показники прогнозуються для сполуки 8, радарний графік якої представлений на рисунку 2.

Ліпофільність молекул прогнозували на основі п'яти моделей: XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT та iLOGP. Для наших сполук передбачається достатня ліпофільність, про що свідчить розраховане консенсусне значення (Consensus Log $P_{o/w}$ <5), яке коливається в межах 2,79–4,50. На значення цього показника впливають замісники з різними електронними ефектами у бензиліденовому фрагменті. Оптимальні гідрофільно-ліпофільні властивості мають аналізовані речовини, Log $P_{o/w}$ яких не перевищує 3 (сполуки 2, 3, 7). У деяких похідних цей показник близький до 3 (сполуки 1, 4, 8). Коефіцієнт Log $P_{o/w}$ тісно пов'язаний із Log *S*, від якого

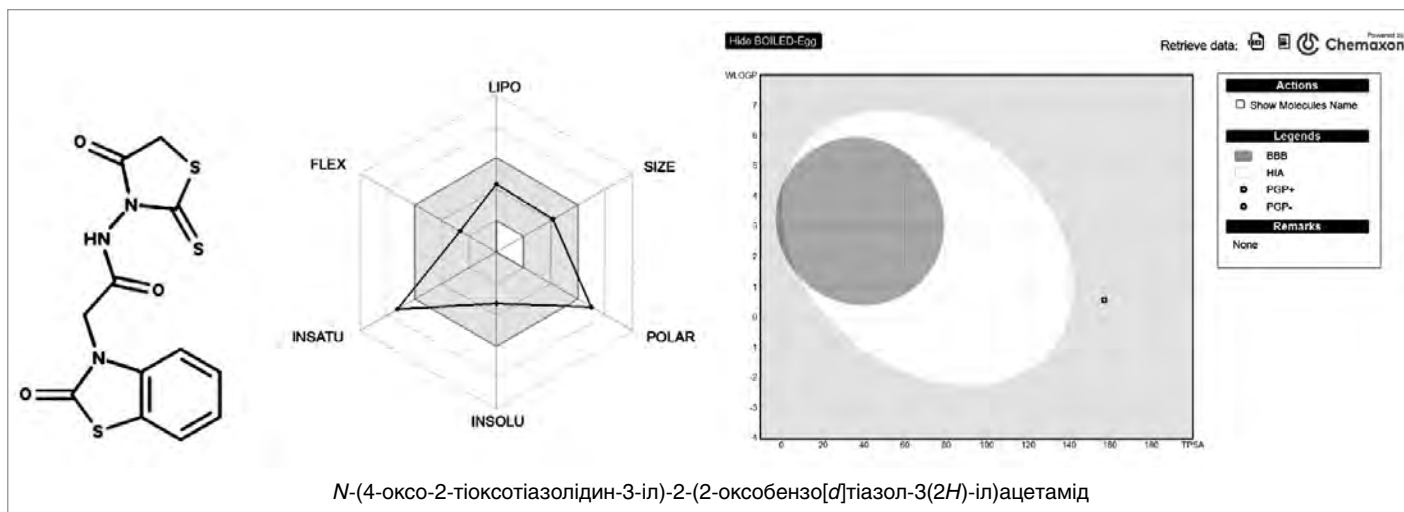


Рис. 1. Результати прогнозування пероральної біодоступності для базової сполуки

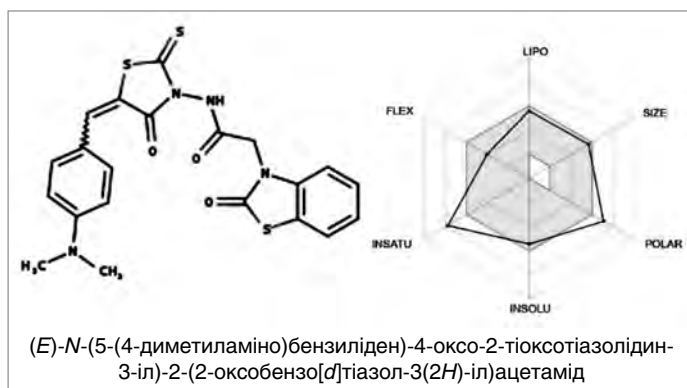


Рис. 2. Структурна формула, хімічна назва та радар пероральної біодоступності сполуки з найкращим ADME профілем

залежить засвоєння ЛЗ пероральним шляхом. Важливо, щоб негативне значення показника не перевищувало -6. За допомогою трьох топологічних підходів (ESOL, Ali та SILICOS-IT) ми розраховували коефіцієнт Log S для кожної сполуки та визначили, до якого класу розчинності (шкала Log S) вона належить. За прогнозами, переважаюча більшість похідних є помірно розчинними у воді, деякі – мало розчинні. Фармакокінетичні показники дають можливість передбачити ADME поведінку молекул всередині організму. Низька абсорбція сполук у ШКТ і непроходження їх через ГЕБ зумовлена завищеними показниками Log P_{ow} (за методом WLOGP) і TPSA. Досліджувані молекули не є субстратами P-гр, тобто їх біодоступність не буде знижена. При прогнозуванні метаболізму з'ясували, що жодне похідне ряду не є інгібітором CYP2D6. Це важливо, оскільки така ізоформа ферменту відповідає за метаболізм і виведення приблизно 25 % ліків [14]. Ізоформи CYP1A2 та CYP2C19 інгібуються сполуками вибірково, а дію CYP3A4 і CYP2C9 можуть пригнічувати усі похідні. Нашим сполукам не властива висока проникність крізь шкіру, значення Log K_p коливається в межах -5,27 до -6,72 см/с. Усі похідні ряду є «лікоподібними», відповідають «Правилу п'яти» Lipinski, а сполуки 1–3 і 10, 16, 17 – ще й успішно долають фільтр Ghose. Наші сполуки є достатньо біодоступними, про що свід-

чить показник BS 0,55 (діапазон від 0 до 1). Цінність досліджуваних сполук для цілей медичної хімії дозволяють встановити спеціальні фільтри (PAINS і Brenk), які видають сповіщення. Фільтр PAINS видає сповіщення ene_rhod_A, тобто зазначив роданіновий цикл як фрагмент молекули, що може давати хибні позитивні біологічні результати в експерименті. Фільтр Brenk зазначив два небажаних фрагменти у структурах: тіокарбонільну групу ($S=C$) та акцептор Міхаеля ($O=C-C=C$ або $S=C-C=C$). Проте, виходячи із сучасних критеріїв створення ліків, знайдені фільтрами фрагменти молекул не є критичними, оскільки майже 4 % схвалених препаратів є відомими безшкідливими агрегаторами. У сучасній медичній хімії до акцепторів Міхаеля (MA) теж неоднозначне ставлення. З одного боку, MA вважаються потенційними високореактивними сполуками зі здатністю до неконтрольованого зв'язування з багатьма біологічними мішенями, а з іншого – низька селективність пов'язана з поліфармакологічним підходом, де спорідненість до різних мішеней розцінюється як перевага, і є базовою для подальшої оптимізації [15]. Спільною позитивною характеристикою усіх похідних ряду є прогнозоване значення показника синтетичної доступності (SA), яке коливається в межах 3,70–4,16 (діапазон від 1 (дуже легко) до 10 (дуже складно синтезувати)) і свідчить про нескладний синтез.

У контексті взаємозв'язку «структура-активність» визначено значний вплив природи ариліденового замісника на ADME профіль похідних ряду. Введення різних замісників у бензиліденове ядро впливає на значення фізико-хімічних показників і деякі фармакокінетичні параметри. Виходячи із результатів прогнозування можна констатувати, що поява замісників 4-OH, 3-OCH₃, 3-OC₂H₅, 3-PhCH₂O, 4-C₆H₅ та деяких атомів галогену (2-Br, 3-Br, 2-I, 3-I) у бензиліденовому фрагменті молекули провокує погіршення ADME властивостей сполуку.

Синтез 5-ариліденопохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамідів можна здійснити за простою, ефективною та безпечною для навколишнього середовища методикою [16], використовуючи реакцію Кньовенагеля. Для прискорення взаємодії базової сполуки з різноманітними замісними бензальдегідами в середовищі етанолу при кип'ятінні зі зворотним холодильником можна використати екологічно безпечний каталізатор – 20 % розчин Na₂SO₃ (рис. 3).

Висновки

Здійснили *in silico* прогнозування ключових фізико-хімічних, фармакокінетичних параметрів 5-ариліденопохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамідів. Усі похідні ряду є достатньо «лікоподібними», біо- та синтетично доступними (BS=0,55 і SA=3,70–4,16). Найкращий ADME профіль передбачається для сполуки 8, яку доцільно синтезувати та перевірити в умовах *in vitro*, *in vivo*.

Для покращення деяких показників молекул планується проведення їх струк-

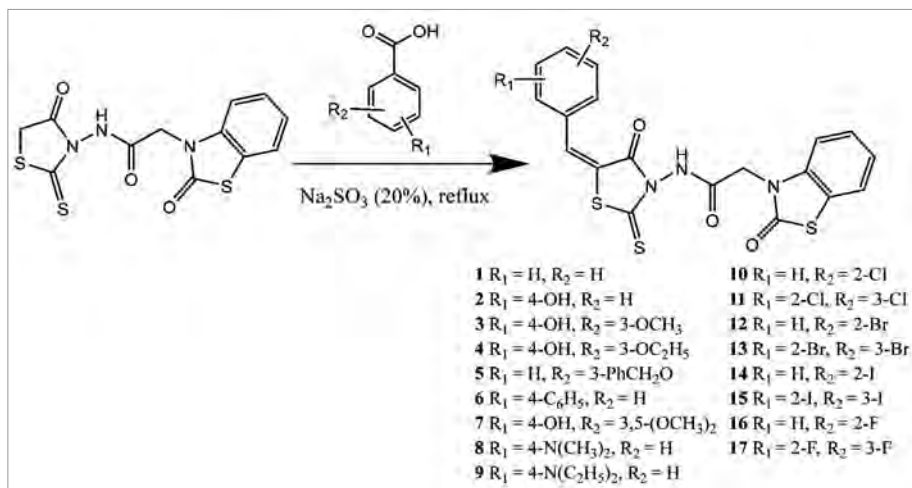


Рис. 3. Схема синтезу 5-ариліденопохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамідів

турної оптимізації, що полягатиме у модифікації 5-ариліденового фрагмента шляхом введення потенційних «фармакофорних» груп.

Одержані результати дослідження свідчать про доцільність продовження досліджень і конструювання на основі сполуки-лідера біоактивних молекул.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. In silico molecular docking in DNA aptamer development / T. N. Navien, R. Thevendran, H. Y. Hamdani [et al.] // Biochimie. – 2021. – Vol. 180. – P. 54–67. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.10.005.
2. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, Issue 11. – P. 5012–5021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.008.
3. Synthesis and antitumor activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole moieties / L. Mosula B. Zimenkovsky, D. Havrylyuk [et al.] // Farmacia. – 2009. – Vol. 57, No. 3. – P. 321–330. URL: <https://farmaciajournal.com/arhiva/20093/issue32009art08.pdf>.
4. Rhodanine-Based 4-(furan-2-yl)benzoic Acids As Inhibitors of Xanthine Oxidase / A.V. Beiko, O. L. Kobzar, M. V. Kachaeva [et al.] // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2023. – Vol. 18, No. 2. – P. 31–40. DOI: 10.15407/bioorganica.2023.02.031.
5. Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілітазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук / І. М. Юшин, А. В. Лозинський, О. М. В. Федусевич [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2020. – Т. 13, № 2 (33). – С. 214–218. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.2.207117.
6. Yadav R. Recent advances in the synthesis of new benzothiazole based anti-tubercular compounds / R. Yadav, D. Meena, R. Sagar // RSC Adv. – 2023. Vol. 13, Issue 32. – P. 21890–21925. DOI: 10.1039/D3RA03862A.
7. Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives: A review / K. P. Yadav, Md-A. Rahman, S. Nishad [et al.] // Intelligent Pharmacy. – 2023. – Vol. 1, Issue 3. – P. 122–132. DOI: 10.1016/j.ipha.2023.06.001.
8. Кленіна О. В. Використання баз даних хемоінформатики та біоінформатики у процесах комп'ютерного конструювання ліків (огляд) / О. В. Кленіна, Т. І. Чабан // Фармацевтичний журнал. – 2023. – Т. 78, № 6. – С. 61–82. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.23.05>.
9. In silico methods and tools for drug discovery / B. Shaker, S. Ahmad, J. Lee [et al.] // Comput Biol Med. – 2021. – Vol. 137. – P. 104851. DOI: 10.1016/j.combiomed.2021.104851.
10. SwissADME. Available from: <http://www.swissadme.ch/>.
11. Daina A. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 42717. DOI: 10.1038/srep42717.
12. Nguyen T. T. Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability / T. T. Nguyen, V. A. Duong, H. J. Maeng // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13, No. 7. – P. 1103. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071103>.
13. Synthesis, CYP 450 evaluation, and docking simulation of novel 4-aminopyridine and coumarin derivatives / H. G. Ghalehshahi, S. Balalaie, H. R. Sohbati [et al.] // Arch. Pharm. Weinheim. – 2019. – Vol. 352, No. 3. – P. e1800247. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.201800247>.
14. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update / J. Hakola, J. Hukkanen, M. Turpeinen, O. Pelkonen // Arch Toxicol. – 2020. – Vol. 94 (11). – P. 3671–3722. DOI: 10.1007/s00204-020-02936-7.
15. Lesyk R. Drug design: 4-thiazolidinones applications. Part 1. Synthetic routes to the drug-like molecules / R. Lesyk // Journal of Medical Science. – 2020. – Vol. 89 (1). – P. 33–49. DOI: 10.20883/medical.406.
16. Facile synthesis of 5-arylidene rhodanine derivatives using Na2SO3 as an eco-friendly catalyst. Access to 2-mercapto-3-aryl-acrylic acids and a benzoxaborole derivative / C. Bouregghda, R. Boulcina, V. Dorcet [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2021. – Vol. 62. – P. 152690. DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.152690.

Summary

Virtual screening and prediction of ADME parameters of a series of 5-arylidene substituted derivatives of rhodanine with benzothiazole moiety in the molecules

L. M. Mosula, V. S. Mosula

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

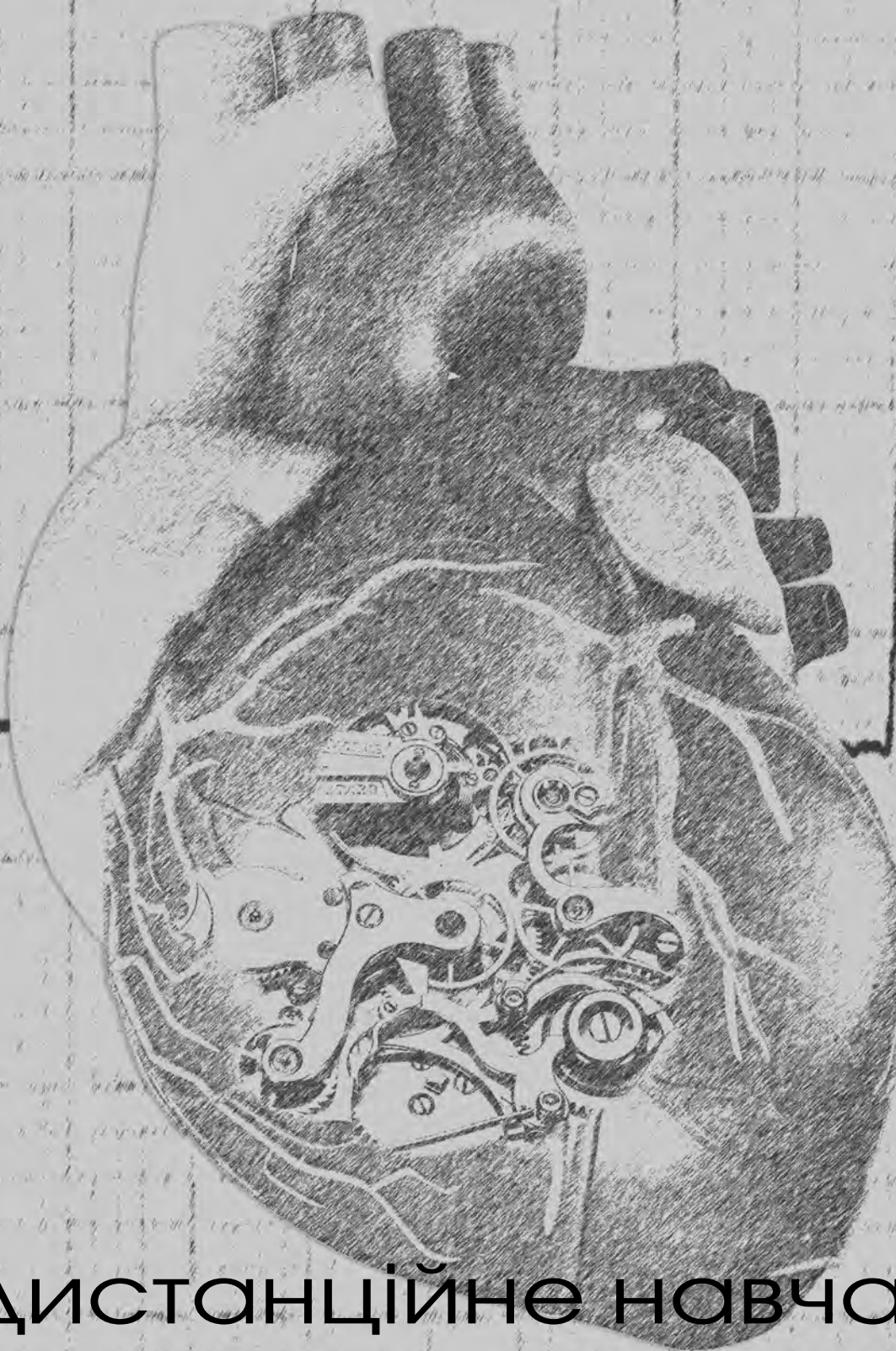
Introduction. In the development of new drugs, knowledge of the ADME profile of molecules is important. Before starting synthesis, it is advisable to determine the value of compounds for medicinal chemistry, predict their bio- and synthetic availability, to assess the probable “druglikeness” and behavior in the human body.

The aim of the work: to perform *in silico* prediction of the ADME parameters of 5-arylidene derivatives of *N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo(d)thiazol-3(2*H*)-yl)acetamide based on their molecular structure.

Results. As a continuation of our previous studies, we performed a virtual screening of a series of compounds for determination their properties and prospects for medicinal chemistry. Compound 8 is predicted to have the best ADME profile. All investigated compounds are characterized by sufficient drug-like properties with moderate bioavailability and not difficult synthesis.

Conclusion. The results of the *in silico* predictions outline a plan for further targeted synthesis and experimental validation of the obtained data. Structural modification of the compounds is planned to optimize the ADME profile. A promising direction is the modification of the 5-arylidene moiety by introducing potential “pharmacophore” groups. The search for pharmacologically active compounds among rhodanine derivatives with a benzothiazole moiety is ongoing.

Key words: *in silico* screening, benzothiazole-substituted 2-thioxothiazolidin-4-one (rhodanine), 5-arylidene substituents, ADME properties, SwissADME, “structure-biological activity” relationship



Дистанційне навчання

фах – кардіологія

випуск 7/2024

УДК 616.12-073.7

Л. М. ЯКОВЛЕВА

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

Диференційний діагноз тахікардій із широкими комплексами

Резюме

У статті з позиції сучасних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2019) розглянуті питання визначення, діагностики та диференційної діагностики пароксизмальних тахікардій з широкими комплексами QRS. Особливу увагу приділено алгоритму діагностики шлуночкових тахікардій з морфологією блокади правої/лівої ніжки пучка Гіса. В статті обговорено диференційний алгоритм шлуночкових та суправентрикулярних тахікардій з широкими комплексами QRS. Розглянуті питання прогнозу пацієнтів із різними видами пароксизмальних тахікардій.

Ключові слова: пароксизмальні тахікардії, шлуночкові тахікардії, суправентрикулярні тахікардії, фасцикулярні тахікардії, антидромні тахікардії

Пароксизмальні порушення серцевого ритму – одна з актуальних проблем сучасної кардіології. За даними Американської кардіологічної асоціації, пароксизмальні тахікардії щорічно спричиняють від 300 до 600 тис. летальних випадків, тобто щохвилини забирають життя однієї особи.

Залежно від локалізації джерела патологічної імпульсації розрізняють дві основні форми пароксизмальних тахікардій: шлуночкова (вентрикулярна) і надшлуночкова (суправентрикулярна). Саме шлуночкові пароксизмальні порушення ритму, які складають 1/4 у структурі загальної кількості пароксизмальних тахікардій, асоціюються з розвитком летальних випадків, насамперед фібриляції шлуночків та раптової серцевої смерті (РСС). Натомість клінічний перебіг та наслідки пароксизмальних суправентрикулярних тахікардій (СВТ), в порівнянні з шлуночковими (ШТ), є більш сприятливими. Пароксизмальні ШТ і СВТ розрізняють за перебігом і прогнозом, а також за стратегією і тактикою медикаментозного та хірургічного лікування. З огляду на це актуальність проблеми пароксизмальних тахікардій полягає також у необхідності проведення диференційного діагнозу між СВТ і ШТ, а також між окремими видами надшлуночкових і вентрикулярних тахікардій.

Діагноз пароксизмальних тахікардій встановлюють при наявності *трьох або більше комплексів*, які виходять з будь-якої камери серця або зони міокарда, слідує один за одним з частотою від 140–150 (іноді 100–120) до 220–250 за хвилину.

Пароксизми тахікардії мають *раптовий початок і закінчення, різну тривалість і, як правило, збережений регулярний ритм*.

Якщо тривалість тахікардії становить 3 комплекси – це пробіжка тахікардії, якщо менше за 30 с – нестійка тахікардія, якщо більше за 30 с – стійка тахікардія.

При характеристиці пароксизмальних тахікардій, крім локалізації і тривалості, враховують також *форму комплексів тахікардії*. З цієї точки зору тахікардія може бути:

- *мономорфна* (однакові комплекси);
- *поліморфна* (комплекси змінюються протягом одного пароксизму);

- *плеоморфна* (при повторенні пароксизму форма комплексів виявляється різною, хоча джерело тахікардії є постійним).

Пароксизмальні СВТ і ШТ тахікардії відрізняються також за механізмом розвитку.

Основними механізмами розвитку пароксизмальних тахікардій є:

- re-entry;
- ектопічний автоматизм;
- тригерна активність.

Як правило, напад пароксизмальної тахікардії має раптовий початок і закінчується так само несподівано. Хворий відчуває поштовх у ділянці серця (початкова екстрасистола), після чого починається сильне серцебиття, яке в деяких випадках супроводжується різними проявами неадекватної серцевої гемодинаміки, в тому числі синкопе. Вкрай рідко хворі скаржаться тільки на почуття дискомфорту в ділянці серця, легке серцебиття або взагалі не мають скарг. Іноді перед нападом вдається зафіксувати екстрасистолію. Дуже рідко хворі відчувають перед наближенням нападу ауру – легке запаморочення, шум у голові, відчуття стискання в ділянці серця. Симптомність пароксизмальних тахікардій визначається частотою серцевих скорочень та наявністю або відсутністю структурних змін міокарда, на тлі яких розвинувся напад.

Тахікардії з розширеними (більше за 120 мс) комплексами QRS досить часто трапляються в практиці сімейних лікарів, кардіологів, лікарів функціональної діагностики, реаніматологів та аритмологів. Від швидкості і, головне, точності диференційної діагностики цих аритмій залежать вибір оптимальної терапії і прогноз хворих.

Важливим досягненням останніх десятиліть стала можливість виявлення за допомогою аналізу параметрів стандартної ЕКГ потенційно небезпечних шлуночкових порушень ритму серця без залучення складних і дорогих діагностичних методів, таких як електрофізіологічне дослідження серця. Сучасні способи диференційної діагностики тахікардій із розширеними комплексами QRS можна поділити на чотири діагностичних підходи:

- виявлення діагностичних ЕКГ-ознак ШТ: АВ-дисоціації, «синусових захоплень» і «зливних» комплексів QRS (рис. 2);

- аналіз морфологічних особливостей комплексів QRS під час тахікардії з розширеними QRS комплексами;
- аналіз особливостей ЕКГ поза нападами тахікардії з розширеними QRS комплексами;
- порівняння морфологічних особливостей комплексів QRS під час і поза тахікардією з широкими комплексами QRS.

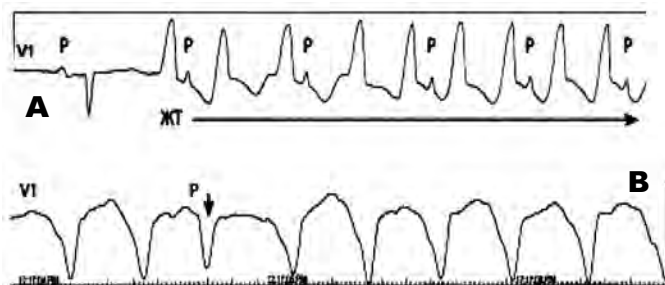


Рис. 1. А. Приклад АВ-дисоціації при ШТ; В. Приклад «зливних» комплексів при ШТ.

Зазвичай у процесі діагностичного пошуку необхідно послідовно використовувати всі означені підходи.

АВ-дисоціація, яка являє собою роз'єднання шлуночкової (комплекс QRS) та передсердної (зубці Р) електричної активності, практично не трапляється при аберантних СВТ і є надійним діагностичним критерієм ШТ. Але АВ-дисоціація може бути зареєстрована на ЕКГ лише у 10–30 % хворих із ШТ, що можна пояснити двома причинами:

- неможливість виявлення зубців Р на ЕКГ при їх відносно низькому вольтажі, а також при «швидких» ШТ (частота тахікардії більша за 200 уд/хв);
- АВ-дисоціація не часто реєструється при відносно «повільних» ШТ (частота менша за 150 уд/хв), особливо у пацієнтів із прискореним вентрикуло-атріальним проведенням.

Про наявність синусових захватів свідчить одноразова або періодична поява «вузьких» комплексів QRS, які є ідентичними з комплексами при синусовому ритмі, на тлі тахікардії з широким комплексом QRS. Ця ознака трапляється у 3–5 % випадків, зазвичай при «повільних» ШТ. Дещо частіше при ШТ спостерігають «зливні» комплекси QRS, які лише частково нагадують синусові комплекси поза тахікардією з широкими комплексами QRS. Цей феномен відбувається за рахунок подвійного, «зливного» характеру збудження шлуночків, частково через нормальну провідну систему серця, частково – з ідіовентрикулярного джерела тахікардії. Ця ознака зустрічається приблизно у 10–15 % випадків ШТ, переважно при більш швидкій частоті основного ритму (синусова тахікардія, ФП/ТП та ін.).

За умови, коли є можливим аналіз моменту виникнення тахікардії з широким комплексом QRS, наприклад, при моніторингу ЕКГ, необхідно також звертати увагу на перший комплекс тахікардії, який при шлуночковому генезі може бути «зливним».

Слід зазначити, що використання цих трьох діагностичних ознак дозволяє надійно диференціювати ШТ від аберантних СВТ лише у 20–30 % випадках. Решта випадків потребує використання додаткових диференційно-діагностичних алгоритмів.

У структурі тахікардій із широкими комплексами QRS становлять:

- ШТ – 80 %;
- СВТ з БПНПГ/БЛНПГ – 15 %;
- Антидромна тахікардія – 5 %.

Щороку зростає і оновлюється перелік ЕКГ-алгоритмів для диференційної діагностики тахікардій із широкими комплексами QRS, однак всі вони мають свої обмеження. Найчастіше для диференційної діагностики між шлуночковими і аберантними надшлуночковими тахікардіями використовують морфологічні критерії широкі комплексів QRS, розроблені Н. J. Wellens і співавт., Р. Brugada і співавт., М. Griffith і співавт., К. E. Kindwall і співавт., А. Vereckei і співавт. У той же час постійно з'являються нові алгоритми або критерії, які можуть бути легко застосовані без шкоди для специфічності і /або чутливості діагностики ШТ.

Загалом диференційно-діагностичні підходи можна поділити на три групи:

1. Ознаки для тахікардій із формою комплексу QRS за морфологією БПНПГ (табл. 1);
2. Ознаки для тахікардій із формою комплексу QRS за морфологією БЛНПГ (табл. 2);
3. Ознаки для тахікардій із широким комплексом QRS незалежно від морфологічних особливостей комплексу під час нападу аритмії (наприклад, аналіз відведення aVR).

Диференційно-діагностичні критерії за аналізом комплексу QRS у відведенні aVR можна використовувати при будь-якій морфології комплексу під час тахікардії. На користь ШТ свідчить наявність у цьому відведенні початкових зубців r/R або q тривалістю більше за 40 мс, а також наявність зазубрини на спадному коліні від'ємного або переважно від'ємного комплексу QRS. На ШТ вказує також наявність у відведенні aVR комплексу QS, пологий нахил спадного коліна, при якому спадна фаза комплексу більш тривала, ніж висхідна.

Ознаки для тахікардій з формою комплексу QRS за морфологією БПНПГ

Таблиця 1. Діагностичні ознаки шлуночкових і суправентрикулярних тахікардій при комплексі QRS із блокадою ПНПГ

Відведення	ШТ	СВТ з БПНПГ
V1	• наявність зубця q/Q • монофазний R (немає R') • або амплітуда зубця R > R'	• відсутність зубця q • комплекс rSR або RR', причому r/R' < R'
V6	• наявність зубця q або комплексу QS • амплітуда зубця R > S	• немає зубця q або комплексу QS • амплітуда зубця r/R < S
Інші ознаки	• тривалість інтервалу QRS (вертикаль) > 100 мс у будь-якому грудному відведенні • зубці R (немає S) у всіх грудних відведеннях • відхилення ЕОС вліво • тривалість комплексу QRS > 140 с	• тривалість комплексу QRS (вертикаль) < 100 мс у будь-якому грудному відведенні • наявні зубці r/R або S у грудних відведеннях • ЕБС не відхилено • тривалість комплексу QRS < 140 с

Примітка. Ознаки не належать до антидромних реципрокних та інших тахікардій, механізм аберації комплексів QRS яких зумовлений передзбудженням шлуночків.

Ще однією ознакою ШТ з морфологією блокади БПНПГ/БЛНПГ є відхилення електричної осі серця, яке зазвичай не трапляється при звичайній БПНПГ/БЛНПГ, наприклад, ШТ з електричною віссю на «північ – захід» (кут α у межах (-) 90 – (+) 180), або ШТ за морфо-

логією БЛНПГ та відхиленням осі вправо (кут α (+) 120 – (+) 180), або ШТ за морфологією БЛНПГ та відхиленням осі вліво (кут α (-) 60 – (-) 90). Слід зазначити, що цей критерій повинен бути підтверджений іншими ознаками ШТ.

Ознаки для тахікардій з формою комплексу QRS за морфологією БЛНПГ

Таблиця 2. Діагностичні ознаки шлуночкових і суправентрикулярних тахікардій при комплексі QRS з блокадою ПЛПГ

Відведення	ШТ	СВТ з БЛНПГ
V1	 • тривалість $r > 30$ (40) мс • зазубрина на спадному коліні зубця S • тривалість інтервалу $rS_{(серхія)} > 100$ мс	 • тривалість $r < 30$ мс • немає зазубрин на спадному коліні зубця S • тривалість інтервалу $rS_{(серхія)} 100 < \text{мс}$
V6	 • наявність одинарного зубця R (немає RR') • наявність зубця q/QS	 • наявність подвійного зубця R (RR') • відсутність зубця q/QS
Інші ознаки	• тривалість інтервалу $QRS_{(серхія)} > 100$ мс у будь-якому грудному відведенні • зубці QS у всіх грудних відведеннях • відхилення ЕОС вправо • тривалість комплексу QRS > 160 с	• тривалість інтервалу $QRS_{(серхія)} < 100$ мс у будь-якому грудному відведенні • наявні зубці r/R або S у грудних відведеннях • ЕВС відхилена вліво або не змінена • тривалість комплексу QRS < 160 с

Примітка. Ознаки не належать до антидромних реципрокних та інших тахікардій, механізм аберації комплексів QRS яких зумовлений передзбудженням шлуночків.

Під час пароксизму тахікардії не завжди легко віднести морфологію комплексу QRS до БЛНПГ/ЛНПГ. За цих умов корисним є використання критерію vi/vt (індекс повільної провідності на початку та в кінці комплексу QRS), який визначається при оцінці початкового (vi) та кінцевого (vt) співвідношення швидкостей активації шлуночків (vi/vt). Це здійснюється при вимірюванні напруги в мілівольтах імпульсу, що проходив вертикально протягом початкових 40 мс (vi) і кінцевих 40 мс (vt) того самого дво- або багатозначного комплексу QRS. При $vi/vt > 1$ – СВТ, а $vi/vt \leq 1$ – ШТ (рис. 5, 6).

При проведенні диференційного діагнозу дуже важливою є реєстрація на ЕКГ поза нападом тахікардії ознак структурного ураження міокарда, а саме ознак постінфарктного кардіосклерозу (патологічні зубці q), виразної гіпертрофії міокарда, аритмогенної правшлуночкової кардіопатії (епсилон-хвиля, від'ємні зубці T у V1–V3), а також електрокардіографічних ознак детермінованих каналопатій (синдром Бругада, подовжений/скорочений інтервал QT та ін.) або ознак передзбудження міокарда (дельта-хвиля).

Ознаками рідкісної фасцикулярної шлуночкової тахікардії, яка виникає безпосередньо в задній або, рідше, у передній гілці ЛНПГ, є:

- комплекси QRS $< 0,12$ с;
- при тахікардії із задньої гілки шлуночкові комплекси мають конфігурацію блокади ПНПГ, а ЕВС відхилена вліво (рис. 7);
- при тахікардії з передньої гілки – конфігурація блокади ПНПГ, але ЕВС відхилена праворуч.

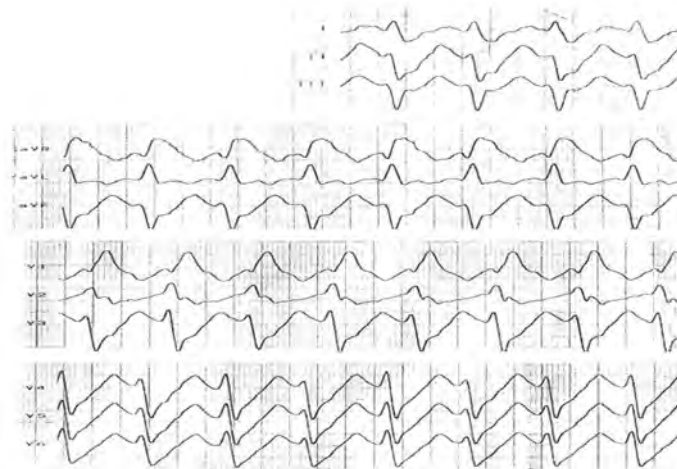


Рис. 2. Шлуночкова тахікардія з морфологією БЛНПГ



Рис. 3. Суправентрикулярна тахікардія з морфологією БЛНПГ

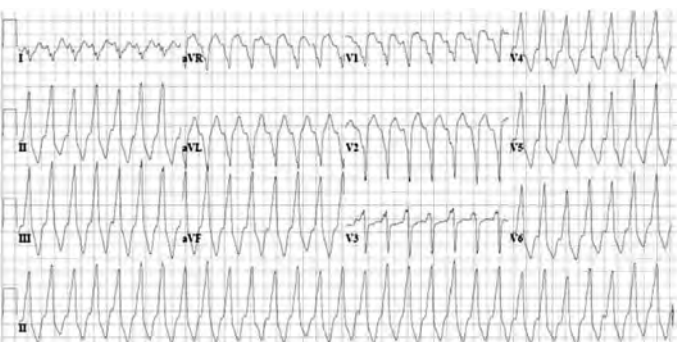


Рис. 4. Шлуночкова тахікардія з морфологією БЛНПГ

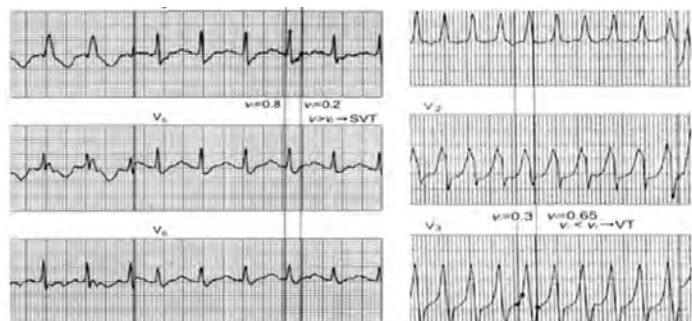


Рис. 5. СВТ: $vi/vt = 0,8/0,2 > 1$

Рис. 6. ШТ: $vi/vt = 0,3/0,65 < 1$



Рис. 7. Фасцикулярна тахікардія з задньої гілки ЛНПГ

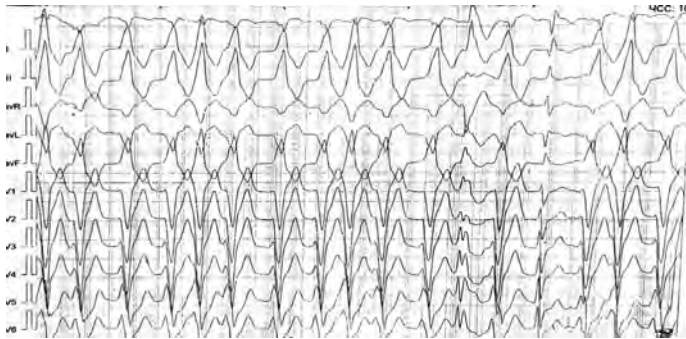


Рис. 8. Поліморфна шлуночкова тахікардія у пацієнта з ГКС

Багатоформна (поліморфна) шлуночкова ПТ – характерні шлуночкові комплекси різної форми, амплітуди та тривалості, спостерігається аритмія скорочення шлуночків, зумовлена існуванням декількох ектопічних вогнищ у шлуночках, які виробляють імпульси з великою частотою. В основі розвитку цієї тахікардії є наявність різноманітних шляхів поширення хвиль збудження у міокарді або виникнення імпульсів у різних його ділянках. Поліморфна шлуночкова ПТ може бути з нормальним та довгим інтервалом QT, зазвичай пов'язана з гострою ішемією міокарда (рис. 8), але може бути у хворих без структурних захворювань серця. Лікування цієї ШТ різниться залежно від механізму розвитку та тривалості інтервалу QT.

При диференційній діагностиці шлуночкової та антидромної ПТ використовують наступний алгоритм (рис. 9).

Дуже важливо відзначити, що у хворих із тахікардіями, якщо на ЕКГ з синусовим ритмом реєструють широкі комплекси, СВТ також будуть з широким комплексом QRS. Головною диференційною



Рис. 9. Алгоритм диференційної діагностики шлуночкової та антидромної тахікардії.

ознакою, яка вказує на СВТ, є ідентичність морфології комплексів QRS під час і поза нападом аритмії. Але **при щонайменших сумнівах, при відсутності точного ЕКГ-діагнозу, до тахікардії з широкими комплексами QRS необхідно ставитися як до ШТ.**

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сіренко. – Київ: ТОВ «Моріон», 2023. – 239 с.
2. Медицина невідкладних станів. Вибрані клінічні лекції / [Багрий О., Бібіченко С., Бородай В. та ін.]; під ред. В. В. Ніконова, О. Е. Феськова, В. Ф. Забашта. – Харків: ФОП Звягінцев І. Ф., 2023. – Т. 10. – С. 382.
3. Курс лекцій з клінічної кардіології / за ред. проф. В. Й. Целуйко – К., 2020. – 592 с.
4. Яковлева Л. М. Пароксизмальні тахікардії / Л. М. Яковлева // Ліки України. – 2020. – № 6 – С. 22–28.
5. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC) / Eur Heart J. – 2019. – Vol. 41, Issue 44. – P. 4258, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz827>
6. Duration of electrocardiographic monitoring of emergency department patients with syncope / V. Thiruganasambandamoorthy, B. H. Rowe, M. L. A. Sivilotti [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – P. 1396–1406.
7. Specificity of wide QRS complex tachycardia criteria and algorithms in patients with ventricular preexcitation / M. Jastrzebski, P. Moskal, P. Kukla [et al.] // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2018. – Vol. 23. – P. e12493.

Summary

Differential diagnosis of tachycardias with wide complexes

L. M. Yakovleva

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

The article, from the perspective of current recommendations of the European Society of Cardiology (2019), considers the issues of identification, diagnosis and differential diagnosis of paroxysmal tachycardias with wide QRS complexes. Particular attention is paid to the algorithm for diagnosing ventricular tachycardias with the morphology of the right/left bundle branch block. The article discusses the differential algorithm for ventricular and supraventricular tachycardias with wide QRS complexes. Issues of prognosis of patients with different types of paroxysmal tachycardias are considered.

Key words: paroxysmal tachycardias, ventricular tachycardias, supraventricular tachycardias, fascicular tachycardias, antidromic tachycardias

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 7/2024

Фах: кардіологія

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

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу
Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. 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. Пароксизмальні тахікардії за механізмом розвитку можуть бути:
 - а) re-entry;
 - б) вогнищеві;
 - в) re-entry, вогнищеві та тригерні.
2. Щонайменша кількість комплексів QRS при пароксизмі повинна бути
 - а) десять
 - б) п'ять
 - в) три.
3. ЕКГ-критерієм шлуночкової тахікардії є:
 - а) АВ-дисоціація;
 - б) шлуночкові «захвати»;
 - в) «зливні» комплекси QRS;
 - г) все вищезазначене.
4. При тахікардії з широким комплексом QRS за морфологією БНПГ на користь шлуночкової тахікардії свідчить:
 - а) відхилення електричної осі вліво (кут α (-) $60 - (-) 90$;
 - б) відхилення електричної осі вправо (кут α (+) $90 - (+) 120$;
 - в) нормальне положення електричної осі.
5. При фасцикулярній шлуночкової тахікардії з задньої гілки ЛНПГ:
 - а) морфологія БЛНПГ з відхиленням електричної осі вліво;
 - б) морфологія ПНПГ з відхиленням електричної осі вліво;
 - в) морфологія ПНПГ з відхиленням електричної осі вправо.
6. При поліморфній шлуночкової тахікардії інтервал QT завжди:
 - а) подовжений;
 - б) короткий;
 - в) може бути будь-яким.
7. Розвиток поліморфної шлуночкової тахікардії найчастіше пов'язаний із:
 - а) гострою ішемією;
 - б) імплантацією кардіостимулятора;
 - в) травмою грудної клітки.
8. При антидромній тахікардії кількість зубців Р:
 - а) більша за кількість комплексів QRS;
 - б) збігається з кількістю комплексів QRS;
 - в) менша за кількість комплексів QRS.



Офіційні сторінки,
новини, коментарі

Щодо заборони нанесення на упаковку ліків інформації рекламного характеру

Бізнес просить більше часу на виконання вимог законодавства

Європейська Бізнес Асоціація повідомляє про результати зустрічі представників Комітету охорони здоров'я Європейської Бізнес Асоціації із Міністерством охорони здоров'я України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України» та Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держліксслужба). Учасники зустрічі обговорили нові правила маркування вторинної упаковки лікарського засобу, що почнуть діяти з середини січня 2025 р. відповідно до Закону України від 21.08.2024 р. № 3910-IX «Про внесення змін до Закону України «Про лікарські засоби» щодо маркування лікарських засобів». Цим законом забороняється розміщення на упаковках лікарських засобів будь-якої інформації рекламного характеру та відомостей про інших юридичних або фізичних осіб, які не є виробниками або власниками реєстрації на цей лікарський засіб.

У Асоціації наголошують, що бізнес підтримує ці зміни, втім, просить про надання достатнього перехідного періоду для приведення упаковок лікарських засобів у відповідність з новими вимогами. Закон набув чинності 18 вересня цього року, однак його положення стануть обов'язковими до виконання з 18 січня 2025 р. Тобто всього за 4 місяці виробники мають оновити упаковки лікар-

ських засобів – інакше ліки, маркування яких не відповідатиме вимогам нового закону, підлягатимуть знищенню. Оскільки виробництво ліків продовжувалося до ухвалення закону, а також враховуючи, що значні обсяги продукції вже перебувають в обігу або на складах, такі дії призведуть до знищення якісних лікарських засобів, від чого першочергово постраждає український пацієнт.

За інформацією від компаній – членів Європейської Бізнес Асоціації, більше 300 лікарських засобів можуть потрапити під заборону обігу та спричинити дефектуру в аптеках. Оскільки близько 100 із цих лікарських засобів є в програмі «Доступні ліки», це передусім може вплинути на найбільш уразливі верстви населення. Тому бізнес-спільнота вважає за необхідне донести цю проблематику до Уряду, аби запобігти негативному впливу на доступ пацієнтів до ліків.

Не менш важливим для процесу безперервного постачання ліків є розуміння термінології, визначеної законом № 3910, а саме трактування визначення «інформація рекламного характеру», з чим Комітет вже звертався до МОЗ та Держліксслужби і отримав відповідь про таке роз'яснення найближчим часом.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Чи вплинуть вибори в США на фармацевтичний ринок?

Варіації на тему

Після перемоги на президентських виборах у США Дональда Трампа фармацевтичний ринок США (до речі, один із найбільших у світі) постав перед запитанням: як це вплине у подальшому на його роботу?

Щодо деяких реакцій індустрії генеральний директор Асоціації дослідників та виробників фармацевтичної продукції США (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America — PhRMA) Стівен Дж. Убл (Stephen J. Uhl) привітав новообраного президента з перемогою та висловив надію на плідну співпрацю з метою продовження успіхів, досягнутих його адміністрацією під час першого терміну. Зокрема, одним із завдань було приборкання зловживань менеджерів фармацевтичної допомоги (pharmacy benefit managers — PBM) і забезпечення того, щоб більше знижок, про які вони домовилися, отримували пацієнти. «Ми також прагнемо співпрацювати з його адміністрацією для подальшого зміцнення нашої інноваційної екосистеми, яка дозволить США стати світовим лідером у розвитку медицини», — зазначив С. Убл.

Слід зазначити, що концепцію програми щодо охорони здоров'я новообраного президента ще не було представлено, але аналітики вже роблять свої припущення.

Одне із ключових питань стосується майбутнього Закону про зниження інфляції (Inflation Reduction Act — IRA), прийнятого у 2022 р. Відповідно до певних положень цього закону, федеральна програма Medicare уповноважується вести переговори щодо цін

на деякі дороговартісні рецептурні лікарські засоби. Багато політиків-республіканців виступали проти такої ініціативи. Тож аналітики припускають, що за президентства Д. Трампа IRA, ймовірно, не розширюватиметься. Утім, під час першої каденції політик виступав за зниження цін на препарати, тому він може підтримати збереження повноважень Medicare вести переговори щодо цін.

Окрім того, Д. Трамп давно виступав проти Закону про доступне лікування (Affordable Care Act — ACA), відомого також як Obamacare, але досі не запропонував конкретної заміни. Аналітики припускають, що новообраний президент може знову спробувати замінити ACA або ж зосередитися на більш поступових змінах.

Потенційним кандидатом на посаду міністра охорони здоров'я і соціальних служб може стати Роберт Ф. Кеннеді-молодший. У разі призначення він може запровадити суворіші процеси перевірки лікарських засобів і посилити контроль за фінансуванням галузі. Він також висловлювався на користь того, що в Управлінні з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів (Food and Drug Administration — FDA) є відділи, які «мають піти».

Аналітики також висловлюють припущення, що обрання президентом республіканця може позитивно вплинути на ринок злиттів та поглинань. Втручання Федеральної торгової комісії (Federal Trade Commission), ймовірно, загалом буде меншим.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Про кваліфікаційні вимоги, які висуваються до працівників аптек

Сучасні вимоги до кваліфікації працівників аптечних закладів в Україні визначаються низкою нормативних актів та регуляторних документів, спрямованих на забезпечення професійної компетентності фахівців фармацевтичного сектору.

Вони детально регламентують необхідний рівень освіти та кваліфікації для фармацевтів, асистентів фармацевтів, а також для завідувачів аптек і їхніх заступників. Такі вимоги включають не лише наявність профільної освіти, але й додаткові сертифікати для спеціалістів із вищою освітою, а також обов'язкову перепідготовку для тих, хто не працював за фахом понад 5 років.

Наразі вимоги до працівників аптечних закладів передбачені:

- Ліцензійними умовами провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (окрім активних фармацевтичних інгредієнтів), що затверджені постановою Кабінету Міністрів України (КМУ) від 30.11.2016 р. № 929 (далі – Ліцензійні умови);
- Довідником кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я», що затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 29.03.2002 р. № 117 (далі – Довідник кваліфікаційних характеристик).
- Відповідно до п. 181 Ліцензійних умов, у осіб, які безпосередньо здійснюють виробництво (виготовлення) препаратів в умовах аптеки, роздрібну торгівлю лікарськими засобами, має бути документ про вищу освіту не нижче початкового рівня (короткого циклу) вищої освіти за спеціальністю «Фармація, промислова фармація».
- При цьому фахівцям з вищою освітою 2-го (магістерського) рівня за спеціальністю «Фармація, промислова фармація» потрібно мати ще й сертифікат провізора-спеціаліста, виданий закладом післядипломної освіти, або посвідчення про присвоєння (підтвердження) відповідної кваліфікаційної категорії.
- Безпосередньо відпуск препаратів можуть здійснювати фармацевти, асистенти фармацевтів, що мають відповідну освіту за спеціальністю «Фармація, промислова фармація» з дотриманням вимог законодавства.
- Згідно з п. 183 Ліцензійних умов, якщо спеціалісти не працюють понад 5 років із зазначеної дати у дипломі, сертифікаті (посвідченні) за спеціальністю, то вони допускаються до провадження діяльності з виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки, роздрібною торгівлі лікарськими засобами тільки після проходження перепідготовки.
- Посади завідувачів аптеки, їх заступників допускається замінювати особами, що мають документ про вищу освіту не нижче 2-го (магістерського) рівня за спеціальністю «Фармація, промислова фармація» та сертифікат провізора-спеціаліста за спеціалізацією «Організація та управління фармацією» або атестовані за цією спеціалізацією з присвоєнням (підтвердженням) відповідної категорії та стажем роботи за фахом не менше 2 років.

- Однак для аптек, розташованих у селах, селищах та селищах міського типу, вищезгадані посади можуть обіймати особи, які мають документ про вищу освіту не нижче початкового рівня (короткого циклу) вищої освіти за спеціальністю «Фармація, промислова фармація», та які не мають стажу роботи за цією спеціальністю.

Також посади завідувачів аптечних пунктів можуть замінювати особи, що мають документ про вищу освіту не нижче початкового рівня (короткого циклу) вищої освіти за спеціальністю «Фармація, промислова фармація» та без стажу роботи за цією спеціальністю.

Не допускається обіймання посади завідувача аптечного закладу за сумісництвом.

Детальніше про вимоги та знання, якими мають володіти особи, що претендують на посади фармацевтів, асистента фармацевта, завідувача аптеки та його заступників, затверджені в Довіднику кваліфікаційних характеристик. Зокрема, зазначається, що фармацевту потрібно знати:

- хімічні, фізико-хімічні, фармакокінетичні, фармакодинамічні властивості лікарських засобів синтетичного та природного походження;
- технологічний процес виробництва (виготовлення) препаратів та його вплив на їх біофармацевтичні властивості;
- фізіологічні особливості організму людини, основи етіології та патогенезу основних захворювань та фармакотерапевтичні схеми їх терапії;
- правила раціонального застосування та принципи фармацевтичної опіки під час вибору та відпуску рецептурних та безрецептурних лікарських засобів, супутніх товарів з урахуванням фізико-хімічних, фармакологічних, біофармацевтичних характеристик, біохімічних, патофізіологічних особливостей конкретного захворювання, фармакотерапевтичних схем його лікування та протоколів фармацевта шляхом оцінки співвідношення ризик/користь, сумісності, показань та протипоказань препаратів та супутніх захворювань тощо.

Зі свого боку, завідувач аптеки має знати:

- законодавство про охорону здоров'я та інші нормативно-правові акти органів державної влади і місцевого самоврядування, які регулюють порядок обігу лікарських засобів та діяльність аптек;
- рекомендації належних фармацевтичних практик;
- організацію ефективної діяльності аптечних закладів;
- організацію процесу виготовлення і контролю якості ліків, відпуску виготовлених і готових препаратів;
- принципи проведення аналізу соціально-економічних процесів у фармації, показників потреби, ефективності та доступності фармацевтичної допомоги в умовах медичного страхування та реімбурсації вартості лікарських засобів тощо.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

МОЗ розроблено проєкт порядку про отримання дозволу на паралельний імпорту ліків

Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України на початку листопада оприлюднено для громадського обговорення проєкт наказу відомства, яким пропонується врегулювати механізм надання дозволу на паралельний імпорту ліків.

Відповідно, проєктом наказу пропонується наступне:

1. Затвердити Порядок надання дозволу на паралельний імпорту лікарських засобів (далі – Порядок).

2. Внести зміни в деякі нормативно-правові акти відомства задля врегулювання питань паралельного імпорту препаратів.

3. Порядок визначатиме процедуру видачі або відмови у видачі дозволів на паралельний імпорту ліків (далі – дозвіл), внесення змін, призупинення, відновлення, скасування та припинення дії дозволів Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (далі – Держліксслужба).

4. Рішення Держліксслужби про залишення заяви без розгляду, видачу або відмову у видачі дозволу, призупинення, відновлення та скасування дії дозволу, внесення змін до матеріалів досьє оформлюватиметься її наказами, які розміщуватимуться на офіційному вебсайті відомства не пізніше 3 робочих днів, наступних за днем їх ухвалення. Надання дозволів Держліксслужбою буде безоплатним.

Строк для видачі дозволу/ відмови в його видачі або для внесення змін до матеріалів досьє/відмови в їхньому внесенні становитиме 45 календарних днів із дня подання заявником до Держліксслужби заяви про отримання дозволу чи про внесення змін до матеріалів досьє та матеріалів, з яких не більше, ніж:

- 10 календарних днів для встановлення Держліксслужбою наявності або відсутності підстав для залишення заяви про отримання дозволу чи про внесення змін до матеріалів досьє без розгляду та ухвалення відповідного рішення;
- 30 календарних днів (після встановлення Держліксслужбою відсутності підстав для залишення заяви про отримання дозволу чи про внесення змін до матеріалів досьє без розгляду та оплати заявником ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ) вартості робіт з розгляду) для проведення ДЕЦ розгляду матеріалів досьє лікарського засобу та/або змін до них із затвердженням за результатами розгляду відповідного висновку;
- 5 календарних днів (після одержання від ДЕЦ висновку за результатами розгляду матеріалів досьє лікарського засобу та/або змін до них) для ухвалення Держліксслужбою рішення про видачу дозволу/ відмову в його видачі або про внесення змін до матеріалів досьє / відмову в їх внесенні.

Строк дії дозволу становитиме 5 років. Якщо паралельний імпортер матиме намір надалі здійснювати діяльність з паралельного імпорту, йому потрібно отримати новий дозвіл.

Ввезення в Україну з країни-експортера лікарського засобу для паралельного імпорту, що буде призначений та випущений в обіг для застосування на території країни-експортера, зможе здійснюватися виключно за умови дотримання однієї з таких умов:

- препарат для паралельного імпорту є ідентичним або подібним до еталонного;
- лікарський засіб для паралельного імпорту та еталонний має бути одночасно референтним або генеричним препаратом в Україні та країні-експортері, з якої планується ввезення / вивезення лікарського засобу для паралельного імпорту.

Спосіб введення та показання препарату для паралельного імпорту мають бути аналогічними як і для еталонного. Різниця ані в способі введення, ані в показаннях не допускатиметься.

Різниця в складі допоміжних речовин лікарського засобу для паралельного імпорту та еталонного буде прийнятною, лише якщо це не призведе до різниці в безпеці та/або ефективності порівнюваних ліків.

Умови зберігання препарату для паралельного імпорту та/або його термін придатності (період стабільності) мають бути такими ж, як для еталонного. Різниця буде прийнятною лише в тому випадку, якщо очікуватиметься, що це не вплине на безпеку, якість або ефективність лікарського засобу для паралельного імпорту.

Розмір первинної/вторинної упаковки препарату для паралельного імпорту має бути таким самим, як розмір упаковки еталонного. Стосовно різниці, вона буде прийнятною, якщо можна буде дотримуватися тієї самої схеми дозування (тривалості лікування), яка була схвалена для еталонного лікарського засобу. Вид та розмір первинної/вторинної упаковки препарату для паралельного імпорту в Україні обиратиме заявник.

Для отримання відповідного дозволу зможуть подаватися або всі види та розміри первинної/вторинної упаковки лікарського засобу для паралельного імпорту, що будуть затверджені в країні-експортері, або деякі з них.

Стосовно змін, їх пропонується внести, зокрема, до Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 у частині доповнення документа розділом щодо здійснення фармаконагляду паралельним імпортером.

Передбачається, що система фармаконагляду для ліків, що ввозитимуться на територію України для цілей паралельного імпорту, складатиметься з елементів, що дадуть змогу здійснювати моніторинг безпеки цих препаратів та визначати будь-які зміни співвідношення користь/ризик, зокрема (усього визначено 8 елементів):

- наявність у штаті (постійно і безперервно) у паралельного імпортера уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд (УОВФ), яка має бути з вищою медичною або фармацевтичною освітою (фармацевт, клінічний фармацевт). Окрім того, має бути передбачена процедура заміщення УОВФ у разі її відсутності;

- створення та забезпечення функціонування баз даних, що використовуватимуться паралельним імпортером при здійсненні фармаконагляду;
- ведення документації з фармаконагляду, включно з її зберіганням та архівуванням.

Окрім того, проектом передбачається проведення ДЕЦ аудиту системи фармаконагляду у паралельного імпортера щодо ліків, які ввозитимуться на територію України для цілей паралельного імпорту з причин з'ясування питань щодо наявності та функціонування системи фармаконагляду та недотримання вимог, визначених Порядком. Аудит може проводитися як щодо перевірки системи фармаконагляду загалом, так і щодо окремих його процесів.

Він здійснюватиметься з дотриманням таких вимог:

- дата початку проведення аудиту встановлюватиметься не раніше, ніж через 30 календарних днів з дня надсилання попереднього повідомлення-запиту та узгодження із паралельним імпортером початку його проведення;
- однак передбачається існування таких випадків, коли проведення аудиту проходитиме без попередження;
- про проведення аудиту паралельного імпортера буде попереджено у строк менше, ніж 30 календарних днів з дня надсилання попереднього повідомлення-запиту.

Під час проведення аудиту встановлюватимуться у разі наявності такі невідповідності, як критичні, суттєві та несуттєві.

За результатами аудиту складатиметься звіт, який підтверджуватиме факт проведення аудиту та у якому зазначатимуться зауваження щодо системи фармаконагляду (за наявності), виявлені порушення/недоліки, невідповідності. Звіт надсилатиметься паралельному імпортеру в строк, що не перевищуватиме 30 календарних днів з дня повного завершення аудиту тощо.

ДЕЦ зможе провести повторний аудит для підтвердження усунення невідповідностей.

Окрім того, проектом пропонується затвердити форми:

- заяви про отримання дозволу на паралельний імпорт лікарських засобів;
- заяви про внесення змін до матеріалів досьє лікарського засобу, на який видано дозвіл на паралельний імпорт лікарських засобів;
- висновку щодо розгляду матеріалів досьє лікарського засобу для паралельного імпорту або змін до них.

Пропозиції та зауваження до проекту наказу МОЗ потрібно надсилати протягом місяця з дати публікації на адресу відомства в письмовому або електронному вигляді за адресою: 01601, м. Київ, вул. Грушевського, 7 (e-mail: moz.pharm@moz.gov.ua).

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Державний бюджет-2025: на сферу охорони здоров'я спрямовується додатково ще 6,3 млрд грн

Під час засідання 8 листопада Кабінет Міністрів України ухвалив проєкт Закону України «Про Державний бюджет України на 2025 рік» (реєстр. № 12000) відповідно до бюджетних висновків Верховної Ради України та подав його на розгляд парламентарів із метою ухвалення вже у другому читанні.

У проєкті, як зазначають у МОЗ, передбачається збільшення видатків на сферу охорони здоров'я за ключовими напрямками й пріоритетами – йдеться про додаткові 6,3 млрд грн, які спрямують на розширення програми «Доступні ліки» (500 млн грн) та модернізацію медичної інфраструктури.

Згідно з проєктом бюджету, загальний обсяг видатків на сферу охорони здоров'я на 2025 р. становитиме понад 217 млрд грн. Близько 175,5 млрд грн. буде спрямовано на фінансування Програми медичних гарантій (ПМГ), що на 16,8 млрд грн більше, ніж торік. Із 2025 р. до ПМГ долучаються медичні заклади МОЗ, Національної академії медичних наук, Державного управління справами, Національної академії наук України.

Нагадаємо, що бюджет програми «Доступні ліки» у 2025 р. передбачено у розмірі 6,9 млрд грн. У рамках програми будуть створені нові напрями для лікування ревматологічних, ендокринологічних та неврологічних захворювань. Це означає, що пацієнти, які потребують підтримки у лікуванні цих захворювань, зможуть отримати необхідні ліки безоплатно або з частковою доплатою.

Також до програми реімбурсації увійдуть сучасні комбіновані препарати для лікування серцево-судинних захворювань, що сприятиме більш ефективній терапії для пацієнтів із серцево-су-

динними проблемами. Окрім того, передбачено фінансування реімбурсації лікарських засобів для дітей.

Наступного року буде збільшено бюджет на централізовані закупівлі ліків та медичних виробів. На цей напрям спрямують 11,8 млрд грн, що на 1,8 млрд грн. більше, ніж у 2024 р. Це дозволить підвищити доступність і безоплатність ліків для українців за пріоритетними напрямками: лікування онкологічних та серцево-судинних захворювань, вірусних гепатитів, забезпечення медичними виробами для проведення ортопедичних, травматологічних та нейрохірургічних оперативних утручань.

Окрім того, вперше планується закупівля ліків та медичних виробів для пацієнтів, що потребують інтенсивної терапії, оскільки це передбачає необхідність застосування дороговартісних лікарських засобів та медичних виробів, таких як розхідні матеріали для гострого діалізу, естракорпоральної оксигенації, антибіотики тощо.

Також уперше буде повністю профінансовано функціонування служб крові, що дозволить повністю покрити потреби лікарень у компонентах крові, що особливо важливо в умовах воєнного стану. Для цього передбачені додаткові кошти у сумі 378 млн грн.

На систему громадського здоров'я та заходи боротьби з епідеміями передбачено майже 4,4 млрд грн.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»



**Живи
активно!**

ПРОЕКТ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ПРО ЗДОРОВИЙ СПОСІБ ЖИТТЯ



**Маєте багато запитань від пацієнтів?
Це забирає багато вашого робочого часу?
Ми відповідаємо на запитання замість вас!**

**Рекомендуйте
пацієнтам портал
«ЖИВИ АКТИВНО!»**

<http://zhyvyaktyvno.org>
www.facebook.com/zhyvyaktyvno.org

