Здоров'я України
Здоров'я нації — добробут держави
ISSN 2412-4451
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
№ 3 (448) лютий 2019 р.
Передплатний індекс 35272
www.health-ua.com

Член-корреспондент НАМН Украины
Борис Маньковский

Сахарный диабет и коморбидная патология: новый взгляд на старую проблему

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* **33**

Доктор медичних наук, професор
Сергій Зайков

Тактичні питання раціонального застосування антибіотиків в амбулаторній практиці

Читайте на сторінці **16**

Доктор медицини
Раймонд Карлс

Якщо молодий лікар хоче вчитися, я дам йому вудку та навчу рибалити

Читайте на сторінці **13**

НОВИНКА
gsk
Відчуй СИЛУ ментолу*
вже за 15 секунд[1]
Колдрекс®
МЕНТОЛ АКТИВ
Порошок Для Орального Розчину
ВИРОБНИК: СмітКлайн Бічем С.А., Іспанія / SmithKline Beecham S.A., Spain. вул. де Алкавір, км. 2.500, Алкала де Енарес 28806, Мадрид, Іспанія / Ctra. de Alcalvir, Km. 2.500, Alcala de Henares 28806, Madrid, Spain.
Реєстраційне посвідчення № UA/13674/01/01
ГАРЯЧКА
ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА
РИНІТ
ГОЛОВНИЙ БІЛЬ
БІЛЬ У ГОРЛІ
10 ПАКЕТИКІВ

*Маються на увазі органолептичні відчуття після вживання цього лікарського засобу. Препарат містить ароматизатор ментолу ідентичний натуральному.
1. з моменту вживання цього лікарського засобу. Сенсорне дослідження ГСК, RH02968/RH02988, 2017
Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов`язково ознайомитись з інструкцією на лікарський засіб Колдрекс Ментол Актив, порошок для орального розчину, Р.П. МОЗ України №UA/13674/01/01, Наказ № 400 від 16.06.2014. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ "ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.", 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В, тел. (044) 585-51-85, e-mail oax70065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар.
Інф. Матеріал № CHUKR/CHCREX/0005/18, дата виробництва: 08.2018.
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

* Загальний наклад із 15.08.2014.
33 000 примірників*

Школа ендокринолога: акцент на щитоподібну залозу

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога» 1-2 листопада 2018 року завітав до м. Одеси. Під час заходу учасники мали можливість прослухати лекції провідних вітчизняних спеціалістів із питань різноманітних розладів ендокринної системи. В огляді представлено доповіді, що висвітлювали проблеми хвороб щитоподібної залози (ЩЗ).

Старший науковий співробітник кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Юлія Валеріївна Булдигіна присвятила доповідь синдрому тиреотоксикозу за матеріалами клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (АТА) з діагностики та ведення пацієнтів із гіпертиреозом та іншими причинами тиреотоксикозу (Ross D.S. et al., 2016).

На думку експертів, надзвичайно важливим є з'ясування етіології тиреотоксикозу. Якщо діагноз був підтверджений даними клінічної картини та гормонального дослідження, з метою етіологічної діагностики залежно від ситуації можуть бути призначені такі дослідження, як визначення антитіл до рецептора тиреотропного гормона – ТТГ (АТрТТГ), сцинтиграфія ЩЗ із радіоактивним йодом, визначення швидкості кровотоку за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), у разі підозри на токсичну аденому чи багатовузловий токсичний зоб (БВТЗ) – сцинтиграфія ЩЗ із йодом-123 чи технецієм-99m. На жаль, остання діагностична процедура в Україні наразі не доступна. Визначення етіології має велике значення, адже встановлення точного діагнозу дає змогу прогнозувати перебіг захворювання.

Гіпертиреоз характеризується надмірною гормональною активністю ЩЗ і є, ймовірніше, синдромом, аніж захворюванням. Причинами гіпертиреозу можуть бути хвороба Грейвса, тиреоїдити, пухлини (автономна аденома, аденома гіпофіза, ТТГ-тропінома, пухлини трофобласта), надмірне захоплення йоду та надлишкове вживання тироксину. Експерти АТА рекомендують призначення β-адреноблокаторів (БАБ) усім пацієнтам із доведеним тиреотоксикозом за наявності симптомів, особливо хворим похилого віку й особам із частотою серцевих скорочень >90 уд./хв або супутніми хворобами серця. Інше лікування залежить від етіології процесу.

Тиреотоксикоз може супроводжувати тиреоїдит де Кервена, гострий тиреоїдит (зазвичай має настільки гострий перебіг, що гіперфункція ЩЗ не має клінічного значення), тиреоїдит Хашимото та післяпологовий тиреоїдит. Класифікація тиреоїдитів представлена в таблиці.

Гострий тиреоїдит є гнійним захворюванням, яке трапляється дуже рідко. При цьому ураженні ЩЗ визначаються лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, підвищення швидкості осідання еритроцитів до 30-40 мм/год, на УЗД – зона зниженої ехогенності в ділянці ураження. Змін концентрації ТТГ і гормонів ЩЗ, як правило, не виявляють. Лікування гострого тиреоїдиту залежно від клінічної ситуації передбачає призначення антибіотиків або хірургічне дренування. У разі розвитку деструктивного тиреотоксикозу можуть бути призначені БАБ.

При **підгострому тиреоїдиті,** якому властива вірусна етіологія, виявляють лейкоцитоз зі зсувом вправо, підвищення швидкості осідання еритроцитів до ≥30 мм/год, зниження ТТГ і зростання вільного T_4. Тонкоголкова аспіраційна біопсія дає змогу виявити гігантські багатоядерні клітини та гранульоми. Для стартової терапії пацієнтам із легкими симптомами підгострого тиреоїдиту показано призначення БАБ і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Глюкокортикоїди (ГК) рекомендовані в разі недостатньої ефективності та збереження виражених больових відчуттів і симптомів тиреотоксикозу на тлі прийому НПЗП. На думку доповідача, легкого підгострого тиреоїдиту практично не існує, тому не варто витрачати час на застосування неспецифічних НПЗП.

Післяпологовий тиреоїдит виникає приблизно в 5% жінок через 2-6 міс після пологів. Як правило, ця хвороба розвивається в носійок антитіл до тиреопероксидази (АТПО), а також у пацієнток із цукровим діабетом 1 типу. Цей тиреоїдит розпочинається як раптовий тиреотоксикоз тривалістю 2-6 тиж, після чого формується гіпотиреоз тривалістю кілька тижнів або місяців. Спонтанне розрішення післяпологового тиреоїдиту трапляється в 9 з 10 випадків. Лабораторна діагностика залежить від фази процесу: під час тиреотоксичної фази – ТТГ знижений, вільні T_4 та T_3 підвищені, АТПО підвищені, АТрТТГ не визначаються; під час фази гіпотиреозу – ТТГ підвищений, вільні T_4 та T_3 знижені, АТПО підвищені. Як основна причина післяпологового тиреоїдиту розглядається надлишкова реактивація імунної системи після природної гестаційної імуносупресії (феномен рикошету), що в схильних осіб (носійки АТПО) призводить до деструктивного аутоімунного тиреоїдиту. Якщо тиреотоксикоз уперше виявляють у жінки в післяпологовому періоді, необхідне обстеження з метою диференційної діагностики післяпологового тиреоїдиту та післяпологової маніфестації хвороби Грейвса. Після виключення останньої жінкам із тиреотоксичною фазою хвороби за наявності симптомів можуть бути призначені БАБ.

Ще одна причина тиреотоксикозу – **автономна (токсична) аденома,** що може бути одиночним вузлом або розвиватися на тлі БВТЗ. Частка вузлового/багатовузлового токсичного зоба становить 5-25% усіх випадків гіпертиреозу. БВТЗ характеризується наявністю кількох вузлів, які виявляються при УЗД і мають властивість вибірково накопичувати радіоактивний йод, і супроводжується клінічною картиною гіпертиреозу. Найпоширенішими причинами токсичної аденоми ЩЗ є йододефіцит або, навпаки, надлишок йоду (наприклад, у разі прийому йодовмісних медикаментозних препаратів (аміодарон, рентгеноконтрастні речовини) або при надмірному вживанні йоду з продуктами харчування). Існує також спадкова аутосомно-домінантна форма БВТЗ. У хворих із токсичною аденомою визначаються мутації рецептора ТТГ або гена білка Gsα, які на початкових стадіях відбуваються в окремому тиреоциті, а далі шляхом моноклонального росту утворюють одну чи кілька аденом, що функціонують автономно. Клінічна картина при токсичній аденомі / БВТЗ ідентична такій при дифузному токсичному зобі (ДТЗ). Часто захворювання супроводжується субклінічним гіпертиреозом, який із часом маніфестує в явний. Автономна функціональна активність токсичної аденоми розвивається протягом 3-8 років. При гістологічному дослідженні видаленої аденоми можна побачити вистелені епітелієм фолікули; ця пухлина практично ніколи не малігнізується. Основними характеристиками лабораторної діагностики токсичної аденоми є зниження ТТГ, підвищення вільних T_4 та T_3, негативні АТПО й АТрТТГ. Якщо як радикальний метод обрано хірургічне лікування БВТЗ або токсичної аденоми, у пацієнтів із маніфестним тиреотоксикозом перед операцією необхідно досягти еутиреоїдного стану за допомогою тиреостатичної терапії тіамазолом, можливо, у комбінації з БАБ. Передопераційне призначення препаратів йоду в таких випадках не показано. Методом вибору при БВТЗ є гранично-субтотальна резекція залози чи тотальна тиреоїдектомія. Оперативне лікування має проводити спеціалізований ендокринний хірург. Терапія тіамазолом відміняється після проведення хірургічного втручання, БАБ також слід поступово відмінити. Знижений ТТГ і підвищений вільний T_3 в пацієнтів із тривалим анамнезом БВТЗ можуть свідчити про формування токсичної аденоми на тлі йододефіциту. Тому за відсутності АТрТТГ доцільно призначити препарати калію йодиду (Йодомарин®, «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) в дозі 200 мкг/добу з подальшим контролем рівнів ТТГ і вільного T_3 через 4 тиж. Тривала постійна терапія тіамазолом як метод лікування БВТЗ і токсичної аденоми може розглядатися в деяких літніх пацієнтів з обмеженою фізичною активністю та невеликою очікуваною тривалістю життя, у разі, коли проведення терапії йодом-131 або тиреоїдектомії ускладнене чи неможливе, а також коли ці пацієнти віддають перевагу прийому тиреостатиків.

В Україні зниження ТТГ і підвищення T_3 зазвичай є наслідками йододефіциту, тому вчасне призначення калію йодиду (Йодомарин® 200) дає змогу запобігти формуванню токсичної аденоми.

Провідними характеристиками **ДТЗ (хвороби Грейвса)** є гіпертиреоїдизм і наявність АТрТТГ. Окрім того, визначаються знижений ТТГ, підвищені вільні T_4 та T_3, позитивні АТПО. Ю.В. Булдигіна зазначила, що термін «ДТЗ» є досить неточним, оскільки при цьому захворюванні зоба може не бути взагалі, а дифузність може бути замінена на наявність вузла, тож краще вживати термін «хвороба Грейвса». Цікаво, що рівень АТПО на тлі лікування тиреостатиками практично не змінюється, тоді як рівень АТрТТГ у процесі медикаментозної терапії знижується, досягаючи мінімуму через 6 міс після початку лікування. Якщо ж зниження не спостерігається, ймовірні постійні рецидиви хвороби. Згідно з рекомендаціями АТА, пацієнтам із маніфестним тиреотоксикозом унаслідок хвороби Грейвса слід призначати лікування радіоактивним йодом-131, тиреостатичними препаратами чи тиреоїдектомію. Препаратами вибору для тиреостатичної терапії є тіамазол/карбімазол; у пацієнток у I триместрі вагітності, при тиреотоксичному кризі та розвитку легких побічних ефектів переваги має пропілтіоурацил. Перед початком тиреостатичної терапії рекомендовано зробити розгорнутий клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули, а також рівнів білірубіну та трансаміназ. Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою необхідно проводити також на тлі тиреостатичної терапії при фебрильних станах і появі фарингіту. Перед відміною тиреостатичної терапії з приводу хвороби Грейвса рекомендовано визначити рівень АТрТТГ із метою оцінювання ймовірності ремісії та рецидиву тиреотоксикозу. Якщо для первинного лікування була обрана консервативна терапія тіамазолом, вона має тривати 12-18 міс, після чого відміняється за умови, що рівні ТТГ та АТрТТГ у нормі.

Таблиця. **Класифікація тиреоїдитів (Brawerman, 2000)**

Тип	Класифікація
Неаутоімунні тиреоїдити	1. Гострий тиреоїдит (бактеріальний, грибковий) 2. Підгострий тиреоїдит (псевдогранулематозний тиреоїдит де Кервена)
Аутоімунні тиреоїдити	1. Тиреоїдит Хашимото 2. Атрофічний тиреоїдит (ідіопатична мікседема) 3. Лімфоцитарний тиреоїдит у дітей та підлітків 4. Післяпологовий тиреоїдит
Тиреоїдити при інших хворобах ЩЗ	1. Радіаційний тиреоїдит 2. Травматичний тиреоїдит 3. Зоб Ріделя

Продовження на стор. 8.

L-ТИРОКСИН

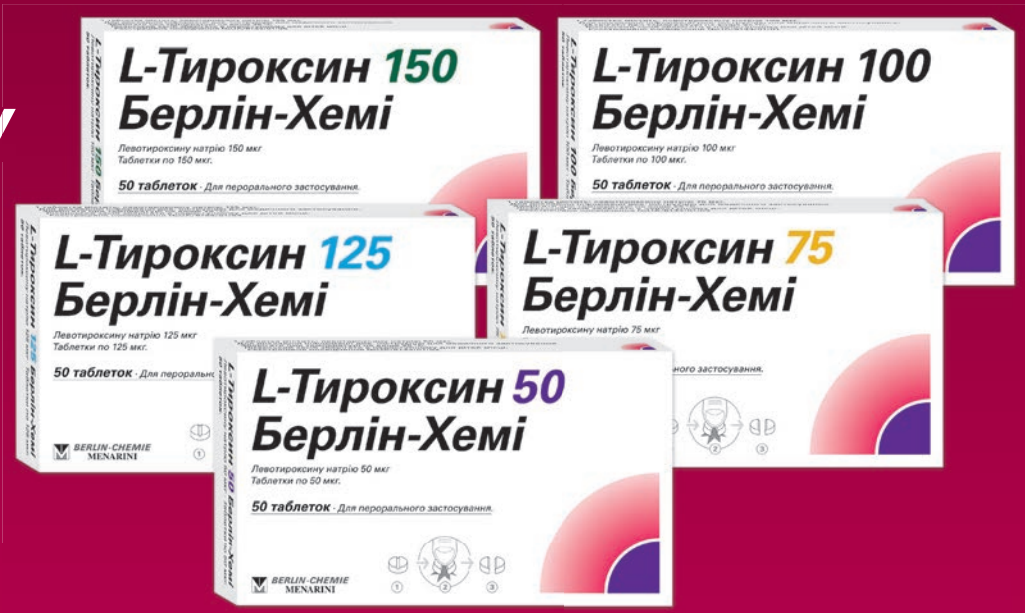
Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ лактози[1-4]

Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози[1-4]



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ H03A A01.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкардит.
Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі *«Застосування у період вагітності або годування груддю»*).

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препаратів.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 06.03.2018 № 450, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 06.03.2018 № 450

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450.

UA_L-Thyro_17-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 28.12.2018.

Інформація про **рецептурний лікарський засіб,** призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389

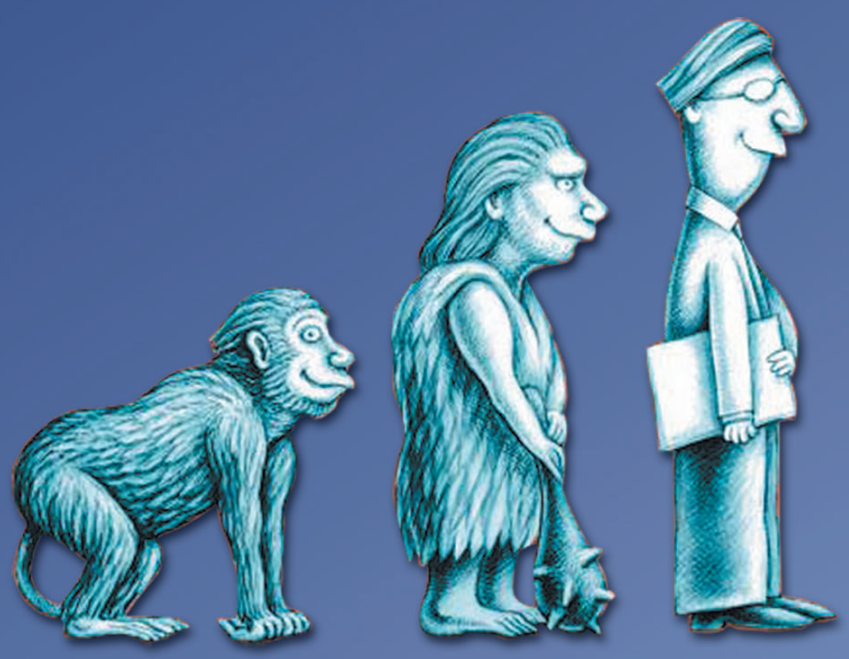
BERLIN-CHEMIE MENARINI

Інформація для спеціаліста в галузі охорони здоров'я
про рецептурній лікарський засіб

Небілет®

небіволол

β-блокатор III генерації з вазодилатуючими властивостями [1]



Скрочена інструкція для медичного застосування рецептурного лікарського засобу

Склад: *діюча речовина:* 1 таблетка містить небіволол (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг.
Показання: есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого ступеня або помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років.
Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату; печінкова недостатність або обмеження функції печінки; гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом;синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, АВ-блокада II-III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші.
Спосіб застосування та дози. Есенціальна артеріальна гіпертензія – дорослим пацієнтам приймати 1 таблетку Небілету® (5 мг небівололу) на добу. Хронічна серцева недостатність – лікування хронічної серцевої недостатності повинно починатися з повільного титрування дози з 1,25 мг на добу до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу. *Особливості застосування*. Містить лактозу. Не слід приймати хворим з непереносимістю галактози.
Побічні реакції: Часто (≥ 1/100 - </10) головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, запор, нудота, підвищена втомлюваність, набряки. Побічні реакції, що зустрічаються іноді (≥ 1/1000 </ 100) та дуже рідко (≥ 1/10000) наведені в інструкції.
Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина

За детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, що затверджена наказом МОЗ України № 2181 від 26.11.2018.

1. *Thomas Münzel, Tommaso Gori. Nebivolol – The Somewhat-Different β-Adrenergic Receptor Blocker. JACC. Vol. 54, No. 16, 2009: 1491-9.*

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Представництво в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29.
Тел.: (044) 494 33 88, факс:(044) 494 33 89

UA_Neb_04_2018_V1_Advert.
Останнє оновлення 30.11.2018.

Коли монотерапії недостатньо: вибір другого препарату в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Відповідно до рекомендацій з лікування артеріальної гіпертензії (АГ) Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з боротьби з артеріальною гіпертензією (ESC/ESH, 2018), β-блокатори застосовуються з першого кроку комбінованої медикаментозної терапії за наявності в пацієнтів з АГ певної супутньої патології, а саме ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності та миготливої аритмії. Кількість таких пацієнтів сягає 40% у загальній популяції осіб з АГ.
З 2009 р. усі Європейські рекомендації (2009, 2013, 2018) виділяють конкретні переваги вазодилатуючих β-блокаторів перед звичайними кардіоселективними. В останньому документі 2018 року зазначено: «β-блокатори не є однорідним класом. Останніми роками збільшилося використання судинорозширювальних β-блокаторів, таких як лабеталол, небіволол, целіпролол і карведилол. Дослідження небівололу показали, що він має більш сприятливий вплив на центральний артеріальний тиск (АТ), аортальну жорсткість, дисфункцію ендотелію тощо. Він не має негативного впливу на ризик розвитку нових випадків цукрового діабету та має більш сприятливий профіль переносимості, ніж класичні β-блокатори, включаючи меншу побічну дію на сексуальну функцію».

Нещодавно група американських учених представила результати дослідження в умовах реальної клінічної практики, метою якого було оцінити ефективність і переносимість 4 часто застосовуваних антигіпертензивних препаратів: небівололу, амлодипіну, метопрололу та гідрохлортіазиду (ГХТЗ) – у пацієнтів з АГ, не контрольованою на фоні монотерапії (Ayyagari R. et al., 2018).

У дослідженні взяли участь 1600 пацієнтів з АГ, які перебували під спостереженням терапевтів, сімейних лікарів або кардіологів державних чи приватних медичних установ США. Середній вік хворих становив 56 років, чоловіків було 62%. Значна частина пацієнтів мала супутні захворювання або фактори ризику, як-от гіперліпідемію (47%), ожиріння (35%), куріння (24%) або діабет (21%).

Раніше як початкове лікування АГ пацієнти приймали лише один антигіпертензивний препарат – переважно інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ; 44%), діуретик (24%), блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА; 18%) або β-блокатор (11%), проте через недостатню ефективність монотерапії (АТ >150/90 мм рт. ст.) потребували додаткового лікування. Залежно він обраного другого препарату (небіволол, амлодипін, метопролол, ГХТЗ) пацієнтів розділили на 4 рівні групи.

Після 2 міс комбінованої терапії всі препарати значно знижували систолічний (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ) порівняно з вихідними показниками. Небіволол забезпечував контроль АТ у значно більшої кількості пацієнтів (70%), ніж амлодипін, ГХТЗ та метопролол (59, 62 і 58% відповідно; $p<0,05$ для всіх порівнянь). Суттєва перевага небівололу збереглася й після поправки на супутні фактори (рис.).

Крім вибору другого препарату, на контроль АТ впливали вік, вихідний рівень АТ, спостереження кардіологом чи лікарем загальної практики, вибір першого препарату, наявність діабету або хронічної хвороби нирок. Зокрема, ймовірність досягнення цільового АТ була вищою в пацієнтів старшого віку з менш високими початковими рівнями АТ, що починали лікування з ІАПФ/БРА та спостерігалися лікарями первинної ланки.

Частота побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, у групах небівололу, амлодипіну, ГХТЗ та метопрололу становила 7,0, 18,8, 10,5 та 15,0 подій на 100 пацієнтів відповідно. Хворих, які відзначили принаймні один пов'язаний з терапією побічний ефект, було найменше в групі небівололу – 5,25% порівняно з 16,25%, 7,75% та 10,25% для амлодипіну, ГХТЗ та метопрололу відповідно.

Порівняно з групою небівололу в групі амлодипіну частота пов'язаних із лікуванням побічних ефектів була вищою на 167% ($p<0,001$), у групі метопрололу – на 85% ($p=0,012$). У групі ГХТЗ побічні ефекти реєструвалися на 61% частіше порівняно з групою небівололу, проте різниця не досягла статистичної значимості ($p=0,075$).

Загалом частота побічних ефектів була нижчою в пацієнтів з менш тривалим анамнезом АГ (<1 року) і в чоловіків порівняно з жінками. Наявність ІХС була пов'язана з підвищенням імовірності побічних ефектів майже в 3 рази ($p<0,001$).

Найчастішими побічними явищами, пов'язаними з лікуванням досліджуваними препаратами, були периферичні набряки в групі амлодипіну (12,8%), гіперкаліємія в групі ГХТЗ (2,5%) та втомлюваність у групах метопрололу й небівололу (6,3 та 3,3% відповідно). У групах амлодипіну, ГХТЗ та метопрололу також було більше пацієнтів з будь-якими побічними ефектами (18,3, 10,3 та 11,1% відповідно) порівняно з групою небівололу (6,8%).

Тяжкі побічні явища спостерігалися в 7 пацієнтів: 2 (0,5%) – у групі амлодипіну (госпіталізація внаслідок гіпотензії, функціональні обмеження через периферичні набряки), 3 (0,8%) – у групі ГХТЗ (госпіталізації з приводу гіперкаліємії та гіпотензії, еректильна дисфункція), 1 (0,3%) – у групі метопрололу (госпіталізація внаслідок гіперглікемії та брадикардії) та 1 (0,3%) – у групі небівололу (госпіталізація через нудоту).

Пацієнти, які приймали небіволол, рідше потребували зменшення дози чи переривання терапії через побічні ефекти (1,3%) порівняно з хворими, що лікувалися амлодипіном (5,0%), ГХТЗ (2,8%) або метопрололом (5,8%), а також нижчу частоту відміни терапії внаслідок небажаних явищ (1,0 vs 6,0, 1,5 та 3,8% відповідно).

Проведене дослідження показало, що в пацієнтів з АГ, не контрольованою на фоні монотерапії, призначення небівололу як другого препарату забезпечує найліпші контроль АТ і переносимість порівняно з амлодипіном, ГХТЗ та метопрололом.

Більший відсоток пацієнтів у групі небівололу, які досягли цільових рівнів АТ через 2 міс лікування, дає змогу розраховувати на більш істотне зниження кардіоваскулярного ризику порівняно з трьома іншими препаратами. Раніше в дослідженні VALUE було доведено, що раннє досягнення контролю АТ асоціюється з ліпшою ефективністю профілактики кардіоваскулярних подій.

Кращі антигіпертензивна ефективність і переносимість небівололу в проведеному дослідженні добре узгоджуються з раніше отриманими даними. Так, результати рандомізованих досліджень свідчать, що небіволол у монотерапії є так само або більш ефективним порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами та водночас переноситься ліпше, ніж інші β_1-селективні блокатори (атенолол, бісопролол), блокатори кальцієвих каналів і навіть БРА лосартан (Van Bortel L.M. et al., 2008; Amrosioni E., Borghi C., 2005). У рандомізованому дослідженні в пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами ІАПФ, БРА, діуретиками або комбінаціями цих препаратів, додаткове призначення небівололу забезпечувало високу антигіпертензивну ефективність і переносимість, подібну до такої плацебо (Neutel J.M. et al., 2010). Постмаркетингові дослідження, що проводилися в умовах реальної клінічної практики, засвідчили, що небіволол асоціюється з надійним антигіпертензивним ефектом, низькою частотою небажаних подій, поліпшенням метаболічних параметрів і якості життя пацієнтів (Hermans M.P. et al., 2009; Ladage D. et al., 2010; Schmidt A.C. et al., 2007).

Клінічні переваги небівололу в лікуванні АГ, ІХС та серцевої недостатності

Небіволол – це високоселективний блокатор β_1-адренорецепторів із NO-опосередкованими судинорозширювальними властивостями. На відміну від β-блокаторів без судинорозширювальної дії, які знижують АТ шляхом зменшення серцевого викиду, небіволол знижує опір периферичних судин і зберігає серцевий викид.

Підвищення продукції оксиду азоту (NO), яке небіволол індукує шляхом активації β_3-адренорецепторів, не лише спричиняє вазодилатацію, а й має інші корисні ефекти, як-от: відновлення ендотеліальної функції, забезпечення гомеостазу позаклітинної рідини, зменшення агрегації тромбоцитів, підвищення скоротливості серця, покращення функцій центральної нервової системи (Amiri F.S., 2015). NO також відіграє ключову роль в ерекції. Нещодавній огляд продемонстрував, що небіволол значно поліпшує еректильну функцію або принаймні не погіршує її на відміну від інших β-блокаторів (Sharp R.P., Gales B.J. 2017).

Завдяки високій селективності до β_1-адренорецепторів (кардіоселективності), яка є найвищою серед β_1-селективних препаратів, небівололу властива добра переносимість. У терапевтичних дозах небіволол практично не впливає на β_2-рецептори бронхів, печінки та підшлункової залози, що дозволяє його безпечно застосовувати в пацієнтів з бронхіальною астмою, цукровим діабетом і метаболічним синдромом.

З'являється все більше доказів того, що клінічні переваги небівололу пов'язані передусім з його унікальною здатністю діяти як агоніст β_3-адренорецепторів.

Протягом багатьох років вважалося, що гемодинаміка та серцева функція регулюються двома типами β-рецепторів на рівні міокарда (β_1 та β_2) та α-рецепторами на рівні судин за участю нейрогуморальних ефектів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Ендогенні катехоламіни (адреналін та норадреналін) діють на β_1/β_2-рецептори міокарда, регулюючи частоту та силу серцевих скорочень. За певних умов, наприклад при АГ або серцевій недостатності, рівні катехоламінів зростають, що підвищує серцеву активність. Цей компенсаторний механізм з часом стає шкідливим через цитотоксичність й апоптоз, що є наслідками активації та «гіперстимуляції» β_1-рецепторів міокарда.

Відкриття β_3-адренорецепторів у передсердях і шлуночках (Gauthier C. et al., 1996) змусило переглянути цю модель. Спочатку β_3-рецептори були знайдені в жировій тканині, сечовому та жовчному міхурах. Щодо міокарда, було встановлено, що експресія β_3-рецепторів збільшується у відповідь на підвищення рівнів катехоламінів. Активація міокардіальних β_3-рецепторів послаблює інотропізм і в такий спосіб урівноважує шкідливу надмірну активацію β_1-рецепторів. Отже, агонізм до β_3-рецепторів може мати захисний ефект на рівні міокарда, захищаючи його від гіпертрофії, фіброзу й апоптозу (Arazi H.C., Gonzalez M., 2017). Активація β_3-рецепторів периферичних і коронарних судин викликає NO-опосередковану вазодилатацію, що поліпшує розслаблення шлуночків і попереджує їх ремоделювання (Balligand J.-L., 2013; 2016).

β_3-рецептори розглядаються як важлива терапевтична мішень при багатьох патологічних станах, зокрема АГ, ІХС, серцева недостатність, гіперактивний сечовий міхур, синдром подразненого кишечнику, ожиріння тощо. Для клінічного застосування наразі доступні лише два β_3-агоністи – небівололол і препарат для лікування гіперактивного сечового міхура мірабегрон.

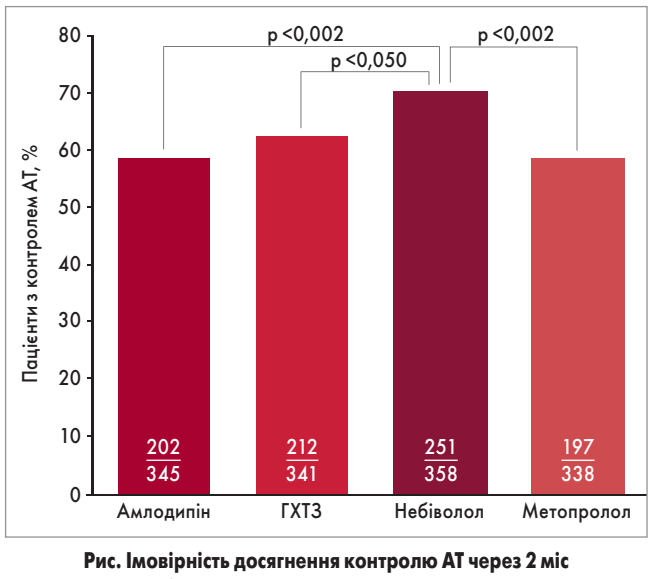


Рис. Імовірність досягнення контролю АТ через 2 міс після додавання другого препарату

Як продемонстрували результати дослідження, у пацієнтів з АГ, що не контролюється монотерапією, призначення небівололу як другого препарату дає змогу швидко та безпечно досягти цільових рівнів АТ. Іншим раціональним варіантом може бути відміна препарату, що не забезпечив достатнього зниження АТ у монотерапії, з подальшим призначенням фіксованої комбінації небівололу та ГХТЗ. Ця комбінація ефективно знижує АТ, добре переноситься, чинить нейтральний вплив на метаболізм глюкози та ліпідів, а завдяки спрощеному режиму прийому поліпшує прихильність пацієнтів до лікування.

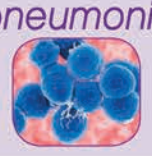
За матеріалами статті: Ayyagari R., Xie J., Cheng D. et al. A retrospective study evaluating the tolerability and effectiveness of adjunctive antihypertensive drugs in patients with inadequate response to initial treatment. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018 Jun; 20 (6): 1058-1066.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Аугментин

Оригінальний амоксицилін/клавуланат

- **Аугментин** ефективний щодо широкого спектру збудників інфекцій дихальних шляхів, у т.ч. основних респіраторних патогенів[1]:

S.pneumoniae	*H.influenzae*	*M.catarrhalis*	*S.aureus*	*Анаероби*
				

- При бактеріальних інфекціях дихальних шляхів **Аугментин** має високу клінічну ефективність:

Негоспітальна пневмонія[2]	Інфекційне загострення хронічного бронхіту[3]	Гострий бактеріальний середній отит[4]	Гострий бактеріальний риносинусит[5]
93,1 %	**98,6 %**	**90,5 %**	**90–92 %**

- **Аугментин** рекомендований як один з препаратів вибору при бактеріальних інфекціях дихальних шляхів[5-10]

Інформація щодо профілю переносимості: протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до бета-лактамних антибіотиків; може викликати шлунково-кишкові порушення; тривале використання може призвести до надмірного росту резистентних мікроорганізмів.

Форми випуску: порошок для приготування суспензії 228,5 мг/5 мл; порошок для приготування суспензії 642,9 мг/5 мл; таблетки 625 мг, таблетки 1000 мг; порошок для приготування суспензії 400/57 мг/ 5 мл; порошок для приготування розчину для ін'єкцій 500/100 мг, 1000/200 мг. **Активні речовини:** амоксициліну тригідрат, калію клавуланат. **Показання:** лікування бактеріальних інфекцій, які викликані чутливими до Аугментину мікроорганізмами. **Спосіб застосування та дози:** дорослі та діти старше 12 років — таблетки 1000 мг 2 рази на добу. **Застосування в дитячому віці:** у формі суспензії 228,5 мг дітям від 2 міс. до 12 років — 45 мг/кг/добу в 2 прийоми, у формі суспензії 642,9 мг дітям від 3 міс. до 12 років — 90 мг/кг/добу в 2 прийоми. **Протипоказання:** підвищена чутливість до бета-лактамів, наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Вагітність та лактація:** можна застосовувати, якщо, на думку лікаря, користь від застосування переважає ризик. **Можливі побічні реакції:** діарея, нудота, блювання, кандидоз шкіри та слизових оболонок, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, поліморфна еритема, оборотна лейкопенія та тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт, запаморочення, головний біль, оборотна гіперактивність і конвульсії, антибіотикасоційований коліт, чорний «волосатий» язик, помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ, гепатити та холестатична жовтяниця, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** можлива взаємодія з пробенецидом, алопуринолом, естрогенами. **Передозування:** лікування симптоматичне. **Особливості застосування:** не слід призначати при підозрі на інфекційний мононуклеоз. При супутньому прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. Слід з обережністю призначати пацієнтам із дисфункцією печінки. Необхідна корекція дози в пацієнтів із порушенням функції нирок. Застосовувати з обережністю в пацієнтів із фенілкетонурією. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування. Р.П. № UA/0987/05/01, UA/0987/04/01, UA/0987/01/01, UA/0987/01/02, UA/0987/02/02, UA/0987/02/01, UA/0987/05/02 від 19.12.2014.
Повідомити про небажане явище Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або по e-mail oax70065@gsk.com. Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або +380 (050) 381-43-49 або по e-mail ua.complaints@gsk.com. За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 02152, м.Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел .: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92
Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK.© 2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування препарату Аугментин. **2.** Paris R. et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days // J. Chemother. 2008 Feb; 20(1): 77-86. **3.** Beghi G. et al. Efficacy and treatability of azithromycin versus amoxicillin clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis // Journal of chemotherapy. 1995; 7: 146-152. **4.** Hoberman A. et al. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children // Pediatr. Infect. Dis. J. 2005 Jun; 24(6): 525-32. **5.** Sinus and allergy health partnership (SAHP). Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // Otolaryngology-Head and neck surgery. 2004; 130(1): 1-45. **6.** Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007. **7.** Наказ МОЗ України № 181 від 24.03.2009. **8.** Наказ МОЗ України №18 від 13.01.2005. **9.** Наказ МОЗ України №181 від 21.04.2005. **10.** Наказ МОЗ України №85 від 11.02.2016.

UA/CAM/0040/17a(1)/18.05.08

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Школа ендокринолога: акцент на щитоподібну залозу

Ю.В. Булдигіна, О.В. Зінич **3, 8**

За підсумками науково-освітнього проекту, 1-2 листопада 2018 року, м. Одеса

Ендокринологія • Дайджест **32**

Сахарный диабет и коморбидная патология: новый взгляд на старую проблему

Б.Н. Маньковский **33**

«Школа эндокринолога»: образовательный формат новой генерации

Л.К. Соколова **34-35**

Профилактика развития сахарного диабета: взгляд эндокринолога

Б.Н. Маньковский, Л.К. Соколова **37-38**

Рекомендации ADA/EASD по лечению гипергликемии у больных сахарным диабетом 2 типа (2018): что нового?

Л.К. Соколова **39-41**

Дисгликемия, дислипидемия и ожирение – три звена одной патологической цепи

Е.В. Мисюра **43**

По материалам научно-практической конференции, 22-23 ноября 2018 года, г. Харьков

Взаємозв'язок патології щитоподібної залози та цукрового діабету

В.І. Паньків **44-46**

Комплексна терапія цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому: роль і місце Краталу **49**

Комплексна оцінка стану пацієнта з урахуванням коморбідної патології: стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті (ADA, 2018) **50-51**

Прегабалин – международный стандарт терапии диабетической периферической нейропатии **53**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне **47**

АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Роль лактата в клинической практике

А.А. Мельник **56-57**

ФОРМУЛА УСПІХУ ● ProfiMed

Раймонд Карлс: «Якщо молодий лікар хоче вчитися, я дам йому вудку та навчу рибалити» **12-13**

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

САНГІВА®

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ**

3-STOP ефекти при запальних захворюваннях ротоглотки*

НОВИНКА!

STOP Біль

Знеболення з першої хвилини до 6 годин[1].

STOP Запалення

Інгібування ЦОГ, зниження рівню прозапальних цитокінів до 8 годин[2].

STOP Інфекція

Швидка адгезія на слизовій оболонці та тривале вивільнення гексетидину.
Вже з другої хвилини до 65 годин - бактерицидна, протигрибкова та віруцидна дія[3,4].

Сангіва®

Склад: 1 мл розчину містить: діючі речовини: гексетидину 1,0 мг; холіну саліцилату 5,0 мг; хлорбутанолу гемігідрату, у перерахуванні на хлорбутанол 2,5 мг; *допоміжні речовини:* сахарин натрію, етанол 96 %, полісорбат 20, левоментол, анісова олія, лимонна олія, лаймова олія, евкаліптова олія, метилсаліцилат, лимонна кислота моногідрат, вода очищена. **Лікарська форма.** Спрей та розчин для ротової порожнини. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях горла. Антисептики. Код АТХ R02A A20. **Показання.** Спрей: місцеве лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота та ротоглотки. Розчин: місцеве лікування інфекцій ротової порожнини. Післяопераційний догляд у стоматології. **Протипоказання:** гіперчутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. ***Побічні реакції.*** З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, ларингоспазм, бронхоспазм. **Діти.** Не застосовувати дітям до 6 років. **Спосіб застосування та дози.** Спрей. Дорослим та дітям віком від 15 років: 1 розпилення 4–6 разів на добу. Дітям від 6 до 15 років: 1 розпилення 2–3 рази на добу. Розчин. Дорослим та дітям віком від 15 років: від 2-х до 4-х полоскань на добу. Курс лікування – не довше 5 днів. **Упаковка.** Спрей - 50 мл у флаконі насадкою-розпилювачем у пачці. *Розчин* - 100 мл у флаконі з мірним стаканчиком у пачці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **РП МОЗ України** Сангіва® розчин - № UA/16981/01/01; Сангіва® спрей - № UA/16981/02/01

*Даний вираз є рекламним слоганом і не свідчить про гарантований ефект від застосування даного лікарського засобу. Stop (англ.) – стоп (укр.)

**За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні,2016, 2017, 2018, www.choice-of-the-year.com.ua

[1] Яремчук С.Є., ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломийченко НАМН України», «Місце препарату Гівалекс в практиці отоларинголога», Журнал вушних, носових і горлових хвороб, №2, 2012.

[2] Мазур І. П., «Гівалекс в профілактиці та лікуванні стоматологічних захворювань», Сучасна стоматологія, №1, 2012.

[3] D. B. Wile, J. R. M. Dinsdale & D. H. M. Joynson, Hexetidine: a report on its antibacterial and antifungal properties on the oral flora in healthy subjects, Current Medical Research and Opinion, Published online: 11 Aug 2008.

[4] Медведева М.Б. «Лікування гострих форм кандидозу слизової оболонки порожнин рота у осіб молодого віку», «Актуальні проблеми сучасної медицини», том 11, випуск 4.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

Школа ендокринолога: акцент на щитоподібну залозу

Продовження. Початок на стор. 3.

Якщо для радикального лікування обрана тиреоїдектомія, перед скеруванням на оперативне втручання необхідно досягти еутиреоїдного стану на тлі прийому тиреостатиків із БАБ або без них. Безпосередньо перед операцією (за 2 тиж) можуть призначатися препарати йодиду калію. Оскільки необхідні високі дози йоду, використовується розчин Люголя за схемою Пламмера від 5 до 15 крапель 3 р/добу. Максимальна доза розчину – 45 крапель – містить 81 мг йодиду. Така йодна підготовка значно полегшує роботу хірургів, однак має певні недоліки: через 2-3 тиж ЩЗ «вислизає» з-під інгібувального впливу йодидів, а тривале застосування розчину Люголя може призводити до посилення тиреотоксикозу. Останнє більш виражено у хворих із БВТЗ, тому терапія йодидами таким пацієнтам протипоказана.

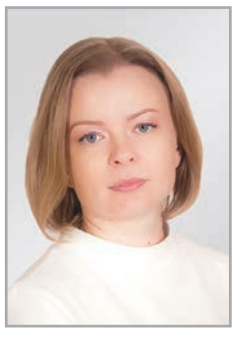
Діагностичними ознаками **ТТГ-продукувальних аденом гіпофіза** є підвищений рівень гормонів ЩЗ і відсутність пригнічення ТТГ (як правило, концентрація останнього нормальна чи підвищена), що зазвичай поєднується з аденомою гіпофіза, виявленою при проведенні комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії. При цьому в пацієнта відсутній анамнез синдрому резистентності до тиреоїдних гормонів (ТГ). Методом вибору в лікуванні ТТГ-продукувальних аденом гіпофіза є хірургічна аденомектомія, що має виконуватися досвідченим спеціалістом.

Тиреотоксичний криз є специфічним небезпечним станом, діагностика якого ґрунтується на клінічних даних. Криз слід очікувати в пацієнтів із тяжким тиреотоксикозом і декомпенсацією його системних ускладнень. У разі тиреотоксичного кризу пацієнту показане інтенсивне багатокомпонентне лікування, що включає призначення БАБ, тиреостатиків, іон-органічних йодидів, ГК, охолодження (парацетамол, холодні обгортання), відновлення об'єму циркулюючої крові, нутритивну підтримку. Терапія має проводитися в умовах реанімаційного відділення.

Що стосується **субклінічного гіпертиреозу,** у практичних лікарів часто виникає питання стосовно доцільності його лікування. Згідно з рекомендаціями ATA, активне лікування показано при стійкому субклінічному тиреотоксикозі та рівні ТТГ <0,1 мОд/л у таких ситуаціях: особам віком >65 років, за наявності факторів серцево-судинного ризику, при супутніх хворобах серця й остеопорозі, жінкам у постменопаузі, які не отримують замісну гормональну терапію чи бісфосфонати, за наявності симптомів тиреотоксикозу.

У разі стійкого зниження рівня ТТГ <0,1 мОд/л активне лікування субклінічного тиреотоксикозу може бути рекомендовано й особам віком <65 років, навіть за відсутності вищезгаданих факторів ризику. При стійкому зниженні ТТГ (але >0,1 мОд/л) активне лікування слід проводити в осіб віком >65 років та/або за наявності серцево-судинної патології, остеопорозу чи симптомів тиреотоксикозу.

Окремо виділяють таку патогенетичну форму, як **тиреотоксикоз при пухлинах трофобласта.** Плацента синтезує хоріонічний гормон людини (ХГЛ), який чинить слабку стимулювальну дію на ЩЗ на ранньому терміні вагітності, досягаючи максимуму до 9-10-го тижня, внаслідок чого зростає вільний T_4 та знижується ТТГ. α-ланцюг ХГЛ ідентичний гіпофізарним гормонам (лютеїнізувальний і фолікулостимулювальний гормони, ТТГ), тому діє на ЩЗ як слабкий аналог ТТГ. При міхурцевому занеску та хоріокарциномі рівень ХГЛ значно зростає, що в деяких випадках може зумовити тиреотоксикоз. Лікування тиреотоксикозу у вагітних передбачає хірургічне втручання (у II триместрі – 24-26-й тиждень) або медикаментозну протитиреоїдну терапію з використанням найменших ефективних доз (у I триместрі – пропілтіоурацил, у II-III триместрі – карбімазол або тіамазол). Еквіваленти середньої дози для вагітних такі: тіамазол – 10-20 мг/добу, карбімазол – 10-40 мг/добу, пропілтіоурацил – 200-400 мг/добу.



Виступ **головного наукового співробітника відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Олесі Вадимівни Зінич** стосувався аміодарон-індукованих патологічних станів ЩЗ. Ключова роль у регуляції різноманітних фізіологічних функцій, включаючи ріст і диференціювання тканин, належить ТГ. Варто зазначити, що серцево-судинна система є однією з найбільш чутливих до зміни рівня останніх, тому існує вираз «коли ЩЗ говорить, серце слухає».

Встановлено, що ТГ реалізують свої ефекти завдяки двом ключовим механізмам: геномному (взаємодія зі специфічними рецепторами) та негеномному (активація сигнальних шляхів). Окрім того, вони чинять опосередкований вплив на регуляцію роботи симпатоадреналової системи. Серед ефектів ТГ у серцево-судинній системі визначають: збільшення амплітуди та частоти серцевих скорочень, підвищення збудливості та швидкості його проведення в серцевому м'язі. Такі тісні взаємозв'язки між роботою ЩЗ і серцем зумовлюють те, що в клінічній практиці ендокринолог часто потребує консультації кардіолога, і навпаки, особливо за наявності в пацієнта фібриляції передсердь (ФП).

ФП є найпоширенішою стійкою серцевою аритмією, частота якої становить 1-2% у загальній популяції. За прогнозами експертів, її поширеність продовжуватиме зростати, передусім у зв'язку зі старінням населення світу. Дисфункція ЩЗ може бути єдиною причиною виникнення ФП. Основним препаратом для контролю останньої є аміодарон, який найефективніше сповільнює та вирівнює ритм серця, проте може спричинити тяжкі екстракардіальні ефекти, зокрема несприятливий вплив на функцію ЩЗ, через що хворі з ФП обов'язково потребують моніторингу рівня ТТГ.

На клітинному рівні аміодарон діє як антагоніст ТГ через структурну подібність. Слід пам'ятати, що вміст йоду становить близько 37% його молекулярної маси, тобто в 1 таблетці (200 мг) – 75 мг йоду, 7,5 мг з яких є неорганічним йодом. Деякі пацієнти щоденно приймають більш як 1 таблетку, тобто добова потреба в йоді, що для дорослих осіб становить 150-200 мкг, істотно перевищується. Встановлено, що «йодне перевантаження» іноді зумовлює розвиток аутоімунних змін у ЩЗ, які підтверджуються підвищенням протитиреоїдних антитіл у сироватці крові.

Аміодарон метаболізується шляхом деалкілування в печінці з утворенням його активного метаболіту – дезетиламіодарону, що діє як конкурентний інгібітор приєднання трийодтироніну до α1-T_3-рецептора та як неконкурентний інгібітор β1-T_3-рецептора й чинить виразний цитотоксичний вплив на ЩЗ.

У більшості хворих, які приймають аміодарон, зберігається еутиреоз, і лише в 30% пацієнтів може розвинутися гіпертироксинемія, що зумовлено пригніченням активності 5-дейодинази 1 типу – ферменту, який дейодує та конвертує T_4 в T_3 у периферичних тканинах, переважно в печінці. Підвищення рівня гормонів не супроводжується клінічними проявами тиреотоксикозу й не потребує медикаментозної корекції. Частота виникнення клінічно значущих відхилень рівня ТГ залежить як від дози, так і від тривалості прийому препарату.

Період напіввиведення аміодарону є досить тривалим і становить у середньому 52 дні, іноді – близько 100 днів, а метаболіт дезетиламіодарон виводиться ще довше. Цей феномен пояснює накопичення аміодарону в організмі з поступовим формуванням дисфункції ЩЗ. Наприклад, аміодарон-індукований тиреотоксикоз (АмІТ) може виникнути через кілька місяців або навіть років від початку призначеної антиаритмічної терапії.

Відповідно до сучасних уявлень, в основі патогенезу АмІТ лежать два ключові механізми, що спричинило виокремлення двох його типів:

- 1 тип, який характеризується підвищенням синтезу ТГ;
- 2 тип, зумовлений розвитком деструктивних процесів у ЩЗ під впливом самого аміодарону та його метаболіту.

Для визначення типу АмІТ слід виконати низку лабораторно-діагностичних процедур. Для 1 типу характерна наявність фонової патології – багатовузловий або дифузний зоб, тоді як 2 тип може розвиватися за відсутності останньої чи на тлі незначно збільшеної ЩЗ. Відмінності виявляються також під час проведення кольорової доплерівської сонографії: при 1 типі може виявлятися гіперваскуляризація тканини ЩЗ, що для 2 типу не характерно. Виникнення стійкого гіпотиреозу після лікування більш імовірне для 2 типу.

Якщо під час лабораторного обстеження виявляють рівень ТТГ <0,1 мОд/л, то встановлюють рівні вільних T_3 та T_4 й далі визначаються між типами АмІТ. За умови ТТГ 0,1-0,4 мОд/л слід провести аналіз на вільні T_3 та T_4 й у разі нормальних їх значень виконати повторні тести через 6 тиж.

Загалом для АмІТ характерна нестандартна клінічна картина, що включає серед іншого рефрактерну до терапії аміодароном тахіаритмію та згладжені чи відсутні класичні клінічні симптоми тиреотоксикозу. Офтальмопатія при АмІТ трапляється рідко, зазвичай у разі супутньої хвороби Грейвса.

Визначаючи тактику лікування АмІТ, передусім необхідно вирішити, чи продовжувати прийом аміодарону. При 2 типі терапію зазвичай можна продовжити, а при 1 типі – бажано відмінити. Не слід забувати, що у 20% пацієнтів з АмІТ відбувається спонтанна ремісія. Проте чи варто чекати? Напіввиведення аміодарону та його метаболітів досить тривале, тому тактика негайного реагування має більше прибічників. Згідно з рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації, пацієнти з АмІТ належать до групи ризику виникнення невідкладних станів, особливо особи похилого віку та/або з наявністю дисфункції лівого шлуночка серця.

Однак рішення про відміну прийому препарату слід приймати індивідуально, адже:

- нерідко аміодарон є єдиним лікарським засобом, здатним контролювати серцеву аритмію;
- вплив аміодарону може зберігатися протягом багатьох місяців;
- існують дані про підвищення смертності внаслідок виникнення фібриляції шлуночків після відміни препарату;
- при діагностуванні АмІТ 2 типу пацієнти продовжують реагувати на лікування, навіть якщо терапія аміодароном триває, проте відзначаються триваліший час відновлення й вищий ризик рецидивів.

У разі АмІТ 1 типу для пригнічення синтезу ТГ застосовують великі дози протитиреоїдних препаратів (карбімазол, тіамазол, перхлорат натрію).

За умови АмІТ 2 типу призначають ГК (преднізолон 30-60 мг/добу). Доречно зауважити, що швидка відповідь на терапію ГК є додатковим діагностичним критерієм АмІТ 2 типу.

При змішаному типі АмІТ рекомендовано проведення комбінованої терапії – тиреостатики з подальшим призначенням ГК.

Оперативному втручанню (контрольованій тиреоїдектомії) підлягають хворі, резистентні до медикаментозної терапії, чи такі, в яких спостерігаються побічні ефекти від неї, а також пацієнти, котрі тривало приймають аміодарон (відповідно, мають високий ризик рецидиву тиреотоксикозу). Якщо ж тиреоїдектомія є плановою, то перед втручанням слід досягти еутиреоїдного стану.

У регіонах із помірним йодним дефіцитом пацієнтам із дифузним або вузловим зобом, які мають нормальний або підвищений рівень поглинання радіоізотопу, за відсутності ефекту від консервативної терапії чи відмови від хірургічного втручання показано лікування радіоактивним йодом.

Діагностика аміодарон-індукованого гіпотиреозу (АмІГ) ґрунтується на виявленні рівня ТТГ >10 мОд/л та T_4 нижче встановлених референтних значень. У клінічній картині спостерігаються класичні ознаки гіпотиреозу. Питання про відміну аміодарону необхідно вирішувати сумісно з кардіологами, але в більшості випадків АмІГ терапію можна продовжити, оскільки цей стан не супроводжується втратою антиаритмічної ефективності препарату. Лікування з використанням левотироксину натрію (L-T4) рекомендовано в усіх випадках маніфестного АмІГ. Утім, слід пам'ятати, що деякі пацієнти, особливо похилого віку, можуть зазнавати труднощів із переносимістю препаратів левотироксину, які містять як допоміжну речовину лактозу. За різними оцінками, у 7-20% осіб у загальній популяції виявляють непереносимість лактози, що зумовлено зниженням активності ферменту, який розщеплює її в тонкому кишечнику, – лактази (галактозидази). Темпи зниження активності останнього з віком генетично зумовлені й залежать від етнічної приналежності людини.

Диспепсичні розлади, що супроводжують гіполактазію, можуть сприяти порушенню резорбції L-тироксину, негативно позначаючись на контролі гіпотиреозу. Тому в тих пацієнтів, яким для досягнення еутиреозу потрібні дуже високі дози L-тироксину, слід запідозрити порушення його всмоктування, у тому числі внаслідок лактазної недостатності. Нівелювати ризик непереносимості левотироксину можливо при використанні його безлактозної форми – L-Тироксин 50 Берлін-Хемі (Німеччина). Перевагою є також триваліше збереження активності діючої речовини, оскільки її стабільність знижується в присутності лактози.

У деяких випадках субклінічного АмІГ (ТТГ – 4-10 мОд/л, T_4 – у межах норми) лікування можна не призначати, переважно в осіб похилого та старечого віку, за умови частого оцінювання функціонального статусу ЩЗ для моніторингу можливого явного гіпотиреозу, що прогресує.

Отже, належний підхід до оцінювання стану ЩЗ перед початком лікування аміодароном, а також подальший моніторинг її функції дають змогу виявити пацієнтів підвищеного ризику та вчасно провести коригувальну терапію, нівелюючи негативні наслідки застосування препарату.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Актуальні питання терапії пацієнтів з акромегалією на сучасному етапі **14**

Резолюція Ради експертів, 21 грудня 2018 року, м. Київ

Депрессия у детей, страдающих ожирением: в поисках выхода из сложной ситуации

Е.А. Михайлова **31**

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Гостре запаморочення у практиці сімейного лікаря **10**

Вопросы боли и депрессии с позиции психосоматики

В.И. Коростий **25**

По материалам научного конгресса, 1-2 ноября 2018 года, г. Киев

Постінфекційний астеновегетативний синдром: шляхи профілактики та лікування в практиці сімейного лікаря

Л.С. Бабінець **26-27**

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Коли монотерапії недостатньо: вибір другого препарату в пацієнтів з артеріальною гіпертензією **5**

Роль і місце фіксованої комбінації атенолол/ніфедипін/хлорталідон (Тонорма®) у сучасній терапії артеріальної гіпертензії **59-60**

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Антибіотикотерпія у практиці сімейного лікаря

Я. Міскін **15**

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю,

4-5 грудня 2018 року, м. Київ

Тактичні питання раціонального застосування антибіотиків в амбулаторній практиці

С.В. Зайков **16-19, 21**

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Застосування про- та пребіотика (синбіотика) Опефера для оптимізації стандартно-протокольної терапії хронічного панкреатиту з дисбіозом товстої кишки

Л.С. Бабінець **54-55**

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Пневмонія: як персоналізувати лікування? **22-23**

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

Римские триумфы героического материнства

В.И. Медведь **58**

Гостре запаморочення у практиці сімейного лікаря

Рекомендації Німецького товариства загальної практики та сімейної медицини (DEGAM, 2018)

Визначення, епідеміологія

Запаморочення (вертиго) – це синдром, який характеризується відчуттям руху свого тіла чи навколишніх об'єктів за реальної відсутності такого руху. Запаморочення часто супроводжується нудотою, блюванням, пітливістю, порушенням рівноваги та відчуттям непритомності, що наближається.

У загальній медичній практиці приблизно в 60% випадків не вдається встановити причинно-наслідковий зв'язок між запамороченням і певним захворюванням. Головний чином це психогенне запаморочення та запаморочення внаслідок порушення адаптації (зокрема в пацієнтів похилого віку). Серед 40% випадків зі встановленою етіологією одна половина припадає на доброякісне пароксизмальне позиційне запаморочення (ДППЗ), друга – на цервікогенне й вестибулярне запаморочення (крім ДППЗ), ортостатичну гіпотензію, аритмії, полінейропатії, побічні ефекти ліків, порушення мозкового кровообігу, мігрень, хворобу Меньєра й обструктивні хвороби серця.

Діагностика

Під час кожної консультації з приводу запаморочення необхідно зібрати повний деталізований анамнез хвороби, при цьому особливу увагу слід приділяти змінам симптомів. Класифікація запаморочення, заснована на даних анамнезу (табл.), дає змогу швидко встановити діагноз і виключити рідкісні патологічні стани, які потребують спеціалізованих методів діагностики та/або консультації оториноларинголога, невролога чи кардіолога.

Слід пам'ятати, що запаморочення може бути єдиним симптомом гострої церебральної ішемії. Запамороченням також можуть проявлятися злоякісні серцеві аритмії, стеноз аорти й обструктивна кардіоміопатія.

Пацієнтів з уперше діагностованою хворобою Меньєра, гострим ротаційним запамороченням, вушним герпесом, незрозумілими змінами барабанної перетинки, поєднаними порушеннями слуху та рівноваги чи рефрактерним запамороченням слід направити до спеціаліста.

Небезпечним може бути запаморочення, пов'язане з неврологічними розладами, погіршенням зору, непритомністю, шлуночковими аритміями та брадіаритміями, структурними серцевими захворюваннями (стеноз аортального клапана, великий інфаркт міокарда в анамнезі, обструктивна кардіоміопатія). Залежно від тяжкості стану пацієнта ці «червоні прапорці» можуть бути показанням до невідкладної госпіталізації.

Лікування

При тривалому, постійному запамороченні пацієнт має бути поінформований про механізми ауторегуляції (компенсацію, звикання й адаптацію) та можливі шляхи поліпшення здоров'я. Гостре запаморочення часто минає самостійно, тому в разі виключення небезпечних захворювань як потенційної причини запаморочення можна застосовувати тактику уважного спостереження.

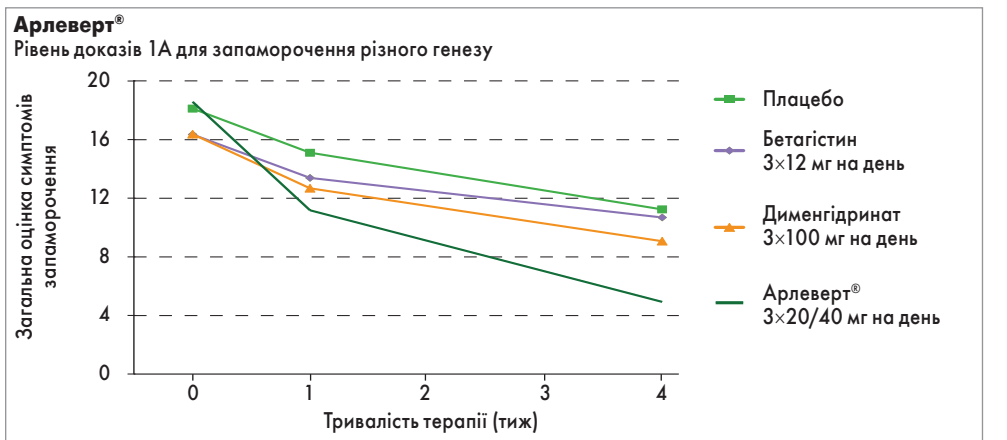


Рис. 1. Метааналіз п'яти досліджень за участю 715 пацієнтів із запамороченням

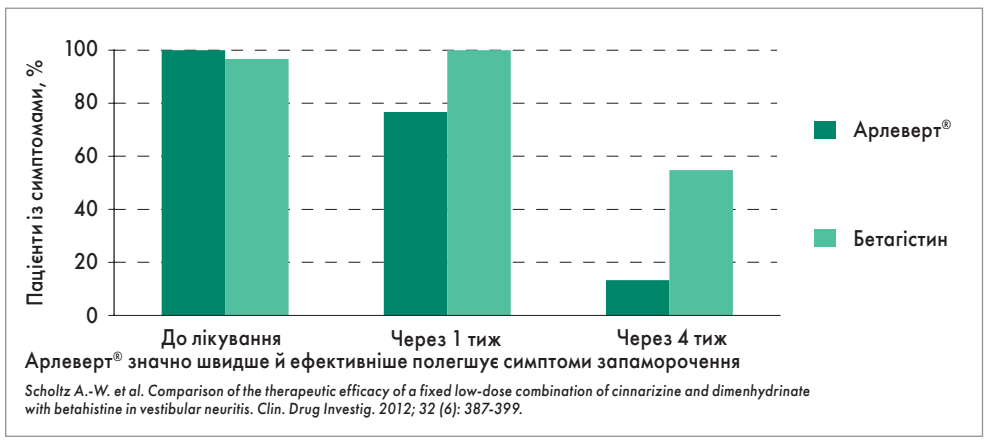


Рис. 2. Ефективність Арлеверту та бетагістину в пацієнтів із запамороченням унаслідок вестибулярного невриту

Таблиця. **Діагностика запаморочення на підставі даних анамнезу (напівжирним шрифтом виділені стани, які часто трапляються в загальній практиці)**

Тривалість нападу чи захворювання	Провокувальні фактори	Додаткові симптоми	Імовірний діагноз
Відчуття обертання голови («як на каруселі»)			
Секунди/хвилини	• Відсутні • Рух голови / перехід у вертикальне положення • Кашель, чхання, підйом важких предметів	• Нудота • Порушення слуху, шум у вухах	• Вестибулярний пароксизм • **ДППЗ** • Перилімфатична нориця
Хвилини/години		• Порушення слуху, шум і відчуття тиску у вухах • Головний біль, чутливість до світла та шуму, мігрень • Диплопія, офтальмоплегія	• **Хвороба Меньєра** • **Вестибулярна мігрень** • Запаморочення центрального генезу
Упродовж дня	• Швидкий рух	• Нудота, блювання, осцилопсія • Порушення слуху, оталгія	• **Гостра однобічна вестибулопатія** • Лабіринтит, вушний герпес
Порушення рівноваги та нестійкість ходи («запаморочення при ясному розумі»)			
Під час руху	• Погіршення в темряві	• Оніміння, печіння в ногах • Осцилопсія під час ходьби	• Полінейропатія • Двобічна вестибулопатія
Хитавиця («як на човні»)			
Під час руху	• Погіршення в темряві	• Осцилопсія під час ходьби	• Двобічна вестибулопатія
Секунди/хвилини	• Рухи шийного відділу хребта	• Біль, дискомфорт у шиї	• **Цервікогенне запаморочення**
Хвилини/години	• Головний біль, мігрень • Тривале голодування при діабеті	• Неврологічні, вегетативні симптоми • Чутливість до світла, вегетативні симптоми • Пітливість, неспокій	• ТІА (мозочок або стовбур) • Вестибулярна мігрень • Гіпоглікемія
Упродовж дня	• Рухи голови, біг	• Нові окуляри для корекції зору	• Порушення адаптації до окулярів
Постійно		• Неврологічні, вегетативні симптоми	• Ішемічний або геморагічний інсульт (мозочок або стовбур)
Переднепритомний стан			
Секунди/хвилини	• Перехід із лежачого положення у вертикальне • Обертання голови • Фізичне навантаження на верхні кінцівки • Фізичні навантаження	• Симптомні аритмії • Відчуття непритомності, що наближається • Відчуття непритомності, що наближається • Відчуття непритомності, що наближається • Задишка	• **Тахі- та брадіаритмії*** • **Ортостатична гіпотензія*** • Синдром каротидного синусу* • Синдром підключичного обкрадання* • **Обструктивні захворювання серця, включно зі стенозом аорти***
Години/дні (до тижня)	• Лікарські препарати • Алкоголь, розчинники	• Інші побічні ефекти препарату • Відповідні симптоми інтоксикації	• **Небажана реакція на лікарський засіб** • Інтоксикація
Місяці/роки	• Перебування в тісних або просторих приміщеннях, у натовпі • Стресові ситуації • Старість	• Тривога, панічний напад • Ситуаційне підкріплення, поведінка уникнення • Вікові дегенеративні зміни (наприклад, погіршення зору, слуху)	• **Функціональне запаморочення** • **Фобічне запаморочення** • **Багатофакторне запаморочення в осіб літнього віку**

Примітки: під час діагностики запаморочення, особливо хитавиці, на додаток до наведених станів слід ураховувати анамнез інших захворювань, передусім серцево-судинних і неврологічних. ТІА – транзиторна ішемічна атака.
**Симптоми цього захворювання можуть сприйматися пацієнтом як запаморочення.*

Препаратами з доведеною ефективністю при запамороченні є дименгідринат у монотерапії, фіксована комбінація дименгідринату та цинаризину (Арлеверт®) і бетагістин. Метааналіз п'яти рандомізованих контрольованих досліджень за участю 715 пацієнтів із запамороченням продемонстрував значну перевагу Арлеверту порівняно з дименгідринатом, бетагістином і плацебо (рис. 1). У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні в пацієнтів із запамороченням унаслідок вестибулярного невриту Арлеверт® значно швидше й ефективніше усував симптоми, ніж бетагістин (рис. 2), за однаково доброї переносимості.

Варто зазначити, що Арлеверт® може застосовуватися при запамороченні різного генезу. Натомість бетагістин схвалений тільки для лікування хвороби Меньєра (застосування при інших станах, що супроводжується запамороченням, вважаться призначенням поза показаннями – off-label).

Гомеопатичні препарати при запамороченні не досліджувались у плацебо-контрольованих дослідженнях. Метоклопрамід, прометазин і бензодіазепіни не показані. Ефективність мануальної терапії не доведена.

Пацієнтам із ДППЗ рекомендовано застосовувати позиційні маневри (наприклад, маневр Еплі) за наявності відповідного досвіду.

При цервікогенному запамороченні може бути корисною фізіотерапія. Вправи для тренування рівноваги можна застосовувати при різних типах запаморочення, особливо при запамороченні, пов'язаному з віком.

За матеріалами: DEGAM-S3-Leitlinie: Akuter Schwindel in der Hausarztpraxis. 2018. DEGAM Leitlinie 2018.

Переклав із нім. ***Олексій Терещенко***

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» та індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Ельвіра Сабадаш**

Контактні телефони

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-91**
..... **+380 (44) 521-86-92**
..... **+380 (44) 521-86-93**
Відділ передплати..... **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано у ТОВ «ЕССОР-С»,
м. Київ-33, вул. Гайдара, 27.
Підписано до друку 18.02.2019.
Замовлення 18022019. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Тираж з 15.08.2014 р. та 8700 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

XIII Міжнародна школа-семінар
«Практичні питання сучасної візуалізації в клініці»
за підтримки Асоціації Радіологів України, Американського Товариства Нейрорадіології та Друзів радіології в Україні
Спільний симпозіум

25-28 березня 2019 Київ, Ірпінь Україна

13th edition of Practical Questions In Contemporary Diagnostic Imaging
organized by Association of Radiologists of Ukraine, American Society of Neuroradiology and Friends of Radiology in Ukraine
Collaboration Symposium

25-28 March 2019 Kyiv, Irpin Ukraine

Місце проведення:
25-26 березня 2019 р.
Конференц-зал «Європейський»
Президент готель,
вул. Госпітальна,12, м.Київ
27-28 березня 2019 р.
«Конференц-Хол Ірпінь»
вул. Северинівська, 118А, м.Ірпінь
Участь у заході платна

Теми:
Advanced Imaging
Tumors
Emergency
Head and Neck

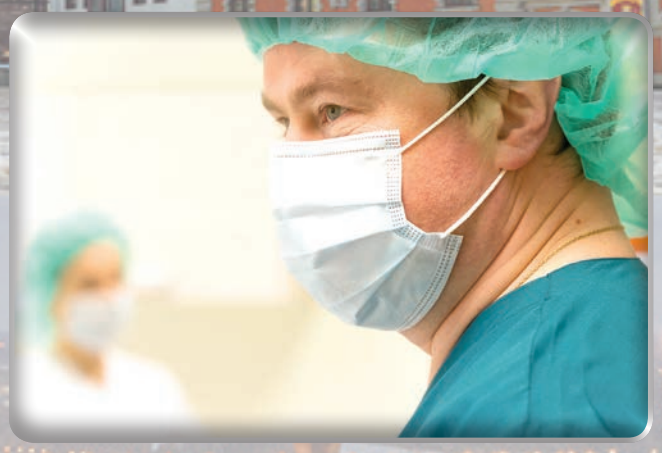
Реєстрація:
www.facebook.com/events/2223152274605111
Контакти: +38097 900 21 19
office@lavconsult.com.ua

В програмі :
лекції провідних нейрорадіологів США

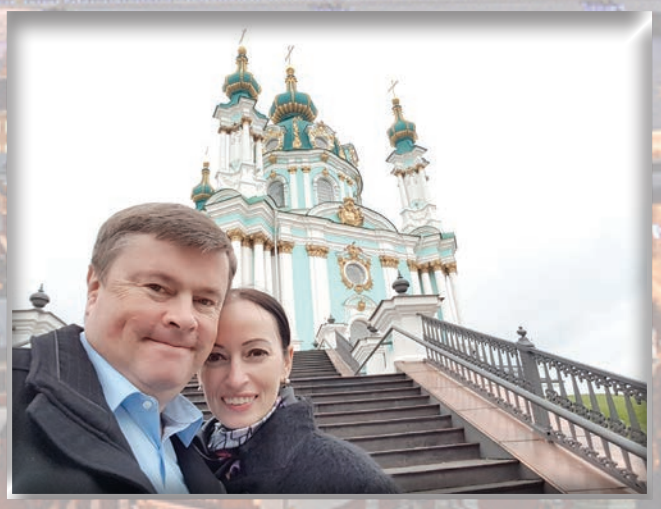
Bruno Adum Policeni
University of Iowa, USA
Donald F Schomer,
Anderson Cancer Center, Houston, USA
Rajan Jain
New York University, USA
Leo Wolansky
University of Connecticut School of Medicine Farmington, USA
Amy Juliano
Harvard Medical School, Massachusetts Eye and Ear Boston, USA
Noriko Salamon
David Geffen School Of Med. at UCLA, USA
Ana Franceschi
Stony Brook University Hospital, New York , USA
Aaron Field
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health Madison, USA
Крістіана Робак
ДУ Інститут нейрохірургії ім. акад. Ромоданова НАМН (UA)

FotoFinder

P. O. T. C. P.
9:00 - 19:00
28 301 010



KDD
2017
12-Е КИЕВСКИЕ
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДНИ
11-13 октября 2017
Medical Knowledge Hub
BIODERMA
Mylan



Раймонд КАРЛС, *дерматолог, директор програми резидентури за спеціальністю «Дерматовенерологія» в Латвійському університеті, член правління Європейської академії дерматовенерології та Міжнародного дерматоскопічного товариства, голова правління Латвійського товариства дерматоскопії, віце-президент Латвійської асоціації естетичної лазерної хірургії, член правління Латвійської асоціації дерматовенерологів, член World Skin Cancer Foundation*

Раймонд Карлс: «Якщо молодий лікар хоче вчитися, я дам йому вудку та навчу рибалити»

Майже 15 років пройшло з того часу, як Латвія стала членом Європейського Союзу. Відтоді медична реформа в цій країні не припиняється. Звичайно, латвійці досягли багатьох позитивних зрушень у сфері охорони здоров'я, проте деякі речі залишаються досі подібними до українських. Про «дерматологічне» життя балтійської красуні розповідає справжній друг і наставник багатьох українських дерматологів, лікар Раймонд Карлс.

Ви неодноразово брали участь у масштабних заходах у галузі дерматології в Україні як спікер і наставник. Мабуть, у вас вже сформувалося враження про країну та українських колег?

– З українськими колегами склалися дуже дружні стосунки. Ми втілили в життя вже кілька спільних проектів. У Латвії добре ставляться до вашої країни: ми щиро співчуваємо, коли щось йде не так, як хотілося б, при цьому віримо в краще майбутнє. Ми знаємо, що маємо багато паралелей у наших історіях, а розвивати разом медичну галузь – гарна ідея. Я навчаю експертній дерматоскопії. Ця тема лежить в основі моїх практичних інтересів, а моя щоденна робота – рання діагностика новоутворень. У Латвії спостерігається просто драматичне зростання кількості онкологічних захворювань шкіри. Запорука успіху в таких випадках – своєчасне виявлення.

Наскільки я пам'ятаю зі своїх візитів до Латвії, у вас досить добре розвинені профілактичні скринінги...

– Так, проте скринінгу раку шкіри, на жаль, немає. Наші клініки, звичайно, беруть участь у Всесвітньому дні меланоми, є й інші активності, але державної програми не існує. Наші фахівці-дерматологи неодноразово порушували питання про її необхідність, як і про сучасніше лікування, оскільки цільова терапія та імунотерапія теж недоступні. При цьому варто зауважити, що з діагностикою серед населення проблем немає, проте якщо захворювання виявили на III-IV стадії – ми майже безсилі.

Чи маєте ви статистичні дані щодо зазначеної проблеми?

– У Латвії з 1985 р. ведеться реєстр онкологічних захворювань. 1985 року населення Латвії становило 2,2 млн жителів, приблизно пів-Києва, і зафіксовано було близько 70 випадків меланоми. На сьогодні число таких пацієнтів збільшилося в 3 рази (224 – у 2015 р.), а кількість жителів країни залишилася майже на тому самому рівні. Якщо йдеться про плоскоклітинний і базальноклітинний рак шкіри, спостерігаємо таку тенденцію: у 2015 р. ми діагностували 1700 випадків, а на початку ведення реєстру (1985) – приблизно 300 випадків. Зростання надзвичайне. Можна сказати, що велика заслуга в цьому дерматологів, які навчилися ліпше діагностувати. За результатами зазначеної статистики все більше захворювань виявляють на I-II стадіях. Проте, на жаль, III-IV стадії захворювання, особливо меланоми, ми так і не викорінили.

Як лікування таких патологій імплементоване до латвійської страхової медицини?

– Страхова медицина в Латвії поділяється на приватну та державну. Якщо йдеться про онкологічні захворювання, то це частина державної програми. Приватна медицина сюди не втручається. Якщо пацієнт звертається зі своїм страховим полісом, то консультацію й обстеження йому компенсують. Але коли доходить до серйозного лікування, приватні страхові компанії швидко вмивають руки.

Цей тягар лягає на плечі самих пацієнтів?

– Так. Якщо, скажімо, лікування меланоми в Латвії коштує приблизно 100-120 тис. євро на рік, то держава оплачує близько 14 тис., а решту суми пацієнт повинен зібрати самостійно. Це, звичайно, колосальні гроші. Слід зазначити, що ми маємо значний досвід роботи з благодійними організаціями, які допомагають зібрати такі кошти, однак у будь-якому випадку ситуація катастрофічна. Щоденно в соціальних мережах з'являється чергове повідомлення про те, що «молода мама після пологів помітила утворення, причому III-IV стадії...». Допомогти таким пацієнтам практично неможливо, адже часто вони просто не встигають зібрати необхідну суму.

Якщо я правильно зрозуміла, меланома теж «помолодшала»?

– Звичайно. На сьогодні Латвія відзначає 25-річчя з того дня, коли країну заполонили солярії. І я повинен сказати, що ми спостерігаємо певну тенденцію: за ці 20-25 років (дані також збігаються з даними літератури Ісландії, багатьох інших країн) кількість випадків меланоми значно збільшилася. 20 років тому це були 18-річні молоді люди, яким хотілося бути красивими. На сьогодні це 40-річне населення, серед якого найчастіше виявляють рак шкіри.

Деякі країни намагаються на законодавчому рівні заборонити солярії...

– Ми можемо з цього лише радіти та сподіватися, що естафета заборони дійде й до нас. Наразі в Латвії спостерігається абсурдна ситуація: якщо лікар направив хворого до солярію, хоча взагалі я не знаю, з якими показаннями це могло б бути (скажімо, лікування вугрів), то пацієнт віком навіть до 18 років може отримувати таку послугу. Ми 6 років тому написали до міністерства про те, що треба категорично заборонити відвідування солярію особам віком до 18 років. На жаль, за цей час наша бюрократична машина не змогла виправити кілька фраз у законі. Я думаю, звичайно, існує лобізм з боку соляріїв, оскільки це досить великий бізнес. З іншого боку, все частіше ми чуємо про їх закриття. Вода камінь точить...

Для України властиве ще одне прикре явище – «косметологія на дому». Що з цього приводу в Латвії?

– Це наша велика біда – так звані майстрині, які вводять ін'єкції або проводять інші естетичні маніпуляції в умовах повної антисанітарії, при цьому часто без відповідної кваліфікації та диплома. Це накладає свій відбиток не лише на економічну складову клінічної естетичної медицини, а й часто завдає непоправної шкоди обличчям жінок, які довіряють цим псевдокосметологам. До речі, лише недавно в Ризі почалася війна проти такого свавілля. Ініціативна група за підтримки провідних телеканалів країни та журналістів виводить підпільних косметологів на чисту воду. Думаю, це дасть результат.

Яка ситуація спостерігається в Латвії з хронічними шкірними захворюваннями?

– Щодо хронічних захворювань шкіри, мушу сказати, що однозначної статистики, на жаль, немає, оскільки реєструються лише онкологічні та інфекційні захворювання. Відповідно до змін законодавства Євросоюзу, у нас більше не будуть фіксуватися навіть короста, педикульоз і мікроспорія.

У мене сформувалося таке враження, що більшість дерматологічних клінік Риги належать до приватного сектора...

– Так воно і є.

Чи виграшна ця позиція для дерматологів?

– Як дерматолог скажу: ще кілька років, і я буду в абсолютному виграші, адже я сам теж керую приватною дерматологічною клінікою. Держава давно дала зрозуміти, що не хоче з нами співпрацювати. Провідними профілями багатьох дерматологічних клінік є проблеми старіння та краси, тобто естетика. Насправді, на жаль, молоде покоління лікарів-резидентів з самого початку цікавиться саме цими напрямами. Боюся, що мине кілька років і ми будемо погано розрізняти псоріаз, червоний плоский лишай та інші хронічні захворювання. При цьому ті, хто не забув класичну дерматологію, на цьому тлі будуть почуватися дуже добре.

Чи важко відкрити свою приватну клініку?

– Перед кожним лікарем, який наважується перейти в приватний сектор, постає три завдання.

По-перше, реєстрація самого підприємства. Законодавство дає змогу зробити це за один день. Для цього достатньо капіталу в 1 євро.

По-друге, приміщення, обладнання та інші складові. Вимоги дуже суворі, тому в будь-якому під'їзді багатоповерхового будинку відкрити клініку не вийде. Приміщення спеціально обладнують підйомниками, ліфтами, пандусами для людей в інвалідному візку. Дуже жорсткі правила для медичних відходів. Перед відкриттям приходить спеціальна комісія, яка складається з трьох або більше осіб, і кожен оцінює своє. Умовно така ліцензія видається на 3 роки, після цього терміну комісія приходить знову й оцінює виконання вимог.

По-третє, персонал. Незважаючи на те що в Латвії існує невеликий рівень безробіття, укомплектувати клініку кваліфікованими співробітниками – це виклик. Особливо відчувається брак середнього медичного персоналу.

Як часто необхідно підтверджувати кваліфікацію дерматолога?

– Це треба зробити один раз після закінчення курсу резидентури в одному з університетів. На сьогодні в Латвії є два вузи, де можна пройти резидентуру. Наразі процес триває 3 роки, проте дуже сподіваюся, що найближчим часом ми збільшимо цей період до п'яти (як і має бути). Після отримання сертифіката необхідно 1 раз у 5 років проходити ресертифікацію. Упродовж 5 років потрібно збирати бали післядипломного навчання: за рік – 50, за 5 років – 250. Набрав – ресертифікацію проходиш автоматично, ні – ласкаво просимо знову вчитися.

Раніше Ризький медичний університет мав дуже хороший статус. Як ви вважаєте, нині тут готують кваліфікованих фахівців?

– Я ж не можу плювати в колодязь, з якого п'ю сам, оскільки є викладачем на кафедрі дерматології. Проте запевняю, що червоніти нам немає за що. Звичайно, є речі, які пов'язані, можливо, з матеріальною базою кафедри. Утім, якщо йдеться про інтелектуальну власність, то рівень тут досить хороший.

Молоді латвійські лікарі досить активно відвідують міжнародні конгреси. Це відбувається за рахунок приватного бізнесу, тобто їх безпосереднього роботодавця, чи в них вистачає власної зарплатні?

– Можливі різні варіанти. Минули ті часи, коли фармацевтичні компанії возили лікарів на конгреси. Звичайно, я як роботодавець теж зацікавлений у тому, щоб мій працівник навчався, підвищував свій рівень, тому мушу витрачати на це власні кошти. Разом з тим існують європейські програми на кшталт Еразмус та Європейська академія дерматовенерології, які організовують заходи для резидентів.

Як ви як керівник ставитеся до ситуації, коли молодий фахівець, «виплеканий» вами, їде працювати до іншої країни або іншої клініки Латвії?

– Це дуже актуальне запитання. Я вважаю, що хорошого фахівця варто оцінювати матеріально відповідно. Дійсно, спостерігається відтік кадрів з Латвії до країн Скандинавії, Британії тощо. Але якщо людина поставила собі за мету поїхати – її не зупиниш. Інколи молоді лікарі жіночої статі йдуть у декретну відпустку – для роботодавця це теж своєрідний удар. У такій ситуації мені подобається те, що вони повертаються та продовжують працювати.

Які якості ви цінуєте в співробітниках? Хто ваш «ідеальний дерматолог»?

– У радянській армії побутував вислів «Не можеш – змусимо». Якщо я бачу, що молодий лікар поки що нічого не вміє, але потенційно він – алмаз, який не пройшов огранювання, і при цьому дуже хоче вчитися, я зроблю все для нього. Звичайно, сам за нього вчитися не буду, проте дам вудку та навчу рибалити. Наостанок похвалюся: досить багато моїх учнів гарно рибалять вже й без мене.

Підготувала **Тетяна Приходько**

Актуальні питання терапії пацієнтів з акромегалією на сучасному етапі

Резолюція Ради експертів, 21 грудня 2018 року, м. Київ

На засіданні було розглянуто нагальні питання міждисциплінарного підходу до діагностики та лікування пацієнтів з акромегалією. Учасниками подано пропозиції щодо розроблення алгоритмів ведення цієї категорії хворих у контексті сучасних світових досягнень та рекомендацій. Також було обговорено дискусійні питання вибору терапії та подальшого спостереження хворих на акромегалію з урахуванням різних клінічних ситуацій.

У засіданні взяли участь 10 провідних фахівців у галузі нейрохірургії та ендокринології. З метою гармонізації національних стандартів діагностики та лікування пацієнтів з акромегалією з міжнародними рекомендаціями експерти запропонували:

1. Точну цифру поширеності акромегалії складно визначити у зв'язку з тим, що від появи перших ознак хвороби до встановлення остаточного діагнозу проходить від 5 до 15 років. Відповідно до світової статистики, поширеність акромегалії становить 50-70 випадків на 1 млн населення. Щороку фіксується 3-4 нові випадки захворювання. Станом на 1 січня 2018 р. населення України становило 42 386 403. Отже, розрахункова кількість пацієнтів з акромегалією та гіпофізарним гігантизмом в Україні може дорівнювати 2500. Утім, за попередніми розрахунками поки неповної Української бази пацієнтів з акромегалією та гіпофізарним гігантизмом, частота хвороби становить 30 випадків на 1 млн жителів країни. Причиною неможливості визначення точної кількості осіб з діагнозом «акромегалія / гіпофізарний гігантизм» є відсутність реєстру пацієнтів.

Вважаємо за потрібне під керівництвом провідних фахівців у галузі лікування акромегалії із залученням представників Міністерства охорони здоров'я України та за сприяння громадської організації «Асоціація фахівців з патології гіпофіза, нейроендокринології та хірургії основи черепа «Українська гіпофізарна спілка» **розробити єдиний реєстр пацієнтів з акромегалією та гіпофізарним гігантизмом в Україні** і впровадити його в практику медичної допомоги населенню України. Термін виконання – протягом 2019 року.

2. Найчастіше акромегалія відзначається у віковому періоді 20-40 років. Більшість таких хворих працездатного віку. З огляду на часовий проміжок 5-15 років від появи перших ознак акромегалії до встановлення остаточного діагнозу з наявністю незворотних змін дуже важливе місце має займати діагностичне проведення скринінгових визначень ІФР-1 за найменшої підозри на захворювання.

Враховуючи реорганізацію медичної допомоги в Україні, до процесу скринінгової діагностики необхідно залучати лікарів первинної ланки.

Пацієнти з неконтрольованим перебігом хвороби мають значно нижчу якість життя, ніж у разі контролю захворювання. Своєю чергою, своєчасна та повноцінна діагностика, адекватно призначене лікування дозволяють скоротити частоту передчасної смерті в діапазоні від 2 до 5 разів. Для успішного лікування вкрай важливою є гістологічна верифікація аденом гіпофіза, оскільки вона дає можливість сформувати індивідуальний алгоритм лікування пацієнта, в тому числі визначити клас препарату, який буде найефективнішим у конкретному випадку. Відомо, що 40% пухлин гіпофіза, які продукують СТГ, мають гіперсекреторний статус. Вони розвиваються з високодиференційованих клітин і погано реагують на агенти, що діють через цАМФ (соматоліберин), але відзначено їх високу чутливість до соматостатину; натомість відсутність онкогенів асоціюється з резистентністю до його аналогів.

3. Пацієнти потребують якомога швидшого доступу до найбільш ефективного лікування акромегалії після хірургічного втручання (і якщо операція не може бути виконана), щоб уникнути наслідків неконтрольованого захворювання, таких як прогресування змін скелета, візуальних дефектів, виникнення та прогресування супутніх захворювань, і мінімізувати економічний тягар, пов'язаний з неконтрольованою хворобою. Необхідно запровадити в клінічну практику останні рекомендації Європейського та Американського ендокринологічних товариств з акромегалії. Клінічні настанови, рекомендації, протоколи лікування, чинні до використання в Україні, не повинні містити торгових назв лікарських засобів.

4. Внести пропозицію до Міністерства охорони здоров'я України щодо затвердження відповідним наказом складу комісії для остаточного прийняття Національного консенсусу та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на акромегалію (Стандартів лікування хворих на акромегалію в Україні). Термін виконання – січень 2019 року.

5. На підставі вищезазначеного Рада експертів вважає за доцільне затвердити базовий алгоритм лікування акромегалії в Україні – Стандарти лікування хворих на акромегалію, а саме:

- первинне хірургічне втручання (трансназальна транссфеноїдальна аденомектомія) при відсутності протипоказань з боку пацієнта;
- первинна медикаментозна терапія повинна включати лікування пролонгованими аналогами соматостатину, пролонгованими агоністами дофаміну, пегвісомантом. Схему терапії рекомендуємо визначати індивідуально залежно від чутливості та супутніх патологій;
- внести пегвісомант у вітчизняні Стандарти лікування пацієнтів з акромегалією, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання або радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними;
- призначення пацієнтам з неконтрольованим захворюванням пегвісоманту, селективного антагоніста рецепторів гормона росту, в складі комплексного лікування або як первинної медикаментозної монотерапії;
- променева терапія може розглядатися як додатковий метод лікування після невдалого нейрохірургічного втручання (іноді повторного), в разі недостатньої чутливості до терапії аналогами соматостатину та високого показника індексу проліферації Ki-67.

6. Ґрунтуючись на результатах досліджень та клінічному досвіді спеціалістів, експерти рекомендують використовувати пегвісомант у пацієнтів з неконтрольованим захворюванням. Хворим з мінімальною або відсутньою відповіддю на ЛСР та пацієнтам з порушенням метаболізму глюкози слід перейти на монотерапію пегвісомантом. У пацієнтів з мінімальною або відсутньою відповіддю, високим ризиком або прогресуванням пухлини та порушенням метаболізму глюкози рекомендуємо додати пегвісомант до ЛСР першого покоління.

Пегвісомант уперше був зареєстрований у Європейському союзі 13 листопада 2002 року за централізованою процедурою. На сьогодні препарат зареєстрований у багатьох країнах світу, в тому числі в США, Канаді, Туреччині, Ізраїлі, Японії, Швейцарії, Австралії, державах Європейського союзу.

Пегвісомант є першим і єдиним селективним антагоністом рецепторів гормона росту. Він зв'язується з рецепторами гормона росту на поверхні клітини, де блокує зв'язування ендогенного соматотропіну і таким чином перешкоджає передачі сигналу гормона росту на периферію.

За рахунок зв'язування рецепторів гормона росту пегвісомант блокує периферичне продукування інсуліноподібного фактора росту I (ІФР-I), відповідно, це забезпечує зменшення сироваткової концентрації ІФР-I, а також інших сироваткових білків, чутливих до гормона росту, як-от вільний ІФР-I, кислотолабільна субодиниця ІФР-I та білок зв'язування інсуліноподібного фактора росту 3 типу. Як результат, його ефективність не впливає на експресію рецепторів дофаміну та соматостатину або на резистентність до аналогів соматостатину.

Пегвісомант зареєстрований в Україні 30 листопада 2018 р. (наказ МОЗ України № 2249, РП UA/17108/01/01, UA/17108/01/02, UA/17108/01/03, UA/17108/01/04).

Враховуючи вищевикладене, експерти дійшли такого висновку: **внести пегвісомант у Стандарти лікування пацієнтів з акромегалією, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання або радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними**. Це дасть змогу досягти мети лікування, а саме нормалізації рівня ІФР-I у сироватці крові.

7. Економічний тягар, пов'язаний з акромегалією, зумовлений витратами на лікування неконтрольованого перебігу захворювання та асоційованих з ним супутніх патологій. Щорічні витрати на пацієнтів з акромегалією в разі неконтрольованого перебігу захворювання на 60% більші, ніж у випадку контролю хвороби, за рахунок підвищення дози, збільшення кратності введення ЛСР та використання медичної допомоги і лікарських засобів для лікування та контролю ускладнень основного захворювання.

Таким чином, клінічний контроль акромегалії може зменшити економічний тягар, пов'язаний із витратами на ліки.

Акромегалія входить до списку орфанних захворювань в Україні (наказ МОЗ України від 27.10.2014 № 778). Звернутися до МОЗ України щодо розгляду можливості **забезпечення хворих на акромегалію та гіпофізарний гігантизм необхідними препаратами за кошти державного бюджету в межах державної програми для хворих з орфанними хворобами** (наказ МОЗ України від 27.10.2014 № 778). Термін виконання – перше півріччя 2019 року.

За підтримки компанії Pfizer.

Антибіотикотерапія у практиці сімейного лікаря

4-5 грудня 2018 року в Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога в загальній лікарській практиці», присвячена 20-річчю Української асоціації сімейної медицини. Під час заходу було проведено три пленарні та п'ять секційних засідань, а також 12 майстер-класів. Доповіді лекторів – провідних лікарів-практиків і науковців України та світу – були присвячені аспектам сучасної антибіотикотерапії (АБТ), веденню пацієнтів із залежностями, алергійним ринітом, залізодефіцитною анемією, цукровим діабетом, бронхіальною астмою, менеджменту галузі первинної медичної допомоги й іншим актуальним питанням.

Я. Міскін

Майстер-класи передбачали навчання важливим практичним навичкам, необхідним у щоденній роботі сімейного лікаря, – аналізу електрокардіограм та результатів гематологічних досліджень, огляду новонародженого, гінекологічному обстеженню, серцево-легеневій реанімації тощо.

Зокрема, майстер-клас з АБТ провів **сімейний лікар та консультант з інфекційних хвороб Ян Міскін (Департамент здоров'я Клаліт, район Єрусалима, Ізраїль).** Актуальність цього майстер-класу полягає в тому, що сучасні лікарі призначають занадто багато антибіотиків (АБ), що спричиняє АБ-резистентність. Однією з причин надмірного застосування АБТ є тиск з боку пацієнта, оскільки часто хворі вважають АБ єдиним засобом боротьби з будь-яким проявом інфекції.

Лікар загальної практики – сімейної медицини щодня контактує з пацієнтами, що мають ознаки бактеріальних інфекцій, наприклад підвищення температури, однак лише деякі з цих хворих потребують АБТ. У процесі прийняття рішення стосовно призначення АБ лікар повинен поставити собі чотири запитання: чи має цей пацієнт інфекційне захворювання? де воно локалізується? які найімовірніші причини інфекції? чи потрібен АБ і який препарат краще обрати?

Неінфекційними причинами лихоманки можуть бути аутоімунні реакції та захворювання (загострення ревматоїдного артриту), гематологічні та онкологічні хвороби тощо. Якщо ж найімовірніша інфекційна етіологія, треба з'ясувати топографію патологічного процесу: хвороба може локалізуватися в дихальній системі, шкірі та м'яких тканинах, м'язово-скелетній системі, сечостатевій системі, шлунково-кишковому тракті, центральній нервовій системі, інтраваскулярно або мати системний характер, тобто уражати кілька систем та окремих органів. Від локалізації ураження залежать найтиповіші причини лихоманки. При інфекціях дихальної системи характернішими є різноманітні вірусні захворювання; нечасто зустрічаються грампозитивні бактерії та атипова флора (хламідії, мікоплазми). Якщо підозрюється інфекція сечостатевої системи, найімовірнішою причиною лихоманки є ентерококи, при інфекції центральної нервової системи – менінгококи, віруси або пріони. Не треба забувати про можливість грибкових та паразитарних інфекційних процесів.

Важливо, що отримання культури бактерій має передувати лікуванню, а не навпаки, оскільки навіть прийом однієї таблетки АБ здатен викривити результати посіву. Те саме стосується полімеразно-ланцюгової реакції для ідентифікації вірусних патогенів. На відміну від цих досліджень, серологічні тести можуть бути проведені пізніше.

На жаль, у рутинній клінічній практиці рідко використовуються культури бактерій, які дозволяють встановити етіологію інфекційного процесу. Важливим фактором цього є досить тривалий час отримання результату, наприклад, для культури сечі цей показник становить два дні.

Одним із видів тактики ведення пацієнта з підозрою на бактеріальну інфекцію є відсутність лікування, яке може передбачати вичікування, спостереження в динаміці та телефонний контроль. Можна також виписати пацієнтові рецепт на ліки, але порадити відкласти їх прийом, щоб простежити далі за розвитком симптомів (відтерміноване призначення). Ведення пацієнтів залежить від багатьох факторів, зокрема дня тижня, у який відбувається прийом, та досяжності медичної допомоги.

На підтвердження цього доповідач прокоментував випадки з клінічної практики учасників конференції.

Клінічний випадок № 1. Жінка, 72 роки. Впродовж тривалого часу страждає на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), протягом 1 міс відзначає збільшення частоти кашлю з виділенням жовтуватого харкотиння. Звернулася до лікаря з вимогою призначити АБТ для профілактики запалення легень. Температура була в межах норми, однак пацієнтка повідомила про перенесену позагоспітальну пневмонію на тлі нормотермії.

Насамперед слід визначити додаткові ознаки інфекційного стану пацієнта. За наявності ХОЗЛ показниками потреби у призначенні АБТ є підвищення температури, запальні зміни в загальному аналізі крові, виявлення пневмонії при проведенні рентгенографії органів грудної клітки або зниження оксигенації крові. У разі сатурації крові киснем >95% та нормальних результатів рентгенографії можна застосувати муколітичні препарати та фізіотерапію.

При лікуванні пацієнта з ХОЗЛ необхідно з'ясувати, чи мав цей хворий раніше інфекцію, зумовлену синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*). Якщо так, не варто виключати варіант повторного розвитку такого інфекційного процесу, оскільки *Pseudomonas aeruginosa* може протягом тривалого часу зберігатися в легенях. За підозри на синьогнійну інфекцію треба призначити ципрофлоксацин, а в разі підозри на кокову інфекцію – β-лактамний АБ.

Клінічний випадок № 2. Дитина, 10 років, протягом 3 днів має температуру 39 °С, АБ не отримувала. На 4-й день виникло герпетичне висипання, однак навіть на тлі прийому ацикловіру підвищена температура утримувалася впродовж 10 днів. В аналізах крові ознак бактеріальної інфекції не виявлено, але для запобігання вторинної інфекції на 10-й день було призначено АБТ, після чого температура одразу знизилась.

У цьому випадку наявність інфекційної хвороби майже не викликає сумніву. Локалізацією процесу є слизові оболонки ротової порожнини. Типовий вигляд висипань та локальне збільшення лімфатичних вузлів дозволяє з високою ймовірністю запідозрити герпетичну інфекцію. Найточнішим методом підтвердження діагнозу в цьому випадку є проведення полімеразно-ланцюгової реакції. Чому ж так довго зберігалася лихоманка? Є три можливі пояснення: таким був природний перебіг герпесу; ця інфекція не була герпетичною; приєдналася вторинна інфекція. Найімовірніше, у цієї дитини була суперінфекція. У таких випадках, особливо коли після поліпшення стану пацієнта знову настає погіршення, може виникнути навіть потреба в госпіталізації.

Клінічний випадок № 3. Жінка, 38 років. Інфекція розпочиналась як вірусна, але надалі було діагностовано пневмонію. Призначення амоксициліну через 72 год не дало жодного ефекту, як і левофлоксацину. Лише після застосування левоміцетину було зафіксовано поліпшення клінічного стану.

У цьому випадку стан пацієнтки можна охарактеризувати як поствірусну пневмонію. Зазвичай після вірусних інфекцій розвиваються хвороби, спричинені атиповими збудниками. Під час епідемії грипу 2014 року більшість хворих померло не від самого грипу, а від схожих бактеріальних суперінфекцій. Стандартною тактикою у такому разі є призначення β-лактамного АБ, за відсутності ефекту – цефтріаксону.

Клінічний випадок № 4. Хлопець, 19 років, з 10 страждає на хронічну інфекцію, спричинену вірусом Епштейна-Барр. Після початку навчання у вересні та контакту з іншими студентами з гострими респіраторними захворюваннями в пацієнта розвинулося запалення хронічного тонзиліту. Імуноглобуліни до вірусу Епштейна-Барр та полімеразно-ланцюгова реакція показали негативний результат. Одночасно з тонзилітом розпочалися скарги на болі в ділянці серця. При проведенні холтерівського моніторування було виявлено порушення серцевого ритму високих градацій, зокрема політропні екстрасистоли. Результати тропонінового тесту вдвічі перевищували референтні значення, а при магнітно-резонансній томографії серця було діагностовано гострий вогнищевий міокардит. Отже, виникає запитання: чи потрібно було призначати при тонзиліті АБТ, і якщо так, то який препарат? Вибір АБ у цьому випадку є досить складним, оскільки амоксицилін не треба рекомендувати у зв'язку з інфекцією Епштейна-Барр, а макроліди – з тяжкими порушеннями ритму серця.

Передусім хронічний тонзиліт у цьому випадку малоймовірний. Крім того, полімеразно-ланцюгова реакція не виявила інфекції Епштейна-Барр, а в молодих людей можуть виникати певні неінфекційні тонзиліти. Тому в цьому разі необхідно лікувати виняткова міокардит.

Клінічний випадок № 5. Жінка, 22 роки. За останні 2 міс діагностується третій поспіль епізод інфекційного процесу сечовивідних шляхів, який супроводжувався підвищенням температури до субфебрильних цифр і підтверджувався наявністю бактерій та 15-20 лейкоцитів в аналізі сечі. Перші два епізоди було успішно проліковано ципрофлоксацином та фурамагом. При розвитку третього епізоду було проведено посів сечі, з якого висіяли кишкову паличку, достатньо чутливу до всіх проаналізованих АБ. Було призначено цефіксим, після чого епізоди інфекції більше не повторювалися.

У цьому випадку наявність інфекційної етіології та розташування вогнища запалення в сечостатевій системі не викликає сумніву, хоча нетиповою є відсутність скарг з боку сечових шляхів, а саме: печіння в ділянці сечовивідних шляхів, збільшення частоти сечовипускання, позивів до ургентного сечовипускання. У зв'язку з цим, можливо, у пацієнтки був уретрит або хронічний пієлонефрит, а не цистит.

Крім того, у сексуально активних молодих пацієнтів варто припустити наявність інфекції, що передається статевим шляхом. У цьому разі найімовірніша хламідійна етіологія процесу; можливі також мікоплазмова інфекція чи гонорея. Такі хвороби вимагають ретельного лікування, оскільки надалі можуть ускладнюватися непліддям та іншими хронічними патологічними станами. Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом. Згідно з сучасними настановами, при гонококовій інфекції сечостатевої системи призначається цефтріаксон у поєднанні з азитроміцином, при хламідійній інфекції – азитроміцин, при патології, спричиненій нейсеріями, – сполучення цефіксиму з ципрофлоксацином.

На сьогодні найімовірніший етіологічний чинник хвороби у жінок – хламідія, яка високочутлива до азитроміцину. Тому необхідно призначити по 1 г азитроміцину на день пацієнтці й одночасно партнеру на 1 день. Якщо ж є мікоплазмова інфекція, треба застосувати доксициклін протягом тижня, а далі – азитроміцин. Незважаючи на те що азитроміцин зазвичай призначається лише упродовж 3 днів, ця речовина довго зберігається в плазмі крові й часто спричиняє АБ-резистентність. Через це азитроміцин варто призначати лише при хламідійній етіології процесу та в деяких схемах лікування хелікобактерної інфекції.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

С.В. Зайков, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Тактичні питання раціонального застосування антибіотиків в амбулаторній практиці

С.В. Зайков

Раціональне застосування антибіотиків (АБ), особливо при респіраторних захворюваннях в амбулаторній практиці, за запитом практикуючих лікарів не раз розглядалося на науково-практичних форумах різного рівня. При цьому, за наявними на сьогодні даними, понад 50% випадків амбулаторного призначення антибактеріальної терапії (АБТ) або необов'язкові, або взагалі неправильні.

З урахуванням того, що реформа первинної ланки медичної допомоги відводить провідну роль у лікуванні більшості захворювань саме лікарям амбулаторної практики, раціональне використання АБ на цьому рівні, особливо в разі респіраторних інфекцій, має важливе значення.

Експерти Міжнародного товариства протимікробної хіміотерапії (International Society of Antimicrobial Chemotherapy) дають такі рекомендації щодо АБТ для лікарів амбулаторної ланки.

1. АБ слід призначати тільки за наявності показань; АБТ неефективна при вірусних інфекціях.
2. Для стартової АБТ потрібно обирати адекватний діагнозу та стану хворого АБ.
3. З урахуванням фармакодинаміки/фармакокінетики АБ потрібно вибрати мінімальний за тривалістю ефективний курс лікування.
4. Слід пам'ятати про важливість комплаєнсу для пацієнта – призначати безпечну і доступну АБТ за простою схемою.
5. Комбінації АБ не є рутинною практикою, вони повинні використовуватися лише за показаннями.
6. Слід уникати призначення лікарських препаратів низької і невідомої якості.
7. Необхідно переконувати пацієнтів не приймати самостійно АБ.
8. Вкрай важливо дотримуватися клінічних рекомендацій, заснованих на принципах доказової медицини.
9. Потрібно використовувати можливості мікробіологічної лабораторії і отримані в ній дані.
10. Призначення емпіричної АБТ має відповідати тенденціям регіональної чутливості до АБ.

Зазначені рекомендації досить чіткі і прості. Однак їх впровадження в повсякденну практику нерідко викликає труднощі, часто в лікарів виникають різноманітні запитання щодо тактики раціонального використання АБ. Тож у рамках цієї публікації ми спробуємо дати на них обґрунтовані відповіді, максимально спираючись на принципи доказової медицини, рекомендації вітчизняних та закордонних протоколів і настанов щодо ведення пацієнтів із захворюваннями органів дихання.

1. Чи доцільно призначати АБТ хворим на гострий бронхіт?

Інфекційні агенти є головним пусковим фактором розвитку гострого бронхіту (ГБ), хоча ідентифікувати конкретних збудників вдається рідко. За даними різних дослідників, у 85-95% випадків ГБ зумовлений різноманітними вірусами, зокрема вірусами грипу А і В, парагрипу, респіраторно-синцитіальним вірусом, корона-, адено- і риновірусами, метапневмовірусом людини. У пацієнтів, вакцинованих від грипу, основним вірусним збудником ГБ є респіраторно-синцитіальний вірус. Серед бактеріальних збудників, які є причиною розвитку ГБ значно рідше, не викликає сумнівів етіологічна значущість атипових мікроорганізмів (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*) і збудника кашлюка *Bordetella pertussis*. У мокротинні амбулаторних хворих на ГБ іноді виявляють і типові бактерії (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*), які є частими збудниками негоспітальних пневмоній (НП) і загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) або хронічного бронхіту (ХБ), але в дорослих осіб без супутньої патології легень здатність цих бактерій спричиняти ГБ не доведена (Синопальников А.И., Козлов Р.С., 2011; Березняков И.Г., Зайков С.В., 2018).

Виходячи із цього, слід вважати, що переважній більшості хворих на ГБ АБТ не показана, оскільки, по-перше, на віруси припадає левова частка всіх випадків ГБ, а АБ на віруси не діють. Крім того, частина випадків ГБ має неінфекційні причини. По-друге, АБ за визначенням не є засобами для лікування кашлю – ключового й обов'язкового симптому ГБ. По-третє, в переліку показань для використання АБ у терапії інфекцій нижніх дихальних шляхів, сформульованому експертами Європейського респіраторного товариства (ERS), ГБ відсутній. По-четверте, призначення АБ пацієнтам із ГБ не супроводжується переконливою клінічною ефективністю цих препаратів та асоціюється зі збільшенням ризику розвитку побічної дії.

Автори Кокранівської співпраці проаналізували сукупність доступних даних щодо ефективності АБ у порівнянні з плацебо у хворих на ГБ. В останній за часом оновлення варіант систематичного огляду увійшли результати 17 рандомізованих клінічних досліджень, які включили понад 5 тис. пацієнтів. Автори встановили певну користь від застосування АБ. Так, під час контрольного візиту після курсу лікування АБ патологічні зміни (хрипи, зміни характеру дихання) над легенями реєструвалися майже удвічі рідше, а кашель зберігався в півтора рази рідше, ніж у групі осіб, які приймали плацебо. Нічний кашель також відзначався в півтора рази рідше в групі активного лікування. Утім, АБ, на жаль, не зменшують кількість днів, коли пацієнт почувається хворим (всього на 15 год), так само як і кількість днів обмеження активності (лише на 12 год); при цьому, для того щоб один хворий перестав кашляти до моменту закінчення лікування, слід пролікувати АБ 22 особи. Крім того, при використанні АБ в 1,2 раза зростає ризик небажаних побічних ефектів терапії. Не слід також забувати про ризик виникнення і подальшого поширення антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів, а також про зростання витрат на лікування пацієнтів з ГБ (Smith S.M. et al., 2014).

Отже, користь від застосування АБ при ГБ виявилася незначною, що не виправдовує їх призначення переважній більшості пацієнтів з ГБ і відображено у відповідних рекомендаціях щодо ведення цієї групи хворих (Management and treatment of common infections – antibiotic guidance for primary care: for consultation and local adaptation; PHE 26 September 2017).

Коли ж виправдане призначення АБТ хворим на ГБ і який АБ при цьому слід обирати?

Доцільним є застосування АБ при підозрі на кашлюк: у цьому випадку АБ призначається з метою попередити поширення хвороби серед оточуючих пацієнта людей (Albert R.H., 2010). Інші відповідні показання на сьогодні достатньо чітко окреслені фахівцями Національного інституту здоров'я (Велика Британія) (Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics. NICE guideline, 2008):

- тяжкий загальний стан пацієнта за оцінкою лікаря;
- підозра на пневмонію;
- високий ризик ускладнень через наявність супутніх тяжких серцево-судинних захворювань, хвороби нирок, печінки та ін.;
- вік >65 років з наявністю ≥2 наведених далі критеріїв або вік >80 років з наявністю ≥1 наведених далі критеріїв:
  - ✓ госпіталізація хоча б один раз за попередній рік;
  - ✓ цукровий діабет 1 або 2 типу;
  - ✓ хронічна серцева недостатність в анамнезі;
  - ✓ прийом на цей час кортикостероїдів системної дії.

У разі призначення АБТ хворим на ГБ цілком логічно обирати макроліди, зважаючи на те, що серед бактеріальних збудників ГБ переважає атипова мікрофлора (*M. pneumoniae, C. pneumoniae, B. pertussis*), про що йшлося вище (Березняков И.Г., 2018). Разом із тим закордонні фахівці (Management and treatment of common infections – antibiotic guidance for primary care: for consultation and local adaptation; PHE 26 September 2017) рекомендують у цьому випадку замість макролідів 5-денний курс амоксициліну або доксицикліну в разі алергії на β-лактами.

Чи слід лікувати гострий кашель симптоматичними засобами?

Рекомендації Європейського респіраторного товариства (ERS, 2011) із цього приводу виглядають таким чином: препарати від кашлю, відхаркувальні засоби, муколітики, антигістамінні засоби, інгаляційні кортикостероїди і бронходилататори не повинні призначатися при гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів лікарями первинної ланки (рівень доказовості AI) (Woodhead M. et al., 2011).

2. Якими є критерії вибору АБ для лікування пацієнта з НП в амбулаторних умовах?

Вибір АБ для лікування пацієнтів з НП зазвичай здійснюється емпірично з урахуванням наявності супутньої патології (ХОЗЛ, цукровий діабет, застійна серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання, дифузні захворювання печінки і нирок з порушеннями їх функції, алкогольна залежність та ін.), анамнезу попередньої АБТ (прийом системних АБ протягом ≥2 послідовних днів за останні 3 міс), тяжкості перебігу основного захворювання (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016). При цьому слід враховувати також дані стосовно розповсюдженості нечутливих (резистентних та помірно резистентних) до АБ штамів ключових збудників НП, дані про які з'явилися в Україні в останні роки (Дзюблик Я.О., 2010; Feshchenko Y. et al., 2016; Torumkuney D. et al., 2018).

У пацієнтів з НП легкого перебігу (I та II клінічні групи), які не потребують госпіталізації, етіологія захворювання вивчена недостатньо через незначну кількість проведених досліджень. У 40-50% таких хворих можлива етіологічна верифікація захворювання. При посіві мокротиння найчастіше (9-36% випадків) виявляють *S. pneumoniae*. Однак результати серологічних досліджень свідчать про суттєве етіологічне значення *M. pneumoniae* (у 13-37% випадків) та *C. pneumoniae* (до 17% випадків). У 5-10% випадків збудником НП є *H. influenzae*, у 0,4-2,8% – *Legionella spp.*, у 0,2-1,3% – грамнегативні ентеробактерії, у 10-13% – віруси (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016).

Відомо також, що останнім часом в усіх країнах відзначають збільшення кількості резистентних до АБ основних збудників НП – *S. pneumoniae* та *H. influenzae*. В Україні на сьогодні проведено поки що єдине багатоцентрове мікробіологічне дослідження SOAR з вивчення антибіотикорезистентності цих патогенів у різних регіонах держави, виконане за міжнародними стандартами (Feshchenko Y. et al., 2016). Дані SOAR засвідчили той факт, що рівень стійкості пневмокока до пеніциліну не перевищував 13%, але всі пеніцилінрезистентні штами зберігали чутливість до амоксициліну/клавуланату та цефтріаксону. Стійкість *S. pneumoniae* до макролідів не перевищувала 12%. Високу активність (до 100% штамів) щодо *S. pneumoniae* в Україні зберігали респіраторні фторхінолони. Високою (90,3%) виявилася резистентність цього збудника лише до триметоприму/сульфаметоксазолу. Частота резистентних штамів гемофільної палички в Україні по відношенню до кларитроміцину складала 1,5%, до ампіциліну – 4,5%, а до триметоприму/сульфаметоксазолу – 40,3%. До всіх інших АБ зберігалася чутливість у 100% штамів *H. influenzae*. Висока чутливість (97-98% штамів) *S. pneumoniae* до амоксициліну, амоксициліну/клавуланату, цефтріаксону, левофлоксацину і моксифлоксацину (до 100% штамів) і менша (84-86-89% штамів) до азитро- і кларитроміцину, цефаклору і цефуроксиму відповідно була відмічена в іншому дослідженні, проведеному одночасно в Україні та Словаччині (Torumkuney D. et al., 2018). За даними цього дослідження, чутливість H. influenzae була максимальною (до 100% штамів) до амоксициліну/клавуланату, цефтріаксону, левофлоксацину і моксифлоксацину, дещо нижчою (97,9%) до азитроміцину і цефуроксиму, 91,7% – до ампіциліну, 87,5% – до цефаклору, але значно нижчою до кларитроміцину і триметоприму/сульфаметоксазолу – 61,5% і 60,4% відповідно.

Дані щодо чутливості *M. catarrhalis*, яка може бути збудником НП у пацієнтів II клінічної групи, в Україні відсутні. За результатами дослідження, проведеного в Німеччині, штами *M. catarrhalis* максимально чутливі (до 100%) до амоксициліну/клавуланату, кларитроміцину і левофлоксацину, але значно менш чутливі (<60% випадків) до цефуроксиму (Jacobs E. et al., 2009). Слід зауважити, що в країнах Європи та Азії в останні роки відмічається достатньо високий рівень макролідорезистентних штамів *M. pneumoniae*, варіюючи від 10% у Франції та 25% в Італії до 30-88% в Ізраїлі, що суттєво зменшує ефективність терапії пацієнтів цих класом АБ (Principi N., Esposito S., 2013).

Отже, на сьогодні в Україні відсутні значні загрози щодо стану резистентності основних збудників НП до АБ, що полегшує лікарю вибір напрямів АБТ. Згідно з вітчизняними рекомендаціями

щодо АБТ хворих на НП (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016), в амбулаторних умовах препаратами вибору для пацієнтів І клінічної групи залишаються пероральний амоксицилін або макроліди (при підозрі на атипову етіологію захворювання – *C. pneumoniae, M. pneumoniae*) з покращеними фармакокінетичними властивостями (азитроміцин, кларитроміцин) або сприятливим профілем безпеки та мінімальною частотою лікарських взаємодій (азитроміцин, кларитроміцин або джозаміцин, спіраміцин). За неможливості прийому хворим препарату вибору призначають альтернативний засіб – респіраторний фторхінолон III-IV покоління. У випадку неефективності амоксициліну через 48-72 год лікування як альтернативний препарат призначають макролід або доксициклін, у випадку неефективності стартової АБТ макролідом альтернативним засобом може бути амоксицилін або фторхінолон III-IV покоління.

У хворих ІІ групи виражений клінічний ефект також можливий у разі перорального прийому АБ. Однак, оскільки у таких пацієнтів збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів, що продукують β-лактамази, як засіб вибору рекомендують захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланат) або цефалоспорин ІІ покоління (цефуроксим аксетил). Як альтернатива може бути використаний фторхінолон III-IV покоління. За неможливості перорального прийому препарату або низького комплаєнсу призначають парентеральний АБ – цефалоспорин ІІІ покоління (краще цефтріаксон внутрішньом'язово). У разі неефективності такої терапії (наприклад, у випадку атипових збудників НП) до лікування слід додати макролід до β-лактама або замість такої комбінації використати фторхінолон III-IV покоління.

Такий вибір АБТ логічний, оскільки амоксицилін, у т. ч. амоксицилін/клавуланат, діє на пневмокок та інші стрептококи, *H. influenzae*, але не впливає на *M. catarrhalis*, неактивний щодо *Pseudomonas, Klebsiella* й атипових збудників (Фещенко Ю.І. і співавт., 2016). Макроліди мають перевагу у впливі на атипових збудників (*M. pneumoniae, C. pneumoniae, Legionella spp.*) та хороший профіль безпеки. Утім, слід зазначити, що останнім часом збільшилася частота випадків резистентності до азитроміцину та кларитроміцину (Principi N., Esposito S., 2013). Саме тому в країнах ЄС, у яких нерідко реєструються макролідорезистентні штами збудників НП, відповідно до останніх рекомендацій при лікуванні пневмонії в амбулаторних умовах макроліди не повинні застосовуватися у вигляді монотерапії (EBM Guidelines, 2017).

Бактерицидний АБ більш ефективний, ніж бактеріостатичний?

При порівнянні амінопеніцилінів, фторхінолонів та макролідів такого погляду дотримується частина лікарів України, створюючи своєрідний міф щодо АБТ, прокоментований в роботі B. Spellberg (2016). У ній автором це положення було описано так: бактерицидні АБ мають більш високу клінічну ефективність і демонструють більш низьку ймовірність розвитку антибіотикорезистентності до них, ніж бактеріостатичні препарати. Коментар автора був таким: попри те, що лікарі в усьому світі, як і раніше, віддають перевагу бактерицидним АБ, важливо відзначити, що останні не мають явної переваги в ефективності перед бактеріостатичними. Крім того, немає жодного науково обґрунтованого факту, який підтверджує думку про те, що бактеріостатичні АБ сприяють селекції антибіотикорезистентності більшою мірою, ніж бактерицидні.

Факт бактеріостатичності або бактерицидності не повинен бути визначальним моментом при призначенні пацієнтові АБТ. Звичайно, є інші дослідження з проблеми порівняння ефективності бактерицидних та бактеріостатичних АБ. Так, у роботі Pharmacoepidemiology and Drug Safety (2001) проведено вивчення ефективності левофлоксацину (бактерицидний АБ) в порівнянні з такою макролідів (кларитроміцин, азитроміцин), які відносяться до бактеріостатичних АБ, в лікуванні хворих на НП. Клінічна відповідь пацієнтів на терапію склала 94% для левофлоксацину, 91,5% для азитроміцину та 87,8% для кларитроміцину; ерадикація збудника мала місце в 95% спостережень для левофлоксацину та 79,2% для кларитроміцину, що продемонструвало приблизно однакову ефективність лікування пацієнтів бактерицидними та бактеріостатичними препаратами. Слід також підкреслити, що питання більшої/меншої ефективності АБТ за вказаними критеріями вже не обговорюється в сучасній науковій літературі.

3. Чи може парентеральний шлях введення АБ підвищити ефективність лікування хворих на нетяжку НП?

Це питання теж нерідко обговорюється як лікарями, так і пацієнтами. Воно стосується не лише використання АБ у хворих, госпіталізованих у стаціонар. В амбулаторних умовах перевага повинна надаватися саме пероральному прийому АБ, оскільки пацієнти, як правило, не перебувають у тяжкому стані і не потребують проведення інтенсивної терапії. Тому препарати простіше приймати перорально, їх вартість нижча, усуваються додаткові витрати на введення парентеральних АБ, покращується комплаєнс тощо.

Парентеральне введення АБ виправдане у випадках неможливості прийому препарату всередину, при наполяганні пацієнта, його родичів або опікунів, відмові хворому в госпіталізації або її неможливості. Так, у роботі T.K. Marras і співавт. (2004) було доведено однаковий вплив внутрішньовенного та перорального введення АБ на показники клінічної ефективності й смертності серед хворих на нетяжку НП зі звичайним рівнем імунітету. Отже, парентеральне введення АБ в амбулаторних умовах при НП не виявляє доведених переваг перед пероральним і має використовуватися лише в поодиноких випадках (наприклад, при передбачуваному низькому комплаєнсі, відмові чи неможливості своєчасної госпіталізації пацієнта), що підкреслюється у відповідному вітчизняному протоколі (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016).

Паралельно із цим питанням логічно було б обговорити можливості ступінчастої терапії пацієнтів з НП, яка частіше використовується в стаціонарних умовах, але може мати місце й при амбулаторному лікуванні. Ступінчаста терапія – це двоетапне застосування протиінфекційних препаратів з переходом з парентерального на непарентеральний (зазвичай пероральний) шлях введення в якомога більш короткі терміни з урахуванням клінічного стану пацієнта (Страчунский Л.С., Розенсон О.Л., 1997). Слід відмітити, що наразі є декілька варіантів ступінчастої терапії: 1) власне ступінчаста терапія (sequential therapy), наприклад переведення пацієнта з парентерального введення левофлоксацину на його пероральний прийом; 2) послідовна терапія (switch therapy), наприклад переведення пацієнта з парентерального введення цефтріаксону на пероральний прийом цефподоксиму; 3) низхідна терапія (step-down therapy), наприклад переведення пацієнта з парентерального введення цефтріаксону на пероральний прийом амоксициліну/клавуланату (Березняков И.Г., 2018).

При аналізі переваг ступінчастої терапії виявляється, що для лікувального закладу це означає зниження витрат унаслідок меншої вартості оральних форм АБ, усунення додаткових витрат на введення парентеральних препаратів, більш ранню виписку хворих зі стаціонару, що зменшує вартість лікування і ризик виникнення нозокоміальної інфекції. Але й для пацієнта перелік переваг достатньо значущий і полягає в зменшенні кількості ін'єкцій, більшому комфорті, зниженні ризику виникнення постін'єкційних ускладнень, більш ранній виписці з лікарні, покращенні психоемоційного стану, зменшенні частоти нозокоміальної інфекції (Страчунский Л.С., Розенсон О.Л., 1997). При цьому виникають додаткові запитання щодо вибору критеріїв для переведення пацієнта з парентерального на пероральний шлях введення АБ або для відмови йому в цьому, термінів здійснення переведення, ефективності та безпеки ступінчастої АБТ тощо.

Критерії переведення хворих на НП на ступінчасту терапію в нашій країні були чітко сформульовані ще у 2007 р. наказом МОЗ України № 128, підтверджені у відповідному протоколі у 2016 р. (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016) і виглядають так:

- вісутність лихоманки (<37,5 °С) при двох вимірюваннях з інтервалом 8 год;
- зменшення вираженості задишки;
- відсутність порушення свідомості;
- позитивна динаміка інших симптомів захворювання;
- відсутність порушень всмоктування в травному тракті;
- згода пацієнта на пероральний прийом АБ.

Як правило, можливість переходу на пероральне застосування АБ з'являється через 2-4 дні від початку лікування. При цьому перевагу надають АБ, які мають парентеральну та пероральну форми випуску. Можливе й призначення АБ інших груп, які мають подібний спектр антибактеріальної дії та однаковий рівень набутої резистентності.

Як критерії виключення пацієнтів з числа кандидатів на переведення на пероральний прийом АБ слід розглядати такі:

- тяжкість захворювання (слід чекати поліпшення клінічного стану після початкової парентеральної терапії);
- небажання пацієнта переходити на пероральний прийом АБ;
- локалізація інфекційного процесу: інфекційний ендокардит, менінгіт, абсцес мозку, орбітальний целюліт, інші інфекції ЦНС, ендофтальміт;
- порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті:
  - ✓ наявність назогастрального зонда і відсмоктування через нього вмісту шлунка;
  - ✓ тяжка/стійка нудота і блювання;
  - ✓ синдром мальабсорбції;
  - ✓ задокументована кишкова непрохідність;
  - ✓ утруднення при ковтанні або порушення свідомості;
- шок.

При визначенні термінів переведення хворих з парентерального введення АБ на прийом ліків всередину мають місце 2 підходи: при досягненні стабілізації клінічного стану пацієнта; через певний термін парентеральної АБТ (зазвичай через 2 доби) незалежно від досягнутого ефекту.

У метааналізі результатів 6 рандомізованих клінічних досліджень (Athanassa Z. et al., 2008) була продемонстрована зіставна клінічна ефективність раннього (через 2-4 дні) переходу пацієнтів з НП на пероральну терапію і продовження парентерального введення АБ. Майже аналогічні результати були отримані (Sanchez F. et al., 2003) при порівняльній оцінці ефективності ступінчастої та парентеральної терапії хворих на НП макролідами (азитроміцин та кларитроміцин). Слід мати на увазі, що якщо біодоступність макролідів (азитроміцину та кларитроміцину) при пероральному прийомі становить 37-55%, то для фторхінолонів (офлоксацин, левофлоксацин) вона сягає майже 100%. Отже, лікарі України повинні частіше використовувати можливості ступінчастої терапії АБ.

4. Чи перевищує комбінована АБТ за ефективністю монотерапію АБ?

Доказових даних про переваги комбінованої АБТ у порівнянні з монотерапією АБ при НП дотепер не отримано, у зв'язку із чим використання комбінованих режимів АБТ в амбулаторній практиці не обґрунтоване. Так, у метааналізі результатів 6 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) V.F. Corrales-Medina та D.M. Musher (2011) був вивчений вплив комбінованої АБТ β-лактамом і макролідом у порівнянні з монотерапією β-лактамом на результати лікування хворих на НП, зумовлену переважно пневмококом. Автори не виявили при цьому більшої ефективності комбінованої терапії в порівнянні з монотерапією АБ, а також зробили висновок, що призначення комбінації антибіотиків (наприклад, β-лактама і макроліда) не слід розглядати як обґрунтування скорочення тривалості АБТ в амбулаторних хворих на НП.

У відповідних вітчизняних рекомендаціях розглядається лише одна ситуація щодо комбінованого використання АБ в амбулаторних умовах, а саме в разі неефективності парентеральної АБТ цефалоспорином ІІІ покоління (наприклад, у випадку атипових збудників НП) до лікування слід додати макролід до β-лактама або замість такої комбінованої терапії використати фторхінолон III-IV покоління (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016). Отже, комбінована терапія АБ переважно має використовуватися в госпіталізованих пацієнтів з НП ІІІ та IV клінічних груп.

5. Чи дозволяють більш високі дози АБ підвищити комплаєнс?

Важливий вплив на комплаєнс має кількість прийомів препарату на добу. Так, згідно з даними J. Cockburn (1987), у 25% випадків пацієнти порушують рекомендації лікаря, якщо кратність прийому дорівнює трьом. Найчастіше це зумовлено необхідністю постійно пам'ятати про прийом препарату, поєднувати цей процес з прийомом їжі, а отже, обирати оптимальний час протягом доби. В умовах сучасного ритму життя скоординувати всі ці моменти можливо ціною додаткових зусиль і внесення змін у розпорядок дня пацієнта. Дослідження також показало, що, якщо зменшити число прийомів до двох, комплаєнс підвищиться незначно і становитиме лише 76%. Вражаючі результати були отримані при призначенні препарату з кратністю прийому 1 р/добу. У цьому випадку призначення лікаря виконували вже 95% учасників дослідження. Таким чином, для успішного комплаєнсу бажано приймати АБ один раз на добу.

6. Якими є критерії ефективності/неефективності АБТ у хворих на НП?

Оцінку ефективності АБТ обраним препаратом першого ряду необхідно **(обов'язково!)** проводити через 48-72 год від початку лікування при повторному огляді пацієнта. В амбулаторних умовах доцільним є телефонний контакт з пацієнтом на 2-й день від початку лікування. Основними критеріями ефективності в ці терміни слід вважати зменшення вираженості інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. Якщо на початку терапії в пацієнта були відсутні ці прояви хвороби, слід орієнтуватися на загальний стан, показники аналізу крові (кількість лейкоцитів, рівень ШОЕ). За наявності позитивної динаміки цих показників призначену АБТ продовжують. Якщо ж у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика прогресує, лікування слід вважати неефективним; АБ необхідно замінити на альтернативний препарат, а також вирішити питання про доцільність госпіталізації пацієнта (Негоспітальна пневмонія

Продовження на стор. 18.

С.В. Зайков, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Тактичні питання раціонального застосування антибіотиків в амбулаторній практиці

Продовження. Початок на стор. 16.

у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016).

7. Якими є критерії достатності АБТ у хворих на НП?

АБТ може бути припинена за наявності таких ознак:

- температура тіла <37,5 °С;
- відсутність симптомів інтоксикації;
- відсутність ознак дихальної недостатності (частота дихання <20/хв);
- відсутність гнійного мокротиння;
- кількість лейкоцитів крові $<10\times10^9$/л, нейтрофілів <80%, юних форм <6%;
- відсутність негативної динаміки за даними рентгенологічного дослідження (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016):
- стійкий субфебрилітет (температура тіла в межах 37,0-37,5 °С) за відсутності інших ознак бактеріальної інфекції (може бути проявом неінфекційного запалення, постінфекційної астенії, медикаментозної лихоманки);
- збереження залишкових змін на рентгенограмі (інфільтрація, посилення легеневого рисунка (можуть зберігатися протягом ≥1-2 міс після перенесеної пневмонії);
- сухий кашель може зберігатися протягом ≥1-2 міс після перенесеної пневмонії, особливо в курців і пацієнтів із ХОЗЛ;
- збереження хрипів під час аускультації (сухі хрипи можуть зберігатися протягом ≥3-4 тиж після перенесеної пневмонії та свідчать про природний перебіг захворювання (локальний ендобронхіт або пневмосклероз);
- збільшення показника ШОЕ (неспецифічний показник, не є лише ознакою бактеріальної інфекції);
- слабкість, що зберігається, пітливість (прояви постінфекційної астенії).

8. Якою є пацієнторієнтована ротація АБ?

Така ротація базується на урахуванні антибактеріального анамнезу пацієнта: якщо інфекційному захворюванню передувала АБТ β-лактамами, макролідами або фторхінолонами з будь-якого приводу, є суттєвий ризик носійства резистентних до цих АБ штамів мікроорганізмів, які можуть бути причинними для нового епізоду інфекційної патології. Тривалість часу, протягом якого зберігається негативний вплив попередньої АБТ, точно не встановлена, найімовірніше вона становить не менше 3 міс. Саме тому у випадку нового захворювання слід застосовувати АБ іншого класу, ніж той, що був використаний у попередні 3 міс.

Впровадження такої технології дозволяє відмовитися від пошуку будь-якого одного АБ або класу АБ, який би завжди перевершував інші в лікуванні інфекцій тієї чи іншої локалізації. Навпаки, оптимальною клінічною практикою стає чергування АБ різних класів за умови, що вони активні стосовно ймовірного збудника, а рівень набутої резистентності до них залишається низьким (Березняков И.Г., 2018).

9. Якою є тривалість курсу АБТ для пацієнтів із НП?

Мабуть, це одне з найчастіших запитань і, нерідко, суперечливих аспектів амбулаторного застосування АБ. Вітчизняні рекомендації щодо ведення хворих на НП (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016) дають такі відповіді: у пацієнтів з легким перебігом НП АБТ може бути завершена після нормалізації температури тіла протягом 3-5 днів. У таких випадках тривалість лікування становить зазвичай 7 днів. При отриманні клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазмену або хламідійну етіологію НП, тривалість АБТ збільшується до 10-14 днів. Якщо отримано позитивний результат від лікування, заміна АБ у ці терміни недоцільна. При легкому перебігу захворювання є можливість застосування коротких курсів (3-5 днів) деяких АБ (азитроміцин, респіраторні фторхінолони). Слід зазначити, що короткий курс АБТ доцільно використовувати лише в пацієнтів із неускладненим перебігом НП. Короткі курси можуть бути недостатньо ефективними в осіб похилого віку, з хронічними супутніми захворюваннями, у хворих при повільній клінічній відповіді на лікування, а також у випадках НП, спричиненої *S. aureus, P. aeruginosa*.

У цілому рекомендації вітчизняних фахівців співпадають з думками закордонних експертів. Так, АБТ пацієнтів з НП може тривати 5 днів за умови, що у хворого відсутня лихоманка протягом 48-72 год і зберігається не більше однієї ознаки клінічної нестабільності (Mandell L.A. et al., 2007). Звичайно, що критерії задовільної відповіді на стартову АБТ, напевно, будуть уточнюватися, але нині (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016) найбільш вагомі такі: 1) температура тіла ≤37,8 °С до завершення 3-ї доби лікування + наявність не більш ніж однієї пов'язаної з НП ознаки клінічної нестабільності (систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень >100/хв, частота дихальних рухів >24/хв, SaO_2 <90%, PaO_2 <60 мм рт. ст. при диханні кімнатним повітрям).

Слід підкреслити, що у великій кількості досліджень із серйозною доказовою базою показано високу ефективність і безпеку коротких курсів АБТ у пацієнтів із нетяжкою НП. Так, P. Leophante та співавт. (2002) не було виявлено суттєвих розбіжностей у результатах лікування 244 хворих на НП цефтріаксоном протягом 5 або 10 днів за такими критеріями, як нормалізація температури тіла та клінічного стану пацієнтів на 10-й день спостереження, повне одужання на 30-45-й день.

Порівняльна ефективність коротких (7 діб) і традиційних (>7 діб) курсів АБТ у хворих на нетяжку НП була оцінена в метааналізі результатів низки клінічних досліджень (Li J.T. et al., 2007). Автори виявили переваги короткострокової АБТ за впливом на частоту ерадикації збудника НП, частоту випадків клінічних невдач лікування, показник смертності пацієнтів. Аналогічні результати про переваги короткострокового (7 діб) курсу АБТ над традиційним (>7 діб) за впливом на показники клінічної ефективності по завершенню АБТ, частоти її побічних ефектів, смертності отримали автори іншого метааналізу результатів клінічних досліджень (Dimopoulos G. et al., 2008).

Лише обмежені клінічні дані (El Moussaoui R. et al., 2006) свідчать про ефективність 3-денної парентеральної АБТ амінопеніцилінами у хворих на НП з груп низького і середнього ризику (не вище IV класу за шкалою PSI) порівняно з 8-денним застосуванням АБ цього класу. При цьому критерії достатності 3-денної парентеральної АБТ чітко не визначені, але обов'язково включають в себе зниження температури тіла нижче фебрильної та покращення інших симптомів НП; до того ж у кожного четвертого-п'ятого хворого на НП після 3-денної парентеральної АБТ знадобиться продовження введення АБ (усередину або парентерально), що не дозволяє рекомендувати такий короткий курс АБТ амінопеніцилінами для повсякденної практики.

Можливі підходи до скорочення тривалості АБТ пацієнтів з НП:

- **використання АБ з тривалим періодом напіввиведення (наприклад, азитроміцину);**
- **збільшення разової дози АБ (наприклад, левофлоксацину);**
- **парентеральне введення АБ (відсутність переваг, особливо на амбулаторному етапі);**
- **використання комбінацій АБ (відсутність переваг, особливо на амбулаторному етапі).**

Доцільно розглянути перспективи першого та другого положень. Так, клінічна ефективність азитроміцину в порівнянні з такою інших АБ у хворих на НП відображена в метааналізі 18 РКД (n=1664; 1990-1999), у тому числі в 10 – за участю дорослих осіб. Проаналізовано клінічну ефективність азитроміцину проти β-лактамів (амоксицилін/клавуланат, цефаклор, пеніцилін) і макролідів (еритроміцин, кларитроміцин, джозаміцин, рокситроміцин) (Contopoulos-Ioannidis D.G. et al., 2001); азитроміцин виявився кращим на 30% за інші АБ за показником ризику клінічних невдач.

Результати РКД за участю 203 хворих на НП легкого та середньотяжкого перебігу (O'Doherty B., Muller O., 1998) продемонстрували однакову клінічну (94% проти 95%) та мікробіологічну (97% проти 91%) ефективність азитроміцину в дозі 500 мг/добу протягом 3 днів та кларитроміцину 250 мг 2 р/добу протягом 10 днів при хорошій переносимості обох схем АБТ.

Аналогічні результати навели автори іншого дослідження (Paris R. et al., 2008), у якому було отримано подібну клінічну (92,6% проти 93,1%) та мікробіологічну (91,4% проти 90,9%) ефективність високої дози (1 г/добу) азитроміцину протягом 3 днів і стандартної дози (875/125 мг 2 р/добу) амоксициліну/клавуланату. G. Rahav і співавт. (2004) проведено оцінювання результатів лікування 108 пацієнтів із НП, які були розподілені на дослідну групу (азитроміцин 500 мг/добу протягом 3 днів) та групу порівняння (10-денний курс амоксициліну, амоксициліну/клавуланату, доксицикліну, рокситроміцину, цефуроксиму, цефаклору або еритроміцину). Клінічна ефективність лікування в групі азитроміцину виявилася вищою, ніж у групі порівняння (98% проти 87% випадків).

Надалі на підставі доказових даних були офіційно затверджені (спочатку в США, пізніше в країнах Європи) короткі (3-5-денні) курси лікування пацієнтів із НП азитроміцином за такими схемами: 1) усередину по 0,5 г 1 р/добу протягом 3 днів; 2) усередину 0,5 г у 1-й день, потім по 0,25 г 1 р/добу – з 2-го по 5-й день (D'Ignazio J. et al., 2005).

Можливість ефективного застосування високодозових коротких курсів левофлоксацину у хворих на НП також знайшла підтвердження в низці досліджень. Так, результати лікування 528 дорослих осіб з НП різного ступеня тяжкості (класи I-IV за шкалою PSI) в амбулаторних та стаціонарних умовах були проаналізовані авторами дослідження (Dunbar L. et al., 2003). Під час проведення АБТ ними використано левофлоксацин по 750 мг/добу протягом 5 днів або по 500 мг/добу протягом 10 днів. Частота нормалізації температури тіла та припинення виділення гнійного мокротиння на 3-й день лікування була навіть дещо вищою (92,4% проти 91,1%) у хворих на НП, які отримували короткий високодозовий, а не традиційний, курс левофлоксацину. Також вищою виявилася й клінічна ефективність (одужання або значне покращення стану) на 7-14-й день після завершення лікування при застосуванні високих доз цього АБ коротким курсом. Частота побічних ефектів АБТ була невисокою (0,1-2% випадків) і майже однаковою в обох групах обстежених.

Очікуваний зворотний розвиток симптомів НП відбувається в тривалі часові терміни та може виглядати так: зникнення лихоманки (1 тиж), біль у грудній клітці та продукція мокротиння повинні суттєво зменшитися (4 тиж), кашель і задишка повинні суттєво зменшитися (6 тиж), більшість симптомів має зникнути, але стомлюваність може все ще зберігатися (3 міс), більшість хворих повертається до нормального стану здоров'я (6 міс) (National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (including community-acquired pneumonia), 2014). Звичайно, це не може бути пов'язане з більш короткими термінами проведення АБТ.

При цьому серед частини лікарів все ж побутує міф про те, що скорочення тривалості АБТ сприяє розвитку антибіотикорезистентності патогенів. Цей міф спочатку описаний, а потім розвінчаний B. Spellberg (2016). Вигляда є це так: щоб не допустити селекції антибіотикорезистентності, пацієнти повинні приймати запропоновану дозу АБ навіть після того, як відчують суттєве покращення свого стану. Дослідник обґрунтовано пропонує замінити цей міф новим принципом: «Коротше – означає краще». Пацієнти повинні бути поінформовані про те, що в разі значного поліпшення самопочуття на тлі прийому АБ їм слід обов'язково порадитися з лікарем з приводу відміни препарату раніше запланованого терміну.

Клініцисти також мають бути готові до цього і не боятися гнучкого ставлення до тривалості АБТ. Продовження курсу АБТ після зникнення симптомів у пацієнта з гострою інфекцією не несе жодної практичної користі, сприяє селекції антибіотикорезистентності. Крім того, тривала АБТ також асоціюється зі зростанням частоти небажаних побічних явищ, збільшенням вартості лікування, зниженням комплаєнсу, підвищенням ризику резистентності збудників, особливо при застосуванні низьких доз АБ (Guillemot D. et al., 1998).

У яких випадках показана більш тривала АБТ НП?

Більш тривала АБТ може знадобитися пацієнтам з гіршою відповіддю

на лікування, зі стафілококовою НП з бактеріємією, з ускладненою НП (емпієма, абсцес), з легіонельозною НП (Hayashi Y., Paterson D.L., 2011).

Таким чином, короткий курс АБТ слід розглядати в першу чергу у хворих, які швидко відповіли на стартову АБТ. Наразі поки невідомо, чи чинить подібні ефекти комбінована АБТ. Короткі (не більш ніж 7 днів) курси АБТ у дорослих хворих на нетяжку НП так само ефективні, як і більш тривалі. Доведено ефективність і безпеку лікування пацієнтів з нетяжкою НП 5-денними курсами азитроміцину (у стандартному дозуванні) та левофлоксацину (у високій дозі, 750 мг/добу). Азитроміцин у курсовій дозі 1,5 г може застосовуватися й 3-денним курсом. При цьому потрібна обережність при екстраполяції цих висновків на госпіталізованих пацієнтів із середньотяжкою та тяжкою НП.

На сьогодні пропозиції національних і міжнародних професійних спілок щодо тривалості АБТ у хворих на НП виглядають так: 1) 7 днів – у хворих з неускладненою нетяжкою НП (Lim W.S. et al., 2009); 2) ≤8 днів – у хворих, які відповіли на лікування згідно з критеріями клінічної стабільності (Woodhead M. et al., 2011); 3) 7 днів при нетяжкій НП, 3-5 днів при використанні азитроміцину або респіраторних фторхінолонів, 10-14 днів для пацієнтів з підозрою на мікоплазмену або хламідійну етіологію НП (Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016).

Незважаючи на чинні рекомендації, лікарю все ж у кожному конкретному випадку слід визначати тривалість АБТ залежно від початкової тяжкості захворювання, стану імунної системи, наявності супутньої патології та/або ускладнень, термінів досягнення клінічного ефекту, вибору АБ (включно з лікарською формою, шляхом введення препарату та ін.).

10. Які особливості АБТ пацієнтів із ХОЗЛ/ХБ?

У підходах до АБТ хворих із загостреннями ХОЗЛ останніми роками відбуваються певні зміни. Так, авторами Кокранівської співпраці (Vollenweider D.J. et al., 2012) доведені переваги ведення цієї категорії пацієнтів з використанням АБ у порівнянні із застосуванням плацебо в стаціонарних і амбулаторних умовах; з'являються публікації з рекомендаціями в більшості (>80%) випадків проводити терапію загострень в амбулаторних умовах (Фещенко Ю.І. та співавт., 2013).

Одним з важливих моментів у лікуванні загострень ХОЗЛ є АБТ, спрямована на бактеріальні патогени, які найчастіше є причинами загострення: *H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis* та ін. (Звичайно, у рамках цієї публікації ми не обговорюємо етіологічну роль вірусів у загостренні ХОЗЛ, що теж є досить значною.) Дослідження чутливості АБ до цих збудників, проведені в Україні (2014-2016), показали, що *H. influenzae, S. pneumoniae* чутливі до більшості β-лактамів (ампіцилін, амоксицилін, цефтріаксон, цефуроксим аксетил). Цефаклор і пеніцилін для прийому всередину продемонстрували порівняно меншу чутливість. Високою антибактеріальною активністю стосовно *H. influenzae* відзначився азитроміцин (Torumkuney D. et al., 2018).

При цьому в різних країнах дотепер практикуються дещо різні підходи до початку АБТ бактеріальних загострень ХОЗЛ. Відповідно до міжнародних (COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report) та вітчизняних (Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016) рекомендацій щодо лікування пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, призначення АБТ показане: 1) хворим з I типом загострення за критеріями N.R. Anthonisen і співавт. (1987) (посилення задишки, збільшення кількості мокротиння та його гнійності); 2) хворим із II типом (при обов'язковій наявності підвищеної гнійності мокротиння); 3) у разі загострення у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ; 4) за наявності тяжкої інтеркурентної патології, ослабленим пацієнтам, особам похилого і старечого віку; 5) за наявності в анамнезі тяжкої або часто рецидивуючої бактеріальної інфекції. При цьому користь від АБ при загострені ХОЗЛ, незважаючи на їх часту бактеріальну причину, залишається спірною, хоча, за статистикою, представленою в Кокранівській базі даних, застосування АБ при інфекційному загостренні ХОЗЛ зменшує ризик смерті на 77%, ризик невдачі терапії загострення – на 53%, гнійність мокротиння – на 44% (Ram F.S. et al., 2006).

Призначення АБ однозначно показане хворим із загостренням ХОЗЛ за наявності всіх 3 кардинальних симптомів загострення (збільшення задишки, обсягу мокротиння та його гнійності) або ж 2 кардинальних симптомів, якщо один з них – збільшення гнійності мокротиння чи потреба в механічній вентиляції легень (Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016). Рекомендована тривалість АБТ становить 5-10 днів, на клінічний успіх лікування вказують зменшення задишки та гнійності мокротиння.

Отже, наразі для лікування загострень ХОЗЛ зазвичай рекомендуються 3 групи препаратів: 1) β-лактами – амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, пероральні цефалоспорини II покоління (цефуроксим аксетил, цефаклор); 2) макроліди (кларитроміцин, азитроміцин, спіраміцин); 3) фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин). АБ хворим із загостренням ХОЗЛ призначаються емпірично без ідентифікації збудника. Препаратами вибору є β-лактами або макроліди (за відсутності високого ризику виникнення інфекції *Pseudomonas spp.*), альтернативними – фторхінолони. У випадку наявності такого ризику, пов'язаного з низькими функціональними легеневими показниками хворих, прийомом кортикостероїдів, частими курсами АБТ, низьким харчовим статусом пацієнтів, наявністю бронхоектазів, частіше призначаються респіраторні фторхінолони.

Утім, є й дещо інші рекомендації закордонних фахівців. Оскільки найбільш імовірними патогенами при загострені ХОЗЛ є *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis* та віруси, експерти SHARP Antimicrobial Stewardship Program (Last Updated Oct 2017) у таких ситуаціях рекомендують використовувати доксициклін 100 мг 1 р/добу протягом 5 днів або азитроміцин 500 мг 1 р/добу протягом 5 днів, або левофлоксацин по 750 мг 1 р/добу протягом 3-5 днів, однак останній частіше призначається пацієнтам у таких ситуаціях, як тяжкий загальний стан, низькі показники функції зовнішнього дихання ($ОФВ_1$ <50%), частота загострень ХОЗЛ >3 за рік. Автори британських рекомендацій (Management and treatment of common infection – antibiotic guidance for primary care: for consultation and local adaptation; PHE26 September 2017) також вказують на можливість використання у цієї категорії пацієнтів доксицикліну, але в дозі 200 мг 1 р/добу протягом 5 днів, кларитроміцину з модифікованим вивільненням (500 мг 1 р/добу протягом 5 днів, амоксициліну 500 мг 3 р/добу або амоксициліну/клавуланату 500/125 мг 3 р/добу протягом 5 днів).

Яким є вибір АБ при загостреннях ХБ?

На відміну від чітких рекомендацій щодо АБТ у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, на сьогодні настанов щодо ведення хворих із загостренням ХБ немає, утім було проведено низку РКД, результати яких можна використовувати при виборі АБ та тривалості АБТ у відповідних категорій пацієнтів. Більшість цих досліджень були присвячені вивченню ефективності азитроміцину та левофлоксацину в порівнянні з амоксициліном, амоксициліном/клавуланатом, іншими макролідами та фторхінолонами. Так, доведено, що клінічна (79,2% проти 81,7%) та мікробіологічна (81,4% проти 79,8%) ефективність лікування пацієнтів з загостренням ХБ коротким курсом левофлоксацину в дозі 750 мг 1 р/добу протягом 3-5 днів така ж, як і при застосуванні 10-денного курсу амоксициліну/клавуланату в дозі 875/125 мг 2 р/добу (Infectious Disease Research, Clinical Affairs, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, New Jersey, 2004). В іншому дослідженні за участю 322 пацієнтів із загостренням ХБ (Swanson R.N. et al., 2005) продемонстрована зіставна клінічна ефективність (93% проти 94% на 10-12-й день та 85% проти 82% на 21-24-й день спостереження) короткого курсу азитроміцину (500 мг/добу протягом 3 днів) і традиційного лікування (10-денний курс кларитроміцину по 500 мг 2 р/добу).

Результати РКД за участю 50 пацієнтів із загостренням ХБ (Mertens J.C. et al., 1992) довели більш високу клінічну (100% проти 92% на 5-й день та 96% проти 80% на 12-й день спостереження) ефективність азитроміцину (500 мг/добу протягом 3 днів) порівняно з амоксициліном 500 мг 3 р/добу протягом 5 днів. Автори ще одного РКД (Hoepelman I.M. et al., 1997), яке охопило 144 пацієнтів із загостренням ХБ, показали зіставну клінічну ефективність (95% проти 90% на 14-й день та 77% проти 66% на 30-й день спостереження) короткого курсу азитроміцину (500 мг/добу протягом 3 днів) та традиційного лікування (10-денний курс амоксициліну/клавуланату по 625 мг 3 р/добу). Результати РКД, яке включало пацієнтів (n=342) із загостренням ХБ (Zervos M. et al., 2007), продемонструвало зіставну клінічну ефективність (90% проти 90% на 10-12-й день та 81,0% проти 82,0% на 22-26-й день спостереження) коротких курсів азитроміцину (500 мг/добу протягом 3 днів) та моксифлоксацину (по 400 мг/добу протягом 5 днів). Метааналіз (Barsic B. et al., 2002) результатів 21 РКД (3565 пацієнтів із загостренням ХБ) показав зіставні рівні клінічної (89,7% проти 88,3%) та мікробіологічної (87,7% проти 88,4%) ефективності азитроміцину (500 мг/добу протягом 3-5 днів) і традиційних курсів інших АБ (амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефаклор, цефуроксим, кларитроміцин, рокситроміцин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин).

Таким чином, у більшості досліджень при загострені ХБ для проведення АБТ частіше рекомендуються короткі курси макролідів (зокрема, азитроміцину в дозі 500 мг/добу протягом 3-5 днів) і фторхінолонів (зокрема, левофлоксацину в дозі 750 мг 1 р/добу протягом 3-5 днів). Проте слід мати на увазі й можливість застосування в цієї категорії хворих амоксициліну, амоксициліну/клавуланату, цефуроксиму.

Яку роль відіграють АБ при загостреннях БА?

Роль АБ у лікуванні загострень бронхіальної астми (БА) не підтверджується доказовою базою, окрім ситуацій, коли є серйозні свідчення на користь наявності інфекції легень, як-от лихоманка і гнійне мокротиння або ознаки пневмонії при рентгенологічному дослідженні легень (Бронхіальна астма. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, НАМНУ, 2016; Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018). Інтенсивну терапію із застосуванням кортикостероїдів слід розпочати до розгляду можливості АБТ. Вибір АБ при цьому логічно здійснювати на основі відповідних положень щодо ведення пацієнтів із пневмонією та/або загостренням ХОЗЛ.

11. Макроліди та фторхінолони при НП: коли це резервна терапія, а коли – стартова?

Відповідно до вітчизняних та закордонних рекомендацій, як про це йшлося раніше, стартовими препаратами для пацієнтів з нетяжкою НП I клінічної групи є пероральний амоксицилін або макроліди, і лише за неможливості прийому цих АБ хворими їм призначаються респіраторні фторхінолони III-IV покоління. У хворих II клінічної групи як стартова терапія застосовується амоксицилін/клавуланат або цефалоспорин II покоління (цефуроксим аксетил), альтернативними засобами є фторхінолони III-IV покоління. Чому ж ампіцилін і цефалоспорини майже не розглядаються як препарати вибору при респіраторних інфекціях? Це пояснюється тим, що ампіцилін і цефалоспорини I покоління є сильними індукторами продукції β-лактамаз 1-ї групи і швидко руйнуються під їх дією. Набута резистентність до цефалоспоринів II-III покоління може розвинутися у випадках хромосомних мутацій, які призводять до постійної гіперпродукції цефалоспориназ 1-ї групи.

Заслуговує на увагу ще одна обставина: з інгібіторів β-лактамаз до сильних індукторів продукції цефалоспориназ 1-ї групи належить клавуланова кислота (Livermore D.M., 1995; Эйдельштейн М.В., 2001). Отже, у разі НП макроліди часто є препаратами вибору, а фторхінолони все ж здебільшого залишаються резервними АБ.

Дещо інша ситуація має місце в пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ/ХБ, коли макроліди (азитроміцин у дозі 500 мг/добу протягом 3-5 днів) та фторхінолони (левофлоксацин у дозі 750 мг/добу протягом 3-5 днів) короткими курсами, а також амоксицилін/клавуланат призначаються частіше, ніж хворим на НП.

12. Яке клінічне значення небактеріальних ефектів макролідів?

У низці досліджень (Labro M.T., 1998; Labro M.T., Abdelhaffar H., 2001; Culic O. et al., 2002; Amsden G.J., 2005; Faverio P. et al., 2017 та ін.) було продемонстровано наявність у сучасних макролідів, особливо в азитроміцину та кларитроміцину, важливих небактеріальних ефектів, які мають значення в клінічній практиці. Так, зазначені макроліди чинять модулюючий вплив на процеси фагоцитозу, хемотаксису й апоптозу нейтрофілів; пригнічують окислювальний вибух, у результаті чого зменшується утворення високоактивних з'єднань кисню, здатних ушкоджувати клітини і тканини; відновлюють порушений баланс Т-хелперів; гальмують синтез і секрецію прозапальних цитокінів, фактора некрозу пухлини; підсилюють секрецію протизапальних цитокінів; здатні руйнувати біоплівки, які захищають патогени від АБ, перешкоджають їх подальшому утворенню; регулюють гомеостаз сурфактанту, внаслідок чого реалізують клінічно значущі імунотропні, протизапальні, муколітичні, бронходилататорні властивості. Усе це має особливе значення при хронічній патології органів дихання (БА, ХОЗЛ, ХБ, муковісцидоз, бронхоектатична хвороба), тож лікарі повинні враховувати описані ефекти при призначенні саме цього класу АБ.

13. Якими є очікувані результати АБТ?

Щоб оцінити результати АБТ, можна скористатися клінічними та мікробіологічними даними. Останнім часом більшість клінічних досліджень, здебільшого закордонних, присвячена порівняльній оцінці клінічної та бактеріологічної ефективності респіраторних фторхінолонів, макролідів (азитроміцин, кларитроміцин) та β-лактамів (здебільшого захищених пеніцилінів) у лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів.

Практично всі дослідники сходяться на думці про зіставну ефективність цих груп АБ, проте за впливом на подальший перебіг захворювання констатуються певні відмінності. Клінічна результативність АБТ майже не відрізнялася між групами пацієнтів, які отримували макроліди та фторхінолони, амоксицилін/клавуланат і фторхінолони,

Продовження на стор. 21.

ТАЙГЕРОН®

(левофлоксацин)

таблетки 500 мг, 750 мг

Тайгерон – сильний як тигр!

Виробник:
«Кусум Хелтхкер Пвт Лтд»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.gladpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ТАЙГЕРОН® Р.П. МОЗ України № UA/9539/02/01, № UA/9539/02/02. **Склад.** 1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрат у перерахуванні на левофлоксацин 500 мг або 750 мг. Допоміжні речовини: повідон К29/32, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, покриття Opadry 03B84681 рожевий: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколі, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172). **Лікарська форма.** Таблетки. **Назва і місцезнаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. СП-289 (А), РІІКО Індастріалареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТС J01M A12. **Показання для застосування.** Гострі синусити, загострення хронічних бронхітів, пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції сечовидільного тракту (у тому числі пієлонефрити), хронічний бактеріальний простатит, інфекції шкіри і м'яких тканин. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину або інших хінолонів. Епілепсія, побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. **Побічні ефекти.** *З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, тремор. *З боку органів слуху та рівноваги:* вертиго, шум у вухах. *З боку серцево-судинної системи:* тахікардія, відчуття серцебиття. *З боку дихальної системи:* задишка (диспное), бронхоспазм. *З боку травного тракту:* відсутність апетиту, діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспепсія, розлади травлення, здуття живота, запор. *Гепатобіліарні розлади:* підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГТТП), підвищення білірубіну. *З боку шкіри та підшкірних тканин:* висипання, свербіж, кропив'янка. *З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:* артралгія, міалгія. З боку нирок та сечовивідної системи: підвищені показники креатиніну в сироватці крові. **Фармакологічні властивості.** Левофлоксацин – це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів. При пероральному прийомі швидко та майже цілком всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100%. Після перорального введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення відбувається зазвичай нирками (понад 85% введеної дози). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**

Потужний та швидкий антибактеріальний ефект

Зиоміцин®

таблетки азитроміцину 500 мг, 250 мг

Антибіотик, що призначається для лікування найбільш розповсюджених інфекцій

- Хламідіоз
- Акне
- Інфекції шкіри та м'яких тканин
- Фарингіт / Тонзиліт
- Синусит
- Отит
- Бронхіт / Пневмонія

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ЗИОМІЦИН® Р.П. МОЗ України № UA/10672/01/01, № UA/10672/01/02. **Склад.** 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату у перерахунку на азитроміцин 250 мг або 500 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, повідон К 90, тальк, магнію стеарат, покриття Opadry 04B52069 Yellow: поліетиленгліколь, гіпромелоза, хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171). **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10. **Показання для застосування.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений Chlamydia trachomatis. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компоненту препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків. **Побічні ефекти.** *З боку системи крові:* рідко – тромбоцитопенія. Були поодинокі повідомлення про періоди транзиторної слабовираженої нейтропенії. Однак причинний зв'язок із лікуванням азитроміцином не було підтверджено. *З боку психіки:* рідко – агресивність, неспокій, тривога та нервозність. *З боку нервової системи:* нечасто – запаморочення/вертиго, сонливість, синкопе, головний біль, судоми (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками), спотворення смаку та відчуття запахів; рідко – парестезія, астенія, безсоння. *З боку органу слуху:* рідко – повідомлялося, що макролідні антибіотики спричиняють пошкодження слуху. У деяких пацієнтів, які приймали азитроміцин, повідомлялось про порушення слуху, виникнення глухоти та дзвін у вухах. Відповідно до доступних звітів про подальше медичне спостереження, більшість із цих проблем мали оборотний характер. *З боку серця:* рідко – відчуття серцебиття, аритмія з пов'язаною шлуночковою тахікардією (було виявлено, що вони також спричиняються іншими макролідними антибіотиками). Були рідкі повідомлення про подовження QT і тріпотіння-мерехтіння шлуночків, артеріальну гіпотензію. *З боку травного тракту:* часто – нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття в животі (біль/спазми); нечасто – рідкі випорожнення, метеоризм, порушення травлення, анорексія, диспепсія; рідко – запор, зміна кольору язика, панкреатит. Повідомлялось про псевдомембранозний коліт. *З боку печінки і жовчного міхура:* рідко – гепатит і холестатична жовтяниця, включаючи патологічні показники функціональної проби печінки; у поодиноких випадках – рідкі випадки некротичного гепатиту і дисфункції печінки, що призводило до летального кінця. *З боку шкіри:* нечасто – алергічні реакції, включаючи свербіж і висипання; рідко – алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку і світлочутливість; тяжкі шкірні реакції, а саме поліморфну еритему, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. *З боку скелетно-м'язової системи:* нечасто – артралгія. *З боку сечовидільної системи:* рідко – інтерстиціальний нефрит і гостра ниркова недостатність. *З боку репродуктивної системи:* нечасто – вагініт. Системні порушення: рідко – анафілаксія, включаючи набряк (призводить у рідких випадках до смерті), кандидоз. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**

Виробник:
«Кусум Хелтхкер Пвт Лтд»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.gladpharm.com

С.В. Зайков, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Тактичні питання раціонального застосування антибіотиків в амбулаторній практиці

Продовження. Початок на стор. 16.

амоксицилін/клавуланат і макроліди, однак мікробіологічна ефективність виявилася достовірно нижчою у хворих, які приймали макроліди, у порівнянні з пацієнтами, які отримували фторхінолони. Так, було проведено вивчення ефективності левофлоксацину в порівнянні з такою макролідів (кларитроміцин, азитроміцин) у лікуванні хворих на НП (Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2001). Клінічна відповідь пацієнтів на терапію становила 94% для левофлоксацину, 91,5% для азитроміцину та 87,8% для кларитроміцину, але ерадикація збудника мала місце в 95% спостережень для левофлоксацину та в 79,2% випадків для кларитроміцину. Виражена бактеріологічна ефективність левофлоксацину корелює з більш тривалою ремісією у хворих на ХОЗЛ, що є важливою перевагою перед іншими АБ, оскільки зменшення ризику загострення знижує швидкість прогресування ХОЗЛ, частоту його рецидивів і смертність.

Проте при цьому, на думку вітчизняних фахівців (Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016; Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; НАМНУ, 2016), проведення мікробіологічного дослідження доцільне у хворих, госпіталізованих у стаціонар, і недоцільне в амбулаторних умовах, оскільки недостатньо інформативне, потребує часу, не впливає на емпіричний вибір АБТ і реально не може бути використане для оцінки ефективності АБТ. Саме тому лікарям України доцільно оцінювати ефективність АБТ пацієнтів насамперед за клінічними критеріями.

14. Розвиток антибіотикорезистентності пов'язаний лише з нераціональним застосуванням АБ?

Відповідаючи на це запитання, хотілося б знову звернутися до відомої статті B. Spellberg (2016), присвяченої міфам про АБ (Spellberg B., 2016). Автор описує три традиційні міфи та наводить власні коментарі при їх спростуванні.

Міф 1. Людство винайшло АБ у XX столітті, і лише потім з'явилася резистентність.

Упродовж 2 мільярдів років мікробної еволюційної війни бактерії навчилися блокувати всі можливі біохімічні реакції, що відбуваються у «ворожих» клітинах. Відповідно, процес захисту від блокування століттями вдосконалювався шляхом винайдення альтернативних біохімічних реакцій. Механізми стійкості до АБ були надзвичайно поширені і відпрацьовані в природі задовго до антибіотичної ери. Отже, резистентність – це закон природи та неминучість.

Міф 2. Нераціональне використання АБ – прямий шлях до антибіотикорезистентності.

Розвиток резистентності – неминучий закономірний результат навіть при неухильно раціональному використанні АБ. Поза сумнівом, якщо антибактеріальний препарат раціонально застосовується, він несе конкретному пацієнту і суспільству більше користі, ніж шкоди. Нераціональне призначення АБ лише шкодить – без будь-яких спроб врівноважити це позитивними моментами. Ми повинні прагнути унеможливити нераціональне застосування АБ не через страх розвитку резистентності, а тому що таке лікування не принесе жодної користі, а ось нашкодити цілком може.

Міф 3. Розвиток антибіотикорезистентності є наслідком нових мутацій в осередку інфекції.

У більшості випадків ми не знаємо, коли і де в пацієнта з'являться стійкі до АБ штами. Той факт, що пацієнт отримав тривалий курс АБ широкого спектра, який «напевно знищив всі патогени в осередку інфекції», не означає уникнення селекції антибіотикорезистентних штамів. Навпаки, цілком імовірно, що після досить тривалого контакту з АБ десь в організмі пацієнта мутували штами нормальної мікрофлори, отримавши стійкість до АБ. Ці штами можуть в майбутньому спричиняти інфекції або передаватися іншим людям, у тому числі в стінах лікувального закладу.

Фторхінолони є одними з найчастіше використовуваних АБ для лікування респіраторних інфекцій. Оскільки фторхінолони мають бактерицидну активність проти *Mycobacterium tuberculosis*, існує побоювання, що їх застосування може відстрочити діагностування туберкульозу або зумовити розвиток резистентності до них збудника цього захворювання. З урахуванням зазначеного в лікарів нерідко виникають запитання щодо можливості використання в амбулаторній практиці коротких, тривалих або повторних курсів фторхінолонів, особливо в пацієнтів з ризиком розвитку активного туберкульозу. Так, у роботі J.Y. Lee і співавт. (2016) встановлено, що в пацієнтів із туберкульозом легень та попереднім анамнезом використання фторхінолонів затримка з встановленням правильного діагнозу в середньому становила 2,4 тиж. В іншому систематичному огляді та метааналізі 10 РКД (Hogan C.A. et al., 2017) виявили, що в середньому затримка з діагностуванням туберкульозу і, відповідно, початком його лікування при емпіричному використанні фторхінолонів у пацієнтів з попереднім діагнозом неспецифічної респіраторної патології становила 10,9-12,9 доби.

Слід відзначити, що можливість розвитку резистентності до фторхінолонів була описана для повторних курсів лікування цими АБ (Long R. et al., 2009), але не після коротких курсів, що проводяться в стаціонарних умовах, близьких за часом до діагностування туберкульозу (Park I.N. et al., 2007). Аналогічні результати щодо відсутності суттєвого впливу короткого курсу фторхінолонів на ризик розвитку резистентності до них *Mycobacterium tuberculosis* продемонстровані також у роботі A.S. Ginsburg і співавт. (2003).

Отже, пацієнтам з підозрою на туберкульоз все ж не слід проводити емпіричну АБТ з використанням фторхінолонів, особливо тривалим курсом, що узгоджується з міжнародними та вітчизняними рекомендаціями і стандартами (Yoon Y.S. et al., 2005; EMA PRAC, June 2018; наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих»).

15. Якому препарату віддавати перевагу – оригінальному або генеричному?

Важливою складовою частиною комплаєнсу пацієнтів, особливо в Україні, залишається вартість лікарських засобів. Останніми роками в країнах Європи та в США, де раніше віддавали беззаперечну перевагу використанню оригінальних препаратів, почав діяти інший підхід – робити вибір на користь генериків із доведеною біоеквівалентністю оригінальному засобу. Так, Комісія ЄС з внутрішнього фармацевтичного ринку в рекомендаціях із розвитку і регулювання фармринку країн ЄС відзначила необхідність стимулювання ринку генериків.

Сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку представлена величезна кількість генериків оригінальних молекул АБ. Однак лише одиниці з них мають результати досліджень біоеквівалентності оригінальній молекулі. Проблема призначення неякісного АБ полягає не лише в небезпеці розвитку побічних реакцій у пацієнта, а й у селекції резистентних штамів без досягнення потрібного антибактеріального ефекту. Призначаючи генеричний препарат сумнівного походження, лікар серед іншого позбавляє себе можливості відстежити справжню ефективність молекули, адже АБ може не працювати належним чином унаслідок недостатньої концентрації активної речовини в препараті, порушених процесів фармакокінетики тощо.

На жаль, подібними досягненнями можуть похвалитися далеко не всі АБ. Слід підкреслити, що левофлоксацин (Тайгерон) та азитроміцин (Зиоміцин) виготовляються на виробничих потужностях групи компаній «Кусум» згідно зі стандартами GMP, а їх дистрибуція здійснюється відповідно до стандартів GDP. Важливо, що препарати Тайгерон і Зиоміцин мають підтверджену еквівалентність оригінальним препаратам левофлоксацину та азитроміцину згідно з чинними вітчизняними стандартами. Крім того, ефективність і безпека Тайгерону та Зиоміцину були підтверджені в постреєстраційних клінічних дослідженнях, що дозволяє лікарям обирати для пацієнта саме ці оптимальні (з клінічних та економічних позицій) препарати з-поміж численних аналогів, що містять ту ж діючу речовину.

16. Які причини неефективності АБТ?

Вони детально викладені в довіднику І.Г. Березнякова (2018) і, на думку автора, пов'язані з трьома факторами: пацієнтом, збудником та АБ. Причини, пов'язані з пацієнтом, такі: 1) зниження функції імунної системи (лікування цитостатиками, рак, цукровий діабет, алкогольна залежність, цироз печінки та ін.); 2) наявність стороннього тіла (внутрішньовенний катетер, сечовий катетер, ендотрахеальна трубка); 3) абсцедування або локалізація вогнища інфекції у важкодоступному місці); 4) медикаментозна лихоманка; 5) відсутність комплаєнсу або пацієнт не приймає АБ взагалі. Причини, пов'язані зі збудником, можуть бути такими: 1) виділений мікроорганізм не є збудником інфекції (неадекватний зразок для мікробіологічного дослідження, похибки в його зберіганні або доставці в лабораторію, полімікробна інфекція); 2) інфекція спричинена вірусами або грибами; 3) змішана інфекція, або виділена бактерія є лише контамінантом; 4) суперінфекція (нозокоміальна інфекція, гриби); 5) виникнення в процесі лікування резистентності (рідко); 6) селекція резистентних патогенів у популяції збудників; 7) зміна збудників у процесі АБТ (особливо грибкова інфекція). Причинами, пов'язаними з АБ, є: 1) неадекватне дозування або шлях введення; 2) погане проникнення у вогнище інфекції; 3) інактивація АБ розчином для введення або препаратами, які використовуються одночасно з ним; 4) антагонізм компонентів комбінованої АБТ; 5) недостатня тривалість лікування (наприклад, заміна АБ кожні 2 дні); 6) некоректні лабораторні дані про чутливість збудників до АБ.

Отже, практикуючим лікарям необхідно по можливості враховувати всі ці фактори з метою підвищення ефективності та безпеки АБТ.

17. Чи можливе застосування АБ з профілактичною метою?

Під профілактичним використанням протимікробних препаратів розуміють їх призначення особам без клінічних і лабораторних ознак інфекції для попередження її розвитку. Завданнями такого застосування АБ є попередження інфекції, етіологічними чинниками якої можуть бути екзогенні мікроорганізми, або загострення, рецидиву чи генералізації латентної інфекції (Синопальников А.И., Козлов Р.С., 2011). На думку фахівців (Amyes S., 2010; Гилберт Д.Н. и соавт., 2012.; Березняков И.Г., 2018), первинна профілактика АБ в амбулаторній практиці доцільна або необхідна в таких ситуаціях: 1) профілактика менінгококової інфекції (при тісному контакті понад 8 год, контакт зі слиною хворого); 2) профілактика інфекції, зумовленої *H. influenzae* типу B (сімейні контакти, контакти в дитячих колективах з особами з тяжким перебігом цієї інфекції (менінгіт, епіглотит), особливо в дітей до 4 років, сумісне проживання з дітьми до 4 років, які не вакциновані або не повністю вакциновані проти цієї інфекції); 3) профілактика дифтерії (особи, які в попередні 7 діб контактували з хворим на дифтерію до її виявлення); 4) профілактика кашлюка (безсимптомні сімейні контакти або контакти в ізольованих колективах, якщо до початку кашлю у хворого пройшло не більше 21 дня; жінки в III триместрі вагітності, діти до 1 року); 5) випадки укусів ссавців; 6) випадки сексуального насильства. Вторинна профілактика АБ з метою попередження виникнення загострень, рецидивів, повторних атак хвороб здійснюється у випадках: 1) муковісцидозні бронхоектази з частотою ≥3 загострень на рік та відсутністю *P. aeruginosa* або підозри на неї; 2) гостра ревматична лихоманка; 3) рецидивуючий цистит; 4) ХОЗЛ (GOLD 2 – GOLD 4, особливо групи B та D).

При цьому окремо виділяється необхідність профілактики інфекційного ендокардиту в пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи, які входять до групи ризику інфекційного ендокардиту (набута клапанна вада зі стенозом або регургітацією, протезовані клапани серця, вроджена вада серця, інфекційний ендокардит в анамнезі, гіпертрофічна кардіоміопатія). Антибіотикопрофілактика інфекційного ендокардиту більше не рекомендується при стоматологічних втручаннях, втручаннях на верхніх і нижніх відділах шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхах, верхніх і нижніх дихальних шляхах, включно з вухами, носом, грудною кліткою, і бронхоскопії. Звичайно ж, не повинна проводитися профілактика розвитку бактеріальної інфекції в пацієнтів із захворюваннями вірусної етіології.

Висновки

З урахуванням вищевикладеного можна зробити такі висновки.

1. Лише бактеріальні респіраторні інфекції потребують проведення АБТ.
2. При емпіричному виборі АБ слід керуватися чинними стандартами, при цьому треба враховувати й конкретну клінічну ситуацію.
3. В амбулаторній практиці перевагу має пероральний шлях введення АБ.
4. Тривалість АБТ має бути максимально короткою, а комбінація двох АБ в амбулаторній практиці використовуватися у виключних випадках.
5. Макроліди і фторхінолони можуть бути як стартовою, так і резервною терапією.
6. Слід утримуватися від призначення фторхінолонів, особливо частими та тривалими курсами, у пацієнтів з підозрою на туберкульоз.
7. Генеричні АБ з доведеною еквівалентністю можуть успішно застосовуватися як альтернатива оригінальним препаратам.
8. Використання АБ з профілактичною метою має бути обмеженим.

Список літератури знаходиться в редакції.

Пневмонія: як персоналізувати лікування?

Друга частина огляду S. Gautam і співавт. (2018) присвячена методам підбору персоналізованого плану лікування та оцінювання терапевтичної відповіді. Автори також описали потенційні ризики при застосуванні АБТ, звернули увагу на можливі наслідки пневмонії, оптимальну тривалість лікування та доцільність імуномодулюючого впливу на організм пацієнта.

Продовження. Початок у № 2.

Фаза 3. Персоналізована терапія та оцінювання відповіді на лікування

Після отримання клінічних даних, що підтверджують наявність пневмонії, слід ідентифікувати причинний патоген і встановити його чутливість, а також описати імунокомпетентність і фонову імунопатологію організму-господаря. Ґрунтуючись на цих висновках, лікар-клініцист може складати план лікування. Метою такого плану має бути зниження навантаження патогенами як через пряму дію на мікроорганізми (наприклад, за допомогою АБ), так і шляхом підтримання власних механізмів опору організму-господаря; оптимізація опору макроорганізму переважно завдяки пригніченню гіперактивних і дезадаптивних імунних реакцій.

Основний принцип лікування пневмонії: подолання патогенів – результат спільного впливу власних механізмів резистентності організму-господаря та антимікробних засобів. У деяких пацієнтів може бути достатньо потужний імунітет, щоб досягти ерадикації інфекції без лікування, при цьому особи з нейтропеніями потребують застосування АБ до повного одужання. Більшість хворих належать до проміжної категорії між цими крайнощами, тому клініцисти несуть відповідальність за персоналізацію АБТ зі збалансуванням переваг і ризиків застосування таких засобів. Слід ретельно підійти до вибору оптимального препарату, його дозування та тривалості прийому, а також розглянути можливість т. зв. АБ-зберігаючих втручань, у т. ч. призначення неантибактеріальних фармакопрепаратів (наприклад, рекомбінантних антибактеріальних пептидів).

АБТ при бактеріальній і грибковій пневмонії

Ризики АБТ

На сьогодні поширене помилкове сприйняття АБ як безпечних засобів, однак існує безліч пов'язаних з ними ризиків, найбільш загрозливим з яких є зростання резистентності патогенних мікроорганізмів.

Широке використання АБ (близько половини випадків, на думку експертів, є зайвими) спричинило поширення резистентності, що досить детально описано в літературі. АБТ зумовлює селекційний тиск, який призводить як до розростання резистентної мікробіоти, у т. ч. патогенної, так і до формування резистентності de novo. Подальша передача детермінант резистентності між мікроорганізмами in vivo та перенесення резистентних організмів від людини до людини (наприклад, фекально-оральним шляхом або через руки лікаря в медичному закладі) зумовлює розповсюдження стійкості бактерій до АБ у загальній популяції. Якщо цей процес залишиться неконтрольованим, як попереджає ВООЗ, невдовзі розпочнеться постантибіотична ера, під час якої вже до 2050 р. близько 10 млн людей вмиратимуть унаслідок антибіотикорезистентності патогенів. Навіть швидка деескалація АБТ у разі точного визначення патогену супроводжується значним ризиком селекції резистентних бактерій, оскільки макробіотичні ефекти АБ розвиваються швидко та тривають протягом місяців після лікування.

Додаткові ризики АБТ охоплюють низку небажаних міжлікарських взаємодій та токсичних властивостей деяких класів препаратів (наприклад, нефротоксичність при застосуванні ванкоміцину, аміноглікозидів, амфотерицину та поліміксину, що особливо актуально для відділень інтенсивної терапії (ВІТ). Крім того, формуються нові механізми токсичності, скажімо здатність індукувати дисфункцію мітохондрій та окисне ушкодження. АБ можуть також спричиняти в схильних осіб небезпечні реакції гіперчутливості на кшталт анафілаксії, токсичного епідермального некролізу та DRESS-синдрому (медикаментозно-індукований висип у поєднанні з еозинофілією та системними симптомами). Разом з тим антимікробні агенти дестабілізують мікробіом, зумовлюючи стан дисбіозу. Як було сказано раніше, останній може впливати на розвиток і перебіг багатьох хвороб, у т. ч. цукрового діабету, атеросклерозу та бронхіальної астми. Ще більш вагомою проблемою є ризик інфекції *Clostridium difficile*, яка лише в США спричиняє майже 29 тис. смертей на рік. Усі АБ збільшують схильність до клостридіальної інфекції, особливо в разі прийому високих доз, значної тривалості лікування та вживання кількох медикаментів цієї групи.

Результати значної кількості експериментів на мишах показують, що, ймовірно, дисбіоз кишечнику зумовлює формування схильності до пневмонії. Це підтверджується клінічними доказами, що пероральні пробіотики протидіють розвитку ВАП у пацієнтів ВІТ. Крім того, АБТ може призвести до вторинної пневмонії, спричиненої нормальною непатогенною флорою, яка в разі дисбіозу може надмірно рости та зумовлювати інфекційні процеси аналогічно до клостридіальної інфекції в кишечнику. У дослідженнях за участю людей було показано, що носійство певних видів бактерій у складі мікробіому носа корелює з поліпшеним адаптивним імунітетом до респіраторних патогенів. АБ здатні негативно впливати і на цю складову мікробіоти людини.

Враховуючи широту спектра потенційних загроз, не викликає здивування, що невідповідне застосування АБ підвищує смертність у певних популяціях пацієнтів, зокрема серед осіб із сепсисом, які лікуються у ВІТ.

Вибір препарату

Вибір певного АБ зазвичай ґрунтується на чутливості причинного патогену, однак, окрім випадків інфікування мультирезистентними організмами, зазвичай у лікаря залишається багато варіантів.

Персоналізація вибору АБ передбачає врахування потенційних побічних ефектів, у майбутньому, ймовірно, – фармакогеномного прогнозування токсичності, хоча останній підхід може бути важливішим у контексті хронічних інфекційних процесів легень, які потребують більш тривалої АБТ. Крім того, лікар повинен вибрати між бактеріостатичними та бактерицидними агентами, хоча, як вказують деякі автори, у загальній популяції не існує переваг бактерицидних АБ, незважаючи на поширеність протилежної думки. При цьому існують передумови для застосування кожної з цих підгруп АБ. Наприклад, при ендокардиті та менінгіті рекомендують бактерицидні препарати у зв'язку з порівняною бідністю цих ділянок на імунно-ефекторні механізми. На противагу цьому, бактеріостатичні засоби, що пригнічують синтез білків, можуть поліпшити імунний опір організму-господаря, приміром, при поствірусній пневмонії. Додатковим аргументом на користь бактеріостатичних АБ при пневмококовій пневмонії є те, що літичні агенти підвищують утворення пневмолізину – прозапального токсину з численними шкідливими ефектами, серед яких, зокрема, міокардіотоксичність.

Дозування

Останніми роками деякі ґрунтовні засади поточних протоколів дозування були поставлені під сумнів. Наприклад, практика призначення АБ у максимально переносимих дозах базується на точці зору, що низькі дози створюють селекційний тиск і спричиняють появу резистентності, при цьому високі дози вбивають мікроорганізми ще до її формування. Деякі автори не поділяють такого переконання, вказуючи, що в разі наявності мультирезистентних організмів на початку інфекції їхня життєдіяльність стримується іншими представниками мікробіоти, а на тлі АБ зазначені протекторні мікроорганізми гинуть, дозволяючи резистентним бактеріям безконтрольно рости. І навпаки, ці автори радять високодозовий режим прийому АБ з метою попередження формування резистентності мікроорганізмів, якщо на початку інфекційного процесу мультирезистентні патогени відсутні.

Впровадження цієї моделі в лікування пневмонії потенційно здатне змінити медичну практику. Пацієнти з тяжкими інфекціями або імуноскомпрометовані особи і надалі отримували б високодозову АБТ, але для хворих з достатнім фізіологічним резервом і помірною вираженістю патології оптимальним режимом було б амбулаторне лікування найменшими ефективними дозами АБ. Однак у разі застосування такої стратегії необхідно ретельно контролювати лікування, щоб уникнути призначення недостатніх доз і невдач (особливо в осіб з великою швидкістю метаболізму ліків). Враховуючи ризик формування резистентності внаслідок субтерапевтичної АБТ, впровадження такої стратегії в клінічну практику повинно супроводжуватися ретельним наглядом за нижньою межею терапевтичного вікна доз АБ.

Тривалість лікування

Визначення оптимальної тривалості терапії є ключовим елементом персоналізації лікування. Значну кількість рекомендованих курсів АБ скорочено до 5 днів, робляться спроби визначити біомаркери, що можуть бути показанням до ще більш раннього припинення лікування. Наприклад, показано, що припинення терапії в разі зниження прокальцитоніну до 20% пікового значення зменшує кількість днів АБТ. Щодо якнайкоротших курсів АБ, слід зауважити, що навіть 1 день прийому може мати значущий ефект. Приміром, 1 доза цефтріаксону, призначена перед курсом лінезоліду, достовірно збільшує частку вилікуваних осіб. Окрім мінімізації контакту з АБ, додатковою теоретичною перевагою коротких курсів АБТ є те, що така своєрідна пульс-терапія може знизити ризик індукції резистентності без погіршення протипатогенної активності.

Отже, оптимальна тривалість АБТ залежить від навантаження патогенами, адекватності імунної відповіді організму-господаря, ефективності хіміотерапевтичного знищення мікроорганізмів. Замість спроб передбачити ці фактори варто застосовувати прогностичні чинники на кшталт показників відповіді макроорганізму (прокальцитонін) чи мікробних маркерів (галактоманнан сироватки, b-глюкан при аспергільозі).

Лікування вірусних пневмоній

Призначення інгібіторів нейрамінідази (оселтамівір) при грипі має потужну доказову базу, але використання цих препаратів при інших формах вірусних пневмоній не таке однозначне. В одному дослідженні за участю пацієнтів ВІТ з тяжкою НГП у 36% виявлялася вірусна етіологія без бактеріальної коінфекції, підтверджена бронхоальвеолярним лаважем. У цих хворих риновірус, вірус парагрипу та метапневмовірус людини встановлювали частіше, ніж вірус грипу. Ще однією причиною важких респіраторних інфекцій (навіть в імунокомпетентних осіб) може бути вірус простого герпесу. У дослідженні за участю імунокомпетентних пацієнтів на тривалій штучній вентиляції легень у 21% було виявлено підтвердження герпесвірусного бронхопневмоніту в промивних водах бронхоальвеолярного лаважу чи біоптаті. Патогеном в імунокомпетентних осіб з тяжкою інфекцією може також бути цитомегаловірус.

Лікування подібних вірусних патогенів може бути досить складним. Рибавірин, наприклад, є високоефективним засобом для терапії інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів, зумовлених респіраторно-синцитіальним вірусом, у пацієнтів з онкогематологічними хворобами. Враховуючи активність засобу проти вірусу парагрипу та метапневмовірусу людини, рибавірин може бути дієвим у лікуванні імунокомпетентних пацієнтів з тяжкою вірусною пневмонією, хоча точних даних щодо цього немає.

Неантибіотичне патогенспрямоване лікування пневмонії

Альтернативні чи допоміжні до хіміотерапії режими лікування пневмонії можуть включати синтетичні антимікробні пептиди, генно-інженерні бактеріофаги, нейтралізуючі антитіла та антитіла до патогенасоційованих токсинів.

Літичні віруси-бактеріофаги потужно бактерицидно впливають на клітини, що активно діляться і є високоспецифічними, тому мають мінімальний дисбіотичний ефект. Крім того, цим засобам властивий низький потенціал формування резистентності до АБ чи токсичних впливів. Хоча бактеріофаги досі перебувають на етапі досліджень, зазначений підхід, імовірно, зможе стати останньою лінією захисту в разі інфікування респіраторними патогенами з резистентністю до великої кількості АБ.

Лікування, спрямоване на організм пацієнта

Більшість описаних вище способів лікування забезпечують одужання шляхом прямого токсичного впливу на збудників інфекції. Однак існують інші стратегії, зокрема зниження вірулентності патогену (приміром, призначення антитоксичних чи вірус-нейтралізуючих антитіл) та посилення стійкості організму-господаря за допомогою імуномодулюючої терапії. На сьогодні використання цих стратегій обмежене здебільшого терапією хронічних інфекцій, зумовлених стійкими до АБ мікобактеріями, та аспергільозу. Що стосується лікування пневмоній, у цьому контексті можливе застосування цитокінової терапії.

Ще однією концепцією, вартою подальшого вивчення, є використання допоміжних методик, які стимулюють неімунні механізми резистентності макроорганізму, як-от: поліпшення відходження секрету за допомогою фізіотерапевтичних методів, що можуть знижувати частоту ВАП; стимуляція кашлю; протидія розладам мукоциліарного кліренсу шляхом поліпшення реологічних властивостей слизу.

Як було зазначено, принциповою детермінантою тяжкості пневмонії є здебільшого імунопатологія організму-господаря, а не вірулентність патогену. Імунопатологія може бути спричинена ушкодженням власних структур унаслідок активації захисних механізмів або надлишковим запаленням. Оптимальні імуносупресорні агенти повинні селективно впливати на останній механізм, але на практиці такі засоби, як, наприклад, глюкокортикоїди, гальмують обидва.

Унікальними АБ у цьому аспекті є макроліди, що здатні одночасно ліквідувати патоген і пригнічувати запалення. Останній ефект було зафіксовано в метааналізі, що показав меншу смертність серед осіб із НГП, які приймали макроліди, навіть у разі виявлення макролідрезистентних бактерій.

АБТ потенційно здатна загострювати імунні розлади. Подібний феномен найбільше вивчено при пневмоцистних пневмоніях у пацієнтів зі СНІД. У таких хворих недостатність захисних механізмів призводить до проліферації грибків у легенях. На початку АБТ лізис грибків зумовлює масивне вивільнення компонентів клітинної стінки, у т. ч. b-глюкану, який стимулює потужну запальну відповідь. Тому зазвичай ці пацієнти потребують одночасного лікування стероїдними гормонами, щоб пригальмувати імунопатологічну відповідь.

Ще більш запеклі дискусії зумовлює питання імуносупресії при непневмоцистних пневмоніях. Деякі автори пропонують застосовувати стероїди лише в пацієнтів з гіперзапальним фенотипом, який вони визначають як рівень С-реактивного білка >150 мг/дл.

Фаза 4. Вторинне лікування

Контроль імунопатології в разі сепсису, асоційованого з пневмонією

Тяжкий інфекційний процес у схильних осіб може призвести до комплексного синдрому імунної дисрегуляції – сепсису. Двома основними ознаками цього стану є неконтрольоване стійке запалення та глибока імуносупресія, що уражає як вроджений, так і набутий імунітет.

Зниження прозапальної відповіді

Початкова фаза сепсису включає надмірну запальну реакцію у відповідь на речовини мікробного походження та компоненти зруйнованих тканин. Надалі відбуваються активація комплементу; ендотеліальних клітин, що призводить до набряку тканин та екстравазації лейкоцитів; нейтрофілів, які здатні індукувати ушкодження, зумовлене активними формами кисню та протеазами; коагуляційного каскаду, що завершується мікротромбозами та коагулопатіями. Зазначені ланки патогенезу мають взаємопідсилюючу дію.

Однак існують численні імунні механізми, що мають контролювати вираженість і вчасно протидіяти потенційно небезпечним процесам. Ці механізми охоплюють елімінацію прозапальних цитокінів, апоптоз нейтрофілів тощо.

Велика увага в усуненні запалення приділяється специфічним стимулюючим медіаторам, зокрема ліпідам, відомим як резолвіни, ліпоксини та марезини. Проте на сьогодні більшість досліджень цих речовин є преклінічними. Існують цікаві дані щодо протекторної ролі в пацієнтів із НГП ацетилсаліцилової кислоти, яка стимулює вивільнення потужних ліпоксинів. Продукцію останніх посилюють також статини, попереднє використання яких пов'язане зі зменшенням частоти НГП (за даними ретроспективного аналізу результатів дослідження JUPITER) та, ймовірно, зі зменшенням смертності.

Персоналізований вплив у разі запалення потребує ретельного аналізу метаболічного профілю пацієнта, а також досліджень, які змогли б встановити відмінності між складом ліпідів у хворих з нормальним одужанням від пневмонії та осіб з пролонгованим її перебігом. За відсутності певних речовин призначення їх синтетичних аналогів могло б скерувати імунну відповідь у бік встановлення гомеостазу.

Зворотний розвиток імуносупресії

Активація вірусної чи бактеріальної інфекції в легенях супроводжується розвитком протизапальної відповіді, при якій домінує вивільнення трансформуючого фактора росту β. Однак у разі прогресування пневмонії до сепсису протягом 3 днів розвивається глибока імуносупресія, що підвищує ризик вторинних інфекцій, майже половина з яких є респіраторними. Саме під час пізньої стадії сепсису, яку називають синдромом компенсаторної протизапальної відповіді, фіксується більшість смертей.

Ще одним ендогенним протизапальним агентом є гранулоцитарно-макрофагальний стимулюючий фактор (ГМСФ), який прискорює утворення гранулоцитів і поліпшує їхнє виживання, посилює фагоцитоз та екстравазацію фагоцитів. Призначення ГМСФ учасникам подвійного мультицентрового дослідження зі зниженою експресією людського лейкоцитарного антигену, пов'язаного з антигеном D (HLA-DR), більшість з яких хворіли на пневмонію, забезпечувало поліпшення оцінки за шкалою APACHE, зменшення тривалості штучної вентиляції та перебування у ВІТ без значущих побічних ефектів. Такий підхід до імуномодуляції з врахуванням біомаркерів є прикладом персоналізованої медицини.

Інший важливий цитокін – інтерферон (ІФН) γ – також здійснює потужний стимулюючий вплив на гранулоцити, що пришвидшує елімінацію бактеріальних і грибкових патогенів. Існують певні докази ефективності призначення ІФН γ при інфекційних хворобах. Наприклад, Dignani та співавт. описали усунення стійкого до лікування легеневого аспергільозу після застосування цього цитокіну. Отже, ІФН γ може бути важливим доповненням лікування пневмонії.

Інтерлейкін-7 передусім впливає на набутий імунітет, стимулюючи проліферацію Т-лімфоцитів та їхню активацію, поліпшуючи виживання та пересування до вогнища інфекції. Використання зазначеного цитокіну сприятливо впливає на перебіг пневмонії, що показано на преклінічних моделях.

Хоча відбір кандидатів для імуностимуляції на основі біомаркерів вивчається в багатьох дослідженнях, селекція пацієнтів для подібних втручань може бути поліпшена завдяки складному імунофенотипуванню, яке дозволяє пристосувати лікування та передбачити відповідь на нього. Як було показано, лише 11% смертей після сепсису є наслідками вторинних інфекції, а отже, не всі пацієнти потребують імуностимуляції. У зв'язку з цим слід щонайменше відрізняти хворих, які потребують імуносупресії, від тих, яким необхідна імуностимуляція.

Захист і відновлення мікробіому

Ятрогенні наслідки лікування АБ, особливо в кишечнику, досі недооцінюються. Крім збільшення ризику клостридіальної інфекції, АБ спричиняють селекцію резистентних бактерій та формування дисбіозу. Наслідком останнього є ерадикація нормальних коменсалів кишечнику, що протидіють надмірному росту патогенних мікроорганізмів. Крім того, у процесі метаболізму харчових волокон здоровий мікробіом кишечнику синтезує коротколанцюгові жирні кислоти, які сприятливо впливають на системну імунну функцію та підтримання цілісності кишкового епітелію. Порушення цих механізмів при дисбіозі зумовлює транслокацію бактерій та продуктів їхньої життєдіяльності, що призводить до тривалого запалення та сепсису.

Дисбіоз може збільшувати ризик пневмонії, тому в разі призначення АБ запропоновано кілька стратегій захисту мікробіому. Пропонують призначати одночасно з АБ активоване вугілля, яке знижує рівень АБ у кишечнику, але не в плазмі крові, захищаючи в такий спосіб мікробіоту кишечнику. Більше уваги приділяють пероральним пробіотикам, які демонструють тенденцію до зниження частоти ВАП та достовірне відтермінування колонізації дихальних шляхів синьогнійною паличкою. Показано також, що пробіотики зменшують ризик клостридіальної інфекції в пацієнтів, які отримують АБ, що обґрунтовує доцільність застосування у хворих з високим ризиком таких інфекційних процесів.

Запобігання подальшим інфекціям

Щеплення вважають найбільш ефективним медичним втручанням у зв'язку з низькою вартістю, здатністю попереджати хвороби та ефективністю в разі резистентності до медикаментів. Вакцинація від пневмококу та грипу є високоефективною і залишається головним заходом профілактики пневмонії. Хоча щеплення певною мірою є антитезою персоналізованої медицини, оскільки призначається великим популяціям з мінімальною стратифікацією, слід продовжувати створення та впровадження нових вакцин з метою зниження тягаря хвороб, які можна попередити, та зменшення вживання АБ.

Наслідки пневмоній

Хоча пневмонія – це запалення легень, її можна розглядати як системне захворювання з позалегеневими проявами у таких органах, як серце, нирки та мозок. Преморбідне порушення функціонування зазначених органів знижує фізіологічний резерв пацієнта та здатність протистояти інфекції.

Нині привертають увагу довготермінові наслідки пневмоній. Додатково до описаних порушень архітектури легень, що можуть ускладнювати некротизуючу пневмонію, та бронхоектатичної хвороби, до якої можуть призводити повторні інфекційні процеси, у пацієнтів, які перенесли пневмонію на ранніх етапах життя, відзначається підвищений ризик розвитку хронічних обструктивних захворювань легень.

Існує також стійка асоціація пневмоній з кардіоваскулярними подіями, у т. ч. збільшенням частоти серцевої недостатності (на майже 15%), аритмій (близько 5%) та гострого коронарного синдрому (приблизно 5%), після епізоду гострого запалення легень. Цими ускладненнями зумовлено до 20% смертей від НГП. Слід зауважити, що хоча кардіоваскулярний ризик є найвищим одразу після пневмонії, підвищення зберігається протягом 10 років. Механізмами зростання кардіоваскулярного ризику при пневмонії є асоційовані із запаленням дисфункція ендотелію та тромбофілія, а також мікробспецифічні процеси на кшталт пневмолізиніндукованого ушкодження міоцитів і мікроабсцесів у разі інфекції, спричиненої пневмококом.

У літературі існують докази, що пневмонія здатна призводити до погіршення когнітивних функцій. Наприклад, в одному з досліджень було показано, що через 1 рік після госпіталізації з приводу НГП у третини пацієнтів віком понад 65 років спостерігалося помірне/тяжке порушення когнітивних функцій, у ще однієї третини – незначне. Продемонстровано, що цей зв'язок є двобічним, тобто фонова когнітивна дисфункція збільшує схильність до запалення легень (імовірно через підвищений ризик аспірації), а пневмонія спричиняє когнітивні порушення.

Функціональний стан, якість життя та настрій також істотно погіршуються після епізоду пневмонії.

Сепсис, асоційований з пневмонією, часто ускладнюється дисфункцією нирок унаслідок системного запалення та гемодинамічних порушень, проте ризик хронічних хвороб нирок після запалення легень на сьогодні не вивчено.

Отже, довготермінові легеневі та позалегеневі наслідки пневмоній можуть бути тяжкими, тому є мішенями персоналізації (приміром, лікування пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком за допомогою ацетилсаліцилової кислоти або високодозових статинів з метою запобігання серцево-судинним катастрофам).

Висновки

Клінічні умови, що варіюють від амбулаторного лікування до ВІТ та характеризуються різною тяжкістю стану пацієнта та доступністю ресурсів, відіграють велику роль у практичному впровадженні персоніфікованого підходу до лікування. У зв'язку з недоцільністю очікування результатів культурального методу для вибору АБТ характеристику патогену слід проводити за швидкими тестами, зокрема полімеразної ланцюгової реакції (при вірусних інфекціях), проведеними на отриманих з верхніх дихальних шляхів зразках, масс-спектрометрії мокротиння та/або патогенасоційованих біомаркерів (пневмококовий антиген сечі). Метою цих обстежень є виявлення пацієнтів з АБ-чутливими інфекціями та виключення осіб з нечутливими патогенами, щоб знизити надмірне застосування АБ та розповсюдження резистентності до них.

Деталізовані методи обстеження доцільно застосовувати при веденні більш тяжких пацієнтів, які лікуються у ВІТ. Зокрема, обґрунтованим може бути використання аналізу транскриптому господаря, який коштує кілька тисяч доларів, що дозволяє виявити точки прикладення прицільної імуномодуляції, оскільки навіть стероїдні гормони (найбільш груба форма подібної терапії) зменшують тривалість перебування у ВІТ, вартість якого зіставна з таким обстеженням. Крім того, у таких пацієнтів слід розглянути методи секвенування геному бактерій нового покоління, які дозволяють обрати високоселективний АБ, зменшивши в такий спосіб витрати та передбачити чутливість.

Автори огляду також зазначають, що надмірна імуносупресія може поліпшити клінічний стан пацієнта, проте знизити ефективність елімінації шкідливих мікроорганізмів і збільшити схильність пацієнта до розвитку інфекційних процесів. Тому терапевтичний режим вибору повинен включати селективні АБ з мінімальними токсичними властивостями та індивідуально підібрану імуномодулюючу терапію.

Метою персоналізації лікування пацієнтів з пневмонією є не лише збільшення виживаності, а й обмеження потенційних системних і довготермінових негативних наслідків інфекції. При підборі терапевтичного режиму слід ґрунтуватися на діагностичних методах, що дозволяють провести всебічний аналіз стану організму пацієнта, виявити важливі особливості збудника пневмонії та в подальшому прогнозувати взаємодію цих факторів. Окрім своєчасного призначення ефективного лікування, важливо також вчасно припинити АБТ. Тому важливим напрямом майбутніх досліджень є виявлення біомаркерів, що можуть бути надійними індикаторами для відміни АБ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Вопросы боли и депрессии с позиции психосоматики

По материалам конгресса «Психосоматическая медицина XXI века: реалии и перспективы», 1-2 ноября 2018 года, г. Киев

Проблема психосоматики многие десятилетия интересует исследователей и практических специалистов, однако окончательных ответов на ряд вопросов все еще нет. В наши дни вкладу взаимосвязанных психических и соматических составляющих в развитие различных патологических нарушений уделяется пристальное внимание.

Доклад о роли тревоги в формировании и отягощении соматических болезней на примере артериальной гипертензии (АГ) представил **доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Коростий (кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского национального медицинского университета)**.

– Казалось бы, тревога – это всего лишь отрицательная эмоция, выражающая чувство неопределенности или предчувствие негативных событий, но она может стать началом формирования психосоматического заболевания.

Тревожные расстройства в кардиологической практике встречаются достаточно часто: у 20% пациентов – при ишемической болезни сердца, у 30% – при остром инфаркте миокарда и до 80% (!) – при АГ. Динамическое исследование пациентов с АГ, проведенное на базе кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии, показало высокий уровень тревоги на начальных этапах формирования АГ (вегетососудистая дистония, первичная АГ) с постепенным ее уменьшением к моменту контроля артериального давления (АД) и возрастанием на стадии хронизации и осложнений. Процесс формирования АГ как психосоматического заболевания – путь от психогенного до органического расстройства. Это имеет важное значение на первых этапах психо- и фармакотерапии, поскольку именно тогда врачу приходится сталкиваться с алекситимией, диссоциацией и нежеланием пациента что-либо воспринимать, кроме соматической патологии.

На практике врач нередко обобщает тревожные и депрессивные расстройства, а также мало обращает внимание на эмоциональные расстройства у психосоматических пациентов. При этом очень важно провести дифференциальную диагностику и направить больного к психиатру, когда к этому есть показания.

При астеноневротических проявлениях фармакотерапия может проводиться фитоседативными препаратами. В случае депрессивных расстройств назначение последних требует комплексного подхода, включающего индивидуальный подбор дозы и длительности применения. Важнейшим фактором выбора фитопрепарата является его достоверная эффективность, продемонстрированная в клинических исследованиях. Седативным фитопрепаратом, обладающим доказанной клинической эффективностью, является Алора (таблетки и сироп) на основе Passiflora incarnata.

Алора в комплексном лечении у пациентов с АГ уменьшает психологическое напряжение и АД: оказывает дополнительное гипотензивное действие уже через 4 нед лечения; 8-недельное использование Алоры у женщин с АГ обеспечивает дополнительное снижение САД и ДАД на 8 и 2 мм рт. ст. соответственно.

Применение пассифлоры позитивно отражалось на эмоциональном состоянии и степени психологического напряжения у женщин с АГ, что выражалось в уменьшении на 17,3% ($p < 0,05$) степени психологического напряжения по Мишину и более чем в 5 раз уровня психоэмоционального индекса.

В еще одном своем докладе **профессор В.И. Коростий** раскрыл вопросы боли и депрессии с позиции психосоматики.

– **Проблемы боли и депрессии** находились всегда очень близко. По данным С.Н. Мосолова (1995), у 50-60% больных депрессией обнаруживаются хронические болевые синдромы. Боль ограничивает возможности человека, заставляя отказываться от привычной жизни, при этом депрессия может выступать в роли механизма хронизации болевого синдрома или его первопричины. «Родственность» боли и депрессии объясняется общими звеньями патогенеза, ведь оба состояния связаны с недостаточностью серотонинергических систем мозга.

В отличие от острой боли, которая является симптомом какого-либо заболевания, хроническая может стать самостоятельной болезнью. В таком случае решающими уже будут не морфологические повреждения, а нарушение восприятия, расстройство психических процессов.

Хроническая боль как проявление маскированной соматизированной депрессии может локализоваться практически в любой части тела, и ее плохо описывают больные. Она также может стать началом психосоматических заболеваний, в патогенезе развития которых – взаимное отягощение депрессии, тревоги и неврастении. В лечении данного состояния необходим мультимодальный подход. Не последнюю роль при этом благодаря антидепрессантам играет фармакотерапия.

Аналгетическое действие антидепрессантов при хроническом болевом синдроме объясняется тем, что на фоне снижения депрессии происходит активация серотонином нисходящих антиноцицептивных систем. Эффективность антидепрессантов в лечении хронических болевых синдромов достигает 75%.

Одним из широко используемых во всем мире, но достаточно новым в Украине является антидепрессант дулоксетин, представленный препаратом Дюксет компании «Нобель». Дюксет – селективный антидепрессант двойного действия (селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина), применяемый в лечении депрессий любой тяжести, в т. ч. сопровождающихся болевым синдромом. Дулоксетин оказывает болеутоляющее действие, что, вероятно, является результатом замедления передачи болевых импульсов в центральной нервной системе. В сравнении с венлафаксином применение Дюксета (дулоксетина) приводит к большему повышению уровня норадреналина, благодаря чему достигается более выраженный противоболевой эффект. Поэтому **показаниями к назначению Дюксета** являются не только лечение большого депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства, но и лечение диабетической периферической нейропатической боли. Важно отметить, что дулоксетин (**Дюксет**) также входит в протоколы и рекомендации по лечению болевых синдромов при диабетической нейропатии и остеоартрозе.

Аналгетический эффект Дюксета развивается относительно быстро – уже на первой неделе приема. При этом Дюксет (дулоксетин) безопаснее многих антидепрессантов:

- не вызывает подъема АД, увеличения веса, удлинения интервала QT;
- не требует сложного титрования дозы;

Дюксет назначают в дозе 30-60 мг 1 р/сут независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза Дюксета – 120 мг/сут.

- не вызывает синдрома отмены и выраженного угнетения либидо;
- нормализует тонус сфинктеров мочевого пузыря при стресс-индуцированном недержании мочи;
- переход с венлафаксина или других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина возможен без титрования;
- имеет высокий профиль переносимости, не проявляет гепатотоксичности.

Таким образом, **Дюксет (дулоксетин) – препарат выбора для стартовой терапии депрессии любой тяжести, особенно сопровождающейся болевым синдромом.**

Подготовил ***Сергей Панчев***

Кращий заспокійливий засіб 2018 року:*

• при стресах
• знервованості
• порушенні сну

УКРАЇНСЬКА НАРОДНА ПРЕМІЯ №1 2018

* за результатами народного голосування в рамках національного голосування проекту «Українська народна премія 2018». Р. п. МОЗ України №UA/5140/01/01, UA/5140/02/01. Алора. Фармакотерапевтична група. Снодійні та седативні засоби. Склад: одна таблетка містить: сухий екстракт пасифлори 100 мг; 5 мл сиропу містять рідкого екстракту пасифлори 694,44 мг. Показання: неврастенічні та депресивні стани, стреси, знервованість, порушення сну, клімактеричний і преклімактеричний період та ін. Можливі побічні реакції: нудота, тахікардія та ін. Інформація призначена для фахівців у сфері медицини та фармацевтики, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, круглих столах та інших заходах з медичної тематики. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування препарату. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії «Нобель» в Україні: вул. Автозаводська, 2а.

NOBEL

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Постінфекційний астеновегетативний синдром: шляхи профілактики та лікування в практиці сімейного лікаря

Л.С. Бабінець

У статті представлено огляд літератури щодо клініко-патогенетичних і терапевтичних аспектів постінфекційної астенії, а також щодо обґрунтування доцільності застосування препарату Тенотен дитячий для корекції проявів астеновегетативного синдрому. Подано доказові дані щодо ефективності застосування Тенотену дитячого для зменшення клінічних проявів соматоневрологічної та астенічної симптоматики після перенесених інфекційних захворювань, що сприяло більш швидкому завершенню періоду відновлення, корекції вегетативної дерегуляції з боку серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту, стабілізації психоемоційного стану, поліпшенню когнітивної функції і підвищенню якості життя пацієнтів, фізичного стану і соціальної активності.

Астенія (від грец. astheneia – безсилля, слабкість), або астенічний синдром, є станом стійкої неадекватної втоми при повсякденній активності, що супроводжується зниженням енергії, необхідної для забезпечення нормальної життєдіяльності. Такий стан все частіше став зустрічатися в дітей і підлітків, що спричинило явну стурбованість як у батьків, так і у педіатрів і сімейних лікарів [1, 3, 4]. Підстави розвитку астенії різні. Вона може бути як наслідком соматичних або інфекційних захворювань, так і проявом психічних розладів і психосоматичної патології. Астенічна симптоматика нерозривно пов'язана з негативними емоціями (пригніченість, депресія, страх) [9, 18]. Сімейному лікарю або педіатру необхідно вміти розрізняти, що у пацієнта – астенія чи втома. Втома – це нормальна відповідь організму на фізичне, психічне або інтелектуальне навантаження, що проходить після звичайного відпочинку, в зв'язку з чим даний стан не вимагає лікування. Астенічний синдром – це вже патологічний стан, який проявляється втомою, що виникає після рутинної роботи та не проходить після повноцінного відпочинку [1, 17, 21]. І це вже потребує комплексної медичної корекції.

Метою дослідження було проаналізувати літературні джерела щодо клініко-патогенетичних і терапевтичних аспектів постінфекційної астенії, а також ефективність використання препарату Тенотен дитячий для корекції проявів астеновегетативного синдрому.

Останнім часом поширеність астенії в загальній популяції коливається від 1,2 до 18,3% [1], а кількість звернень по медичну допомогу з цього приводу досягає 64,0% [2]. Згідно із дослідженнями останніх років, серед учнів шкіл першого року навчання симптоми астенії спостерігалися у 31,6% і були асоційовані з низькою успішністю ($p<0,05$): порушення сну – у 23,7%, головні болі – у 21%, дратівливість – у 15,8% дітей.

У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) астенія характеризується як постійне відчуття загальної слабкості, підвищеної стомлюваності незалежно від виду навантаження, зниження працездатності в поєднанні з двома або більше з перерахованих скарг (м'язові і головні болі, порушення сну, диспепсія, нездатність розслабитися, дратівливість) [3]. Згідно із МКХ-10, синдром астенії кодується за такими класами захворювань: F48.0 – неврастенія; F06.6 – соматогенна астенія; F32-39; F40-45 – розлади депресивного і тривожного спектрів; F07.2 – постконтузійний синдром; G93.3 – синдром втоми після перенесеної вірусної інфекції; G90.8 – інші розлади вегетативної (автономної) нервової системи; F45.3 – соматоформна вегетативна дисфункція [3].

За даними світової літератури, цей стан визначається як синдром хронічної втоми, що являє собою самостійне захворювання, відмінною рисою якого є виснажлива слабкість, виражена настільки, що обмежує здатність людини виконувати звичайні щоденні дії [4].

Етіопатогенетична класифікація астенії виділяє первинну, або реактивну, і вторинну (органічну, соматогенну) астенії. Реактивна астенія виникає в здорових осіб у результаті напруги адаптивних можливостей організму в умовах біологічного і емоційного стресу, а також у період реконвалесценції захворювань, характеризується недовготривалим характером астенії, наявністю чіткого зв'язку з провокуючим фактором і його неспецифічністю. Найсхильніші до астенічних реакцій особи зі зниженими адаптивними можливостями організму. Найчастішими причинами реактивної астенії є стреси, стани після операцій, гострих і хронічних хвороб та ін.

Вторинна (органічна) астенія розвивається на тлі соматичних, інфекційних, ендокринних, психічних захворювань. У патогенезі вторинної астенії значну роль відіграє безпосереднє ушкодження центральної нервової системи (ЦНС), вплив коморбідних факторів (депресія), дія лікарських препаратів, що використовуються для лікування основного захворювання. Клінічна картина вторинної астенії, крім астенічних симптомів, включає ознаки основного захворювання і реакцію особистості на хворобу [5, 6].

Окремо хотілось би зупинитися на постінфекційному астеновегетативному синдромі в дітей. При різних інфекційних захворюваннях може страждати нервова система дитини, що клінічно проявляється синдромом нейротоксикоза. Нейротоксикоз – відповідна неспецифічна реакція дитячого організму на вплив вірусної, бактеріальної або вірусно-бактеріальної флори, що характеризується переважно ураженням ЦНС і вегетативної нервової системи. З виснаженням функціональних можливостей органів і систем у результаті перенесеного захворювання, особливо нервової системи при її перенапруженні, а також унаслідок аутоінтоксикації або екзогенного токсикозу пов'язують виникнення астенічного синдрому. Це найбільш частий клінічний прояв періоду реконвалесценції. Втома упродовж тривалого часу, яка не компенсується повним відновленням, спричинює синдром перевантаження, слідом за яким розвивається стан виснаження. Суб'єктивно відчувається почуття стомлення – перш за все виникає при перевантаженні центральних регуляторних систем, незадовільному стані енергетичних ресурсів організму і аутоінтоксикації продуктами метаболізму. Тривале стомлення, що призводить до виснаження, по суті, є результатом стресового впливу на організм, що спричинює порушення функцій регуляторних систем – вегетативної, ендокринної та імунної. Якщо стресові фактори діють упродовж тривалого часу, може розвинутися реакція організму, при якій відбуваються функціональні зміни у вигляді вегетативної дисфункції. Синдром вегетативної дисфункції (СВД) включає в себе прояв усіх форм порушення вегетативної регуляції. Відмічаються соматичні симптоми: запаморочення, головні болі, серцебиття, задишка, спрага, булімія, блювання після прийому їжі, непереносимість окремих видів продуктів, субфебрилітет неясного походження, шкірні висипання та ін. Також у пацієнтів з СВД відзначають емоційні розлади різного ступеня вираженості у вигляді тривожності, порушення сну, безпричинного плачу, розладів поведінки, зокрема імпульсивності, підвищеної рухової активності і збудливості, дефіциту уваги, що клінічно визначається як астеновегетативний, або психовегетативний, синдром (Вейн А.М., 1981).

Особливість і складність проблеми астеновегетативного синдрому полягає в тому, що вона є комплексною: медичною, психологічною та педагогічною. Водночас усі фахівці переконані, що такий стан є, його необхідно діагностувати і правильно коригувати.

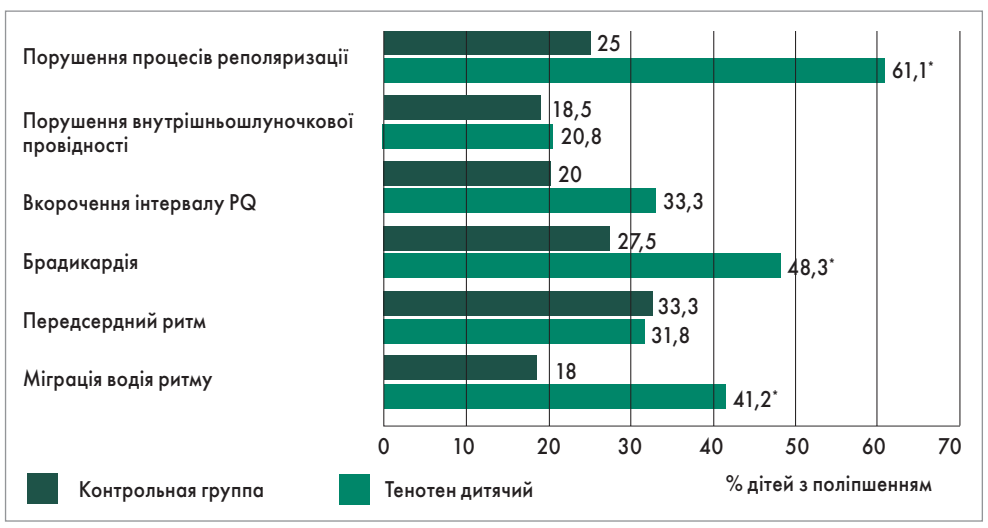


Рис. 1. Динаміка параметрів ЕКГ у дітей з функціональною кардіоміопатією на тлі лікування Тенотеном дитячим, % дітей з поліпшенням

*Примітки. *Відмінності достовірні ($p<0,01$)*

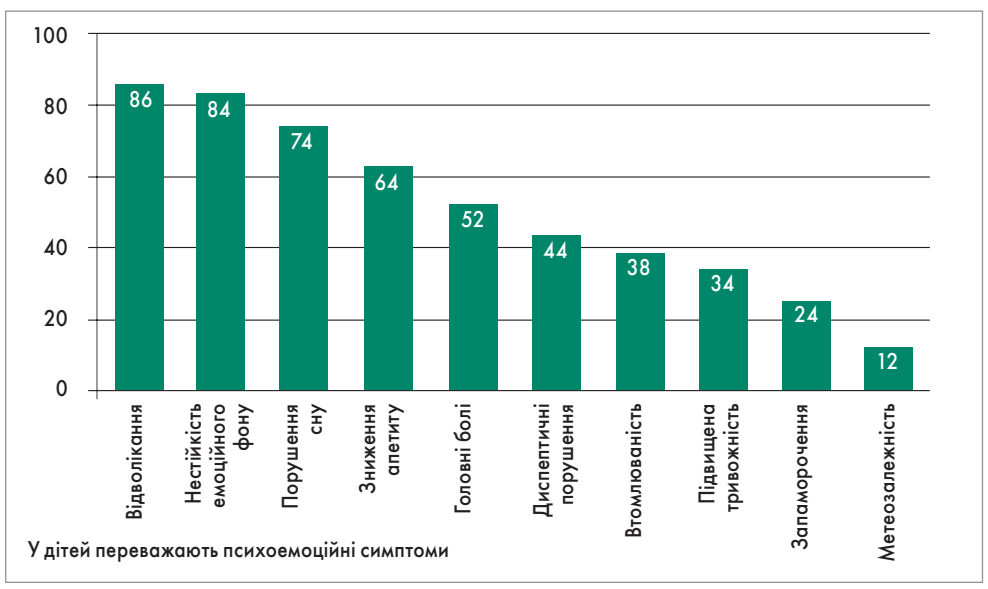


Рис. 2. Частота симптомів астеновегетативного синдрому в дітей, які перенесли респіраторні інфекції

Лікування астенії значною мірою залежить від етіологічних чинників і клінічних симптомів. У стратегії лікування астенії виділяються три базові напрями: етіопатогенетичний, загальнозміцнюючий (імунорегуляторний) і симптоматичний.

Етіопатогенетична терапія повинна включати заходи, спрямовані на оптимізацію режиму навчання і відпочинку, введення тонізуючих фізичних навантажень, обмеження перебування дитини перед монітором упродовж доби. Важливим аспектом є раціональне харчування, збалансоване за білками, жирами та вуглеводами, оптимальне забезпечення організму дитини мікронутрієнтами. Доцільним є застосування психотерапевтичних методів лікування: психодинамічної, сімейної, гештальт- і психотерапії, умовно-рефлекторних або поведінкових технік, нейролінгвістичного програмування. Психофармакологічна терапія астенії (антидепресанти, транквілізатори, нейролептики) не знайшла широкого застосування і вимагає подальшого вивчення. Неспецифічна терапія включає застосування фізичних методів (тренування з дозованим фізичним навантаженням, гідротерапія (плавання, контрастні душі), лікувальної гімнастики і масажу, фізіотерапії, музично-, кольоро-, фото- і голкорефлексотерапії; медикаментозних засобів (адаптогени, енерготропні препарати, антиоксиданти, вітамінні комплекси з мікроелементами).

Симптоматична терапія спрямована на купірування явищ м'язової стомлюваності, артеріальної гіпотонії або гіпертензії, вестибулярних і вазомоторних розладів, симптомів вегетативної дисфункції. **Необхідно зазначити, що для пацієнтів дитячого віку вкрай важливою є безпечність обраних методів та препаратів.**

На сьогодні в терапії астенії обгрунтовано і успішно застосовується Тенотен дитячий – заспокійливий препарат, створений спеціально для дітей [8-11]. До складу препарату входять надмалі дози антитіл до цереброспецифічного білка S100. До складу препарату входять антитіла до мозкоспеціфічного білка S-100, котрий:

- регулює роботу ГАМК-ергічної системи;
- регулює обмін Ca^{2+} в нейронах, покращує трофіку нервової клітини і передачу нервового імпульсу;
- нормалізує рівень нейромедіаторів у гіпоталамусі, лімбічній системі, ретикулярній формації.

Тенотен дитячий дозволяє значно поліпшити сон і апетит дитини. **Цей препарат, який поєднує в собі заспокійливі, вегетотропні і ноотропні властивості, сприяє вирішенню одразу кількох проблем. Даний засіб має заспокійливу дію, не зумовлює седації і загальмованості, поліпшує пам'ять, увагу і процеси навчання; водночас не спостерігається перезбудження і розладів сну. Тенотен дитячий добре переноситься навіть при тривалому прийомі через відсутність клінічно значущих побічних ефектів.** Препарат дозволено до використання з трирічного віку по одній таблетці від 1 до 3 разів на добу. Залежно від тривалості і вираженості симптомів захворювання курс лікування становить від 1-3 до 6 місяців.

Застосування Тенотену дитячого при постінфекційному астеновегетативному синдромі вивчалося Е.В. Михайловою [9]. У спостереженні брали участь діти, які перенесли ускладнені респіраторні вірусні та інші повітряно-крапельні інфекції, що мали перебіг з синдромом нейротоксикозу. Тенотен дитячий призначався по 1 таблетці 3 рази на день упродовж 4 тижнів. На тлі лікування була відзначена нормалізація показників вегетативного тонусу та своєчасне забезпечення і зменшення частоти соматоневрологічних проявів вегетативної дисфункції, що сприяло більш швидкому завершенню періоду відновлення. Виражена вегетотропна і антиастенічна дія Тенотену дитячого була констатована на основі позитивної динаміки психоемоційного стану і зменшення соматоневрологічної симптоматики в порівнянні з контрольною групою (рис. 3). **Так, згідно з даними дослідження, в групі пацієнтів, які отримували Тенотен дитячий, відмічалося зниження емоційної лабільності у 2 рази, диспептичних розладів у 4 рази, зменшення втомлюваності у 3 рази.** Загалом кількість пацієнтів, у яких спостерігалася нормалізація вегетативних показників, у групі Тенотену дитячого була більш ніж у 2 рази вищою, ніж у контрольній групі, де проводилися стандартна вітамінотерапія і симптоматичне лікування без застосування препаратів з вегетотропною активністю.

Також позитивна динаміка відзначалася при використанні Тенотену дитячого в купіруванні психовегетативного синдрому в дітей після перенесених нейроінфекцій (середньотяжких форм менінгітів) [12]. Одномісячний курс терапії препаратом Тенотен дитячий сприяв достовірному зменшенню вираженості основних цереброастенічних симптомів. Була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення головного болю і запаморочення, підвищеної дратівливості, примхливості і швидкої стомлюваності ($p<0,05$ порівняно з вихідним рівнем). Значно знизилася частота поведінкових розладів, діти стали врівноваженими, слухняними та уважними; нормалізувався емоційний фон: перепади настрою траплялися рідше, переважали в основному позитивні емоції. У цілому після курсу терапії показники наблизилися до даних контрольної групи, представленої здоровими дітьми. Переважну більшість пацієнтів з астеновегетативним синдромом після перенесених інфекційних захворювань складають діти, в яких відзначаються функціональні порушення з боку серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту. Тенотен дитячий зарекомендував себе як ефективний засіб для лікування функціональних кардіопатій [13]. В комплексну терапію функціональної кардіопатії, в основі якої лежить розлад нейроендокринної регуляції серцево-судинної системи, включався Тенотен дитячий (по 1 таблетці 3 рази на день упродовж 3 місяців). Після закінчення терапії спостерігалося поліпшення клінічної симптоматики та електрокардіографічних показників (рис. 1). Тенотен дитячий значно підвищує ефективність терапії функціональних кардіопатій і сприяє покращенню прогнозу, що характеризується сприятливим профілем безпеки.

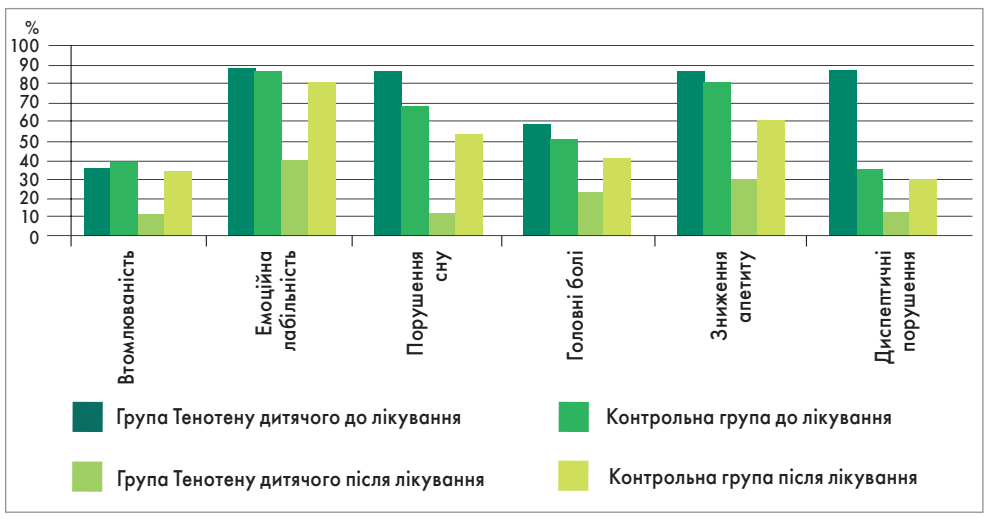


Рис. 3. Динаміка показників вегетативного тонусу за опитувальником А.М. Вейна в дітей, які отримували Тенотен дитячий, та в групі контролю

Висновки

- У дітей, які перенесли інфекційні захворювання, спостерігаються різного ступеня вираженості симптоми астеновегетативного синдрому у вигляді психоемоційних (стомлюваність, тривожність, емоційна нестійкість, відволікання, порушення сну) і соматоневрологічних (головні болі, запаморочення, зниження апетиту, диспепсія) порушень.
- Астеновегетативні порушення негативно впливають на процес реконвалесценції у дітей після перенесених важких інфекційних захворювань, подовжуючи цей період і погіршуючи якість життя пацієнтів.
- Застосування препарату Тенотен дитячий після перенесених інфекційних захворювань в дозі 1 таблетка 3 рази на день забезпечує нормалізацію показників вегетативного тонусу, зменшує частоту соматоневрологічних проявів вегетативної дисфункції, що сприяє більш швидкому завершенню періоду відновлення.
- Тенотен дитячий усуває прояви астенії, стабілізує психоемоційний стан дітей: покращує настрій, заспокоює, сприяє зниженню дратівливості і примхливості, полегшує процеси навчання (запам'ятовування, концентрацію уваги, посидючість).
- Препарат Тенотен дитячий безпечний у пацієнтів старшого дошкільного та молодшого шкільного віку. Побічних ефектів під час застосування препарату не було відмічено.
- **Доведена заспокійлива, виражена вегетотропна й антиастенічна дія препарату Тенотен дитячий дозволяє рекомендувати його для застосування в дітей з різними проявами вегетосудинної дисфункції після перенесених інфекційних захворювань.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Е.А. Михайлова, д.м.н., профессор, ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

Депрессия у детей, страдающих ожирением: в поисках выхода из сложной ситуации

Напряженная жизнь современного общества отражается не только на состоянии здоровья взрослого населения, но и на главной ценности человечества – детях.

Е.А. Михайлова

На протяжении последних нескольких лет отмечается устойчивый рост доли психиатрической патологии в педиатрической популяции: у детей все чаще диагностируют депрессивные, тревожные и поведенческие расстройства, отмечают признаки суицидального поведения и психосоматической патологии. С другой стороны, отказ от рационального питания, прогрессирующая гиподинамия, приверженность к рафинированной пище, богатой легкодоступными углеводами, обусловливают увеличение количества больных ожирением среди подрастающего поколения. При этом оба заболевания создают условия для возникновения друг друга: вероятность появления клинически значимых симптомов депрессии у детей с ожирением составляет 31% (Anderson et al., 2001), а риск развития ожирения у пациентов с депрессий – 65% (Campayo et al., 2010). При этом прогноз в отношении вероятности развития осложнений, эффективности лечения, смертности при сочетанном течении ожирения и депрессии значительно хуже, чем при изолированном течении каждой патологии (Caton et al., 2010). В таких случаях особое значение приобретают своевременная диагностика и подбор оптимальной (эффективной и безопасной) терапии.

Таблица 1. **Диагностические критерии депрессии**

Обязательные	Дополнительные
• Депрессивное настроение • Снижение интереса или удовольствия от деятельности, которая ранее была приятна • Снижение энергичности и повышенная утомляемость	• Снижение самооценки • Чувство вины • Повторяющиеся мысли о смерти или суициде • Жалобы на снижение концентрации внимания, нерешительность • Нарушение сна/аппетита

Примечание: диагноз депрессии правомочен при наличии двух из трех обязательных симптомов и любых двух дополнительных признаков.

Особенности диагностики депрессии у детей

Своевременная диагностика депрессии в педиатрической популяции имеет целый ряд особенностей. Дети, особенно подростки, зачастую не предъявляют типичных депрессивных жалоб, отрицая даже подавленное настроение, при этом ярко демонстрируя соматические или соматовегетативные эквиваленты депрессии: расстройства сна, нарушение аппетита, увеличение массы тела, алгии, разнообразные функциональные изменения со стороны других органов и систем.

К признакам поражения нервной системы у детей, страдающих ожирением, относят: головную боль, сочетающуюся с негрубыми органическими неврологическими признаками, асимметрией сухожильных рефлексов, явлениями внутричерепной гипертензии и вегетативной дисфункции, признаками периферической вегетативной недостаточности. Как правило, у таких пациентов чаще диагностируют соматоформную вегетативную дисфункцию (62,8%) и депрессивные расстройства различной степени тяжести (48,8%), при этом практически у всех наблюдаются серьезные проблемы в эмоциональной сфере, у многих – когнитивные нарушения (54,4%) и тревожно-фобические расстройства (42,4%).

В таблице 1 приведены диагностические критерии депрессии, использующиеся в педиатрической практике. Снижение настроения, утрата интересов и чувства удовольствия, уменьшение энергичности являются ключевыми для подтверждения диагноза депрессивного эпизода.

Ряд соматических проявлений (общее недомогание, расстройства пищеварения, нарушение аппетита, астения) порой удачно маскируют проявления депрессии. Помимо соматических эквивалентов, у детей с ожирением можно обнаружить психологические эквиваленты депрессивных расстройств: снижение активности и эмоциональных связей, склонность к изоляции и протесту, гневливость, раздраженность, телесный дискомфорт. Родители школьников могут отмечать затруднение освоения нового учебного материала, появление коммуникативных затруднений, академической неуспеваемости, девиантного поведения, возникновение которых провоцируют разнообразные школьные фобии, когнитивные нарушения и нарастающая идеаторная заторможенность. Усугублять проблему могут вербальные оскорбления (в том числе обидные жесты, запугивание) и кибертретирование (унижение при помощи мобильных телефонов, интернета) в школе, имеющие большое значение для детей младшего и старшего школьного возраста соответственно.

Таким образом, дети и подростки, страдающие ожирением, склонны к возникновению коморбидных психических расстройств, которые, в свою очередь, являются причиной возникновения функциональной соматической патологии. Своевременная диагностика психологических проблем / психических расстройств пограничного уровня у подростков с ожирением облегчает подбор оптимальной терапии обоих заболеваний, повышает мотивацию и приверженность к лечению как эндокринной, так и психиатрической патологии.

Фармакологическая коррекция депрессии: фокус на безопасные препараты

Рассматривая возможности терапевтической коррекции депрессии / соматоформной вегетативной дисфункции у детей с ожирением, следует помнить, что цель фармакологического лечения в данной популяции заключается в повышении адаптации к стрессу, коррекции реактивного невротического состояния, устранении тревоги и фобий, купировании депрессивной симптоматики. При этом достичь данного эффекта необходимо посредством препаратов, характеризующихся максимальной фармакобиологической безопасностью и минимальным риском возникновения побочных действий. Среди множества лекарственных средств, использующихся в современной педиатрической психиатрии при нежелательности назначения психотропных средств, доказательная медицина особо выделяет несколько веществ: магний, γ-аминомасляную кислоту (ГАМК), γ-амино-β-оксимасляную кислоту (ГАБОМК), витамин B_6.

Магний способствует нервной и мышечной релаксации, действуя как частичный агонист L-глутамата и оказывая мягкий седативный эффект. ГАМК, непротеиногенная аминокислота, главный ингибиторный нейротрансмиттер центральной нервной системы, способствует торможению гипервозбужденных нейронов, улучшает кровообращение, активизируя тем самым энергетические, трофические и нейропротекторные процессы в головном мозге. Помимо этого, ГАМК способствует уменьшению количества жировой ткани. ГАБОМК, естественный нейромедиатор, образующийся из ГАМК, выполняет функцию холинергической стимуляции, восстанавливая память, нормализуя сон, нивелируя возбуждение, стресс, тревогу и депрессию. Пиридоксин (витамин B_6, необходимый для синтеза ГАМК и других нейромедиаторов – дофамина и серотонина) принимает активное участие в метаболических процессах, протекающих в нервной ткани, и увеличивает энергетический потенциал нервных клеток. Именно эти вещества признаны эффективными и безопасными для терапии начальных проявлений депрессии в педиатрической популяции.

Гамалате B_6: уникальное сочетание четырех компонентов

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен уникальный препарат, содержащий все перечисленные физиологические продукты (ГАМК, ГАБОМК, пиридоксин) и магний, – Гамалате B_6 (производство компании «Феррер Интернасиональ», Испания). Преимущества препарата перечислены в таблице 2. Каждая таблетка Гамалате B_6 содержит компоненты, способные нивелировать процессы перевозбуждения в нейронах: 75 мг магния глутамата, 75 мг ГАМК, 37 мг ГАБОМК, 37 мг пиридоксина гидрохлорида.

Таблица 2. **Преимущества препарата Гамалате B_6**

- Содержит три естественных метаболита нервной ткани (ГАМК, ГАБОМК, пиридоксин) и магния глутамат
- Обладает разносторонним комплексным действием
- Может использоваться с целью лечения, реабилитации и профилактики психических/психосоматических расстройств у детей с ожирением
- Подходит для схем длительной терапии
- Быстрое начало лечебного действия
- Повышает эффективность стандартной терапии
- Не вызывает побочных и токсических эффектов, хорошо переносится
- Устраняет побочные эффекты, развивающиеся после приема других препаратов
- Не вызывает привыкания

ГАМК, входящая в состав Гамалате B_6, создает устойчивое равновесие между возбуждающими и тормозными системами, нормализует сон и придает препарату антигипоксические свойства. ГАБОМК восполняет дефицит эндогенной ГАМК, улучшает мнестические функции и обладает антиконвульсивным действием. Магния глутамат, влияя на уровень ионов Ca^{2+} и L-глутамата, способствует миорелаксации и нормализации сосудистого тонуса. Пиридоксин увеличивает энергетический потенциал нервных клеток, повышая интеллектуальные способности.

Такой уникальный состав обеспечивает разностороннее комплексное действие Гамалате B_6: анксиолитическое, антидепрессивное, адаптогенное, ноотропное, церебротоническое, вегетостабилизирующее, антиконвульсивное. Эффективность и безопасность препарата подтверждена отечественными учеными. По данным исследования, проведенного в нашей клинике, эффективность Гамалате B_6 в терапии депрессии / соматоформной вегетативной дисфункции у детей с ожирением превосходит плацебо ($p=0,001$) и составляет 87,2%. Терапия хорошо переносилась пациентами, а удобный режим дозирования (1 таблетка 1-2 р/сут у детей 4-7 лет или 2-3 р/сут у пациентов старше 7 лет) позволил добиться высокой приверженности (100%) к терапии.

Гамалате B_6 – действенный и безопасный способ выхода из сложной клинической ситуации, позволяющий купировать проявления депрессии у детей и подростков, страдающих ожирением. Это эффективный препарат, предназначенный для поддержания психологического гомеостаза в педиатрической популяции даже при наличии весомой коморбидной патологии – ожирения.

Адропин у женщин с синдромом поликистозных яичников

Женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) часто имеют метаболические осложнения. Среди новых маркеров, ответственных за нарушения обмена веществ, адропин, по-видимому, имеет большое значение.

Методы. Было зарегистрировано 134 женщины в возрасте от 17 до 45 лет. Группа СПКЯ состояла из 73 представительниц женского пола, у которых был установлен диагноз на основании критериев ESHRE-ASRM. Все участницы с СПКЯ имели фенотип А. Контрольная группа состояла из 61 женщины с регулярными менструальными циклами, соответствующими массе тела. Все участницы прошли опрос, физический осмотр, антропометрические измерения, УЗИ органов брюшной полости и двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию. Уровни адропина в сыворотке определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Были выполнены измерения липидного профиля, уровня ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны), глюкозы, инсулина натощак, тестостерона, андростендиона, ЛГ, ФСГ, эстрадиола, а также тест на толерантность к глюкозе. Индексы резистентности к инсулину (HOMA, QUICKI, Matsuda) и свободный индекс андрогенов рассчитывали в соответствии со стандартной формулой (статистическая погрешность – p ≤0,05).

Результаты. Уровни адропина в сыворотке были ниже в группе СПКЯ, но результаты не были статистически значимыми. Положительные корреляции между уровнями адропина и андростендиона наблюдались в группе СПКЯ.

Выводы. Уровни адропина в сыворотке были ниже у женщин с СПКЯ по сравнению с контролем, но результаты не были статистически значимыми. Поэтому для уточнения этой ассоциации необходимы дополнительные исследования с использованием адропина.

Kuliczkowska-Plaksej J. et al. Adropin in women with polycystic ovary syndrome. Endokrynol Pol. 2018 Nov 27.

Ведение больных с агонист-резистентной пролактиномой

Агонисты допамина обычно очень эффективны при лечении пролактиномы. Тем не менее часть пациентов неудовлетворительно реагирует на эти препараты. Такая резистентность характеризуется неспособностью достичь нормопролактинемии и ≥30% уменьшения диаметра опухоли (в случае макропролактиномы) при максимально допустимых дозах. Эффект составляет 20-30% для бромокриптина (BRC) и около 10% для каберголина (CAB). Основными прогностическими факторами являются мужской пол и инвазия опухоли. Управление медикаментозно-резистентными пролактиномами включает в себя несколько вариантов. Любой пациент, устойчивый к BRC, должен быть переведен на CAB, который нормализует уровень пролактина в 80% случаев. До тех пор пока неблагоприятные эффекты не развиваются, эскалация дозы CAB является разумной, и ожидается, что возможно последующее ее снижение. Эхокардиографический мониторинг рекомендуется у таких больных из-за возможной связи с наличием фиброза сердечных клапанов. Кроме того, поддержание максимальной дозы CAB (3,5 мг/нед) может привести к прогрессивному гормональному контролю у значительной части пациентов. Полная устойчивость к CAB встречается редко. В исследовании с участием 122 пациентов с макропролактиномой только у 7 (6%) не наблюдалось адекватного эффекта от лечения, несмотря на максимальные дозы CAB, применяемые >12 мес. Большая стойкая пролактинома также является показанием к транссфеноидальной нейрохирургии, направленной на цитодеструкцию, которая может улучшить послеоперационный прогноз. Для больных с агрессивными формами пролактиномы, может быть рассмотрена лучевая терапия. Тем не менее нормальная пролактинемия в конечном итоге будет наблюдаться только у одной трети пациентов через много лет. Темозоломид может быть терапевтическим вариантом при злокачественных/агрессивных пролактиномах.

Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. Neuroendocrinology. 2018 Nov 27.

Болезнь Аддисона при антифосфолипидном синдроме: редкое осложнение

Болезнь Аддисона (БА) является наиболее распространенным эндокринным проявлением антифосфолипидного синдрома (АФС), но остается очень редким осложнением. Это обусловлено адреналным венозным тромбозом и последующим геморрагическим инфарктом или спонтанным (без тромбоза) кровоизлиянием в надпочечники, обычно возникающим после операции или антикоагулянтной терапии. В данном обзоре представлен клинический случай 36-летней пациентки с предварительным диагнозом АФС. У больной отмечались множественные тромботические события, в том числе выкидыши. Во время оценки третьего эпизода выкидыша с помощью компьютерной томографии была обнаружена гематома надпочечников, но пациентка была выписана без дальнейшего исследования. Несколько недель спустя она поступила в отделение неотложной помощи с симптомами, свидетельствующими о недостаточности надпочечников. В связи с этим была начата терапия глюкокортикоидами, что привело к значительным клиническим улучшениям. После стабилизации дополнительное исследование подтвердило БА и исключило другие этиологии; при этом была начата заместительная терапия минералокортикоидами. Этот случай иллюстрирует редкое осложнение АФС, которое в случае диагностичской ошибки может угрожать жизни. Чтобы его диагностировать, необходим высокий уровень настороженности, а своевремнная терапия имеет решающее значение для снижения потенциальных рисков.

Выводы. БА – редкое, но жизнеугрожающее осложнение АФС. Важно проводить диагностический поиск БА у пациентов с АФС и соответствующей клинической картиной. При этом АФС следует исключать у пациентов с первичной недостаточностью надпочечников и в случае тромбоза/кровоизлияния в надпочечники. Глюкокортикоидная терапия должна быть незамедлительно начата, если имеются подозрения на БА. Минералокортикоидная заместительная терапия рекомендуется, когда подтверждается дефицит альдостерона. Артериальная гипертензия является характерной особенностью пациентов с АФС; заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами может нарушить эффективность контроля АГ.

Oliveira D., Ventura M., Melo M. et al. Addison's disease in antiphospholipid syndrome: a rare complication. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2018 Nov 22; 2018. pii: EDM180118. doi: 10.1530/EDM-18-0118.

Гипотиреоз во время беременности и риск эндокринных заболеваний у детей

В ряде исследований было высказано предположение, что гипотиреоз при беременности связан с когнитивными расстройствами у потомства. Имеются скудные данные относительно эндокринного здоровья потомства в долгосрочной перспективе. Это исследование было направлено на оценку того, подвержены ли дети, рожденные от матерей с гипотиреозом, повышенному риску развития эндокринной патологии.

Методы. В ретроспективном популяционном когортном исследовании сравнивали долгосрочную эндокринную заболеваемость у детей, родившихся с 1991 по 2014 год, от матерей с гипотиреозом и без него. Критериями исключения были множественные беременности, зародыши с врожденными пороками развития, отсутствие адекватного пренатального наблюдения. Госпитализация детей в возрасте до 18 лет с наличием эндокринных заболеваний оценивалась в соответствии с кодами ICD-9. Для сравнения совокупного риска использовались кривые выживаемости Каплана-Мейера, для корректировки погрешности – многопараметрическая модель Кокса.

Результаты. В течение периода исследования 217 910 родов соответствовали критериям включения; 1,1% из них – у матерей с гипотиреозом (n=2403). Общая частота эндокринной патологии среди детей, рожденных от матерей с гипотиреозом, составила 27 на 1000 человеко-лет и 0,47 на 1000 человеко-лет в группе сравнения (относительный риск 2,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,21-3,79). Кривая выживаемости Каплана-Мейера показала более высокую совокупную эндокринную заболеваемость у детей, рожденных от матерей с гипотиреозом (p=0,007). Было обнаружено, что в регрессионной модели Кокса с учетом материнского возраста, веса при рождении, преждевременных родов, наличия диабета у матери, гипертонии при беременности, особенностей родовой деятельности наличие гипотиреоза у матери было независимо связано с детской эндокринной патологией (скорректированное отношение рисков 1,92; 95% ДИ 1,08-3,4; p=0,025).

Выводы. Материнский гипотиреоз, по-видимому, независимо связан с эндокринными заболеваниями у потомства.

Eshkoli T. et al. Maternal Hypothyroidism during Pregnancy and the Risk of Pediatric Endocrine Morbidity in the Offspring. Am J Perinatol. 2018 Nov 26.

Безопасность и эффективность стентов с лекарственным покрытием второго поколения у пациентов с диабетом и без диабета

Целью данного исследования было оценить долгосрочный прогноз стентов с лекарственным покрытием второго поколения (G2-DES) у пациентов с сахарным диабетом (СД) и без такового.

Методы. В исследование были включены пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), зарегистрированные в период с января 2013 по декабрь 2013 г., которым была проведена имплантация G2-DES и за которыми наблюдали на протяжении 2 лет.

Результаты. В общей сложности 6 094 пациентам с ИБС были имплантированы G2-DES, из которых у 1 862 участников был СД, а у 4 232 – не было. Пациенты с СД, которым имплантировали G2-DES, обладали следующими характеристиками: женский пол; гипертония; гиперлипидемия; в анамнезе инсульт, заболевания периферических артерий и чрезкожная коронарная ангиопластика; высокая предоперационная оценка по шкале Syntax; большое количество поражений органов-мишеней; наличие кальцинатов и хронических окклюзионных заболеваний. Частота больших кардиальных и цереброваскулярных событий (БКЦС), реваскуляризация в целевом сосуде (TVR) и реваскуляризация целевого стеноза (TLR) были выше у пациентов с СД, чем у лиц без СД, в течение 2-летнего периода наблюдения (p <0,05). Однофакторнтый анализ показал, что диабет – это фактор риска для БКЦС у пациентов с ИБС, которым были имплантированы G2-DES (отношение рисков (ОР) 1,241; 95% ДИ 1,053-1,463; p=0,010). Однако многофакторный анализ продемонстрировал, что СД не является независимым фактором риска для БКЦС у пациентов с ИБС с имплантированными G2-DES (ОР 1,125; 95% ДИ 0,952-1,330; p=0,167). Вместе с тем возраст, женский пол, предоперационная оценка Syntex, сосудистые заболевания в анамнезе были независимыми факторами риска для неблагоприятного клинического прогноза у пациентов в случае ИБС с G2-DES.

Выводы: ИБС у пациентов с СД часто сопровождают более выраженные клинические факторы риска и осложненные коронарные поражения; частота БКЦС, TVR и TLR у пациентов с СД значительно выше, чем у больных без СД с G2-DES (период наблюдения – 2 года); результаты многофакторной коррекции показали, что СД не является независимым фактором риска для неблагоприятного клинического прогноза у пациентов в случае ИБС с G2-DES, тогда как традиционные факторы риска и сложные коронарные поражения – независимые предикторы неблагоприятного клинического прогноза.

Tang X.F. et al. Safety and efficacy of second generation drug eluting stents in diabetic and non-diabetic patients Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2018 Nov 20;98(43):3473-3478.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

Сахарный диабет и коморбидная патология: новый взгляд на старую проблему

Сахарный диабет (СД) в настоящее время является глобальной проблемой здравоохранения. Так, согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, в 1980 г. количество больных СД составляло 108 млн, а в 2014 г. их было уже 422 млн. Ситуация осложняется коморбидностью, поскольку у пациентов с СД часто выявляются сердечно-сосудистые заболевания, патология почек и печени, ожирение. Это не только ухудшает течение диабета, но и создает трудности в подборе лечения.

Актуальные вопросы этой сферы мы обсудили с **заведующим кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Борисом Никитичем Маньковским**.

Прошлый год ознаменовался публикацией нескольких руководств, посвященных терапии СД. Так, Американская ассоциация диабета (American Diabetes Association, ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) представили консенсусный доклад по лечению гипергликемии, обусловленной СД 2 типа. Чем положения данного руководства отличаются от предыдущей версии? Появились ли какие-либо кардинальные изменения в подходах к нормализации гликемии у больных СД 2 типа?

– Примерно раз в 3 года ADA и EASD обновляют рекомендации по диагностике и лечению СД. На мой взгляд, рекомендации 2018 года принципиально отличаются от предыдущих. Последние, напомню, были опубликованы в 2015 г. В них говорилось о том, что препаратом первого ряда для лечения СД является метформин. В дополнение к метформину можно было использовать любое из сахароснижающих средств других групп – производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и даже инсулин.

Что же изменилось сейчас, какие новые подходы к лечению предложены? Во-первых, в новых рекомендациях подчеркивается важность индивидуализации терапии. Мы должны учитывать предпочтения пациента и очень многие факторы, связанные с его состоянием: длительность течения СД, наличие или отсутствие осложнений, ожидаемую продолжительность жизни. Необходимо оценивать и такие факторы, как характер работы пациента, возможность оказания медицинской помощи при гипергликемии.

Во-вторых, скорригированы подходы к выбору препарата второго ряда. При необходимости интенсификации сахароснижающей терапии врач должен ответить на ряд вопросов.

• ***Есть ли у пациента атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания?***

Если таковые в анамнезе имеются, мы обязаны добавить к метформину препараты из 2 групп – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) или агонисты рецепторов ГПП-1. У больных СД именно перечисленные медикаменты продемонстрировали возможность снижения смертности и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому их можно расценивать как препараты, продлевающие жизнь пациенту.

Отмечу, что в данном случае не совсем корректно говорить «или», потому что, конечно же, пациенты и врачи будут отдавать предпочтение таблетированным препаратам, не говоря о том, что они более дешевые. То есть ингибиторам SGLT2, а не агонистам рецепторов ГПП-1. Формально, повторю, могут назначаться и те, и другие препараты. Из ингибиторов SGLT2 следует отдавать предпочтение эмпаглифлозину по сравнению с канаглифлозином, а из агонистов рецепторов ГПП-1 – лираглутиду по сравнению с другими препаратами.

В ноябре 2018 г. были опубликованы данные исследования DECLARE-TIMI 58, в котором показаны определенные положительные свойства дапаглифлозина. Но на этот счет еще ведутся дискуссии, а значит, нам нужно немного подождать с выводами.

• ***Имеется ли у больного сердечная недостаточность?***

Если проблема сердечной недостаточности актуальна для пациента, тогда в обязательном порядке мы должны назначить ингибиторы SGLT2 и рассмотреть возможность назначения агонистов рецепторов ГПП-1.

• ***Есть ли у больного диабетическая нефропатия?***

При наличии диабетической нефропатии ингибиторы SGLT2 являются предпочтительными препаратами, поскольку во всех исследованиях (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) показано, что эти препараты обладают нефропротекторным действием.

• ***Является ли риск гипогликемии важным для данного пациента?***

В случае положительного ответа на этот вопрос в дополнение к метформину мы должны подобрать средства, не увеличивающие риск гипогликемии. Это 4 класса препаратов: ингибиторы SGLT2, агонисты рецепторов ГПП-1, тиазолидиндионы и ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

• ***Будет ли прибавка массы тела проблемой для пациента?***

Если да, надлежит отдать предпочтение препаратам, которые снижают вес (ингибиторы SGLT2, агонисты рецепторов ГПП-1), или нейтральным средствам (ингибитор дипептидилпептидазы-4). Остальные препараты, к сожалению, в той или иной степени способствуют повышению массы тела.

• ***Важна ли для пациента стоимость лечения?***

Если стоимость лечения является актуальной, в качестве препаратов выбора рассматривают производные сульфонилмочевины или тиазолидиндионы. Если требуется последующая интенсификация терапии, назначают неаналоговые инсулины.

Также в новом руководстве подчеркивается важность агонистов рецепторов ГПП-1 при инициации инъекционной терапии. Эти препараты нужно назначать в комбинации с инсулином или даже до начала инсулинотерапии.

Обновленные рекомендации действительно отличаются от предыдущих и учитывают новые данные доказательной медицины. Именно в последних исследованиях получены блестящие результаты по применению ингибиторов SGLT2 и агонистов рецепторов ГПП-1. Один из представителей этого класса (эмпаглифлозин) уже зарегистрирован в США как препарат, снижающий смертность. Таким образом, в нашем распоряжении появились лекарственные средства, которые не просто снижают уровень глюкозы в крови, что, конечно, имеет принципиальное значение, но при этом они еще и уменьшают смертность, что гораздо важнее.

В руководстве ADA/EASD2018 года большое внимание уделяется коррекции гипергликемии в зависимости от имеющейся сопутствующей патологии – сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек. Влияет ли наличие этих заболеваний на выбор гипогликемического препарата первого ряда?

– После длительных дискуссий эксперты пришли к выводу, что препаратом первого ряда остается метформин. Многие эксперты выступали против этого, поскольку доказательная база эффективности метформина гораздо меньше таковой ингибиторов SGLT2 или агонистов рецепторов ГПП-1.

Вместе с тем метформин является лекарственным средством, в безопасности которого мы уверены, поскольку он применяется уже более 60 лет. Также метформин – очень дешевый препарат, что не менее важно. Более того, метформин применяется и во всех современных исследованиях по изучению эффективности и безопасности новых сахароснижающих агентов, ведь обычно новые препараты назначаются на базе уже осуществляемого лечения метформином.

Итак, метформин остается препаратом первого ряда вне зависимости от коморбидной патологии. А вот препараты второго ряда назначаются с учетом имеющейся сопутствующей патологии – сердечно-сосудистых заболеваний, патологии почек, ожирения.

В еще одних практических рекомендациях ADA «Стандарты медицинской помощи при диабете», также вышедших в свет в 2018 году, уделяется большое внимание диагностике и лечению коморбидной патологии, осложняющей течение СД. Появления каких сопутствующих патологических состояний можно ожидать у больных СД?

– Большое внимание уделяется когнитивным нарушениям – снижению памяти, внимания, исполнительных функций. Действительно, если больной забудет принять препарат, не имеет значения, насколько тот эффективен и снижает ли смертность.

Мы должны учитывать эти факторы, но воздействовать на них пока не можем. К сожалению, на сегодня лечения когнитивных нарушений с доказанной эффективностью нет. Склонным к забывчивости больным необходимо назначать более простые режимы терапии с минимальным риском развития гипогликемии.

Также важно обращать внимание на состояние печени. Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатоз и стеатогепатит очень часто сочетаются с СД 2 типа. Не следует упускать из виду и ожирение. Это не только этиологический фактор развития СД 2 типа, но и сопутствующее заболевание.

Коморбидная патология должна учитываться при выборе препаратов. Мы обязаны подобрать лечение СД, которое не только не ухудшает течение сопутствующих заболеваний, но и, по возможности, улучшает существующую ситуацию. Например, при ожирении следует назначать ингибиторы SGLT2 или агонисты рецепторов ГПП-1, которые снижают массу тела, при когнитивных нарушениях – упрощать режим терапии и минимизировать риск развития гипогликемии.

Больные СД неохотно дают согласие на проведение профилактических прививок, считая, что это может ухудшить течение основного заболевания. Вакцинацию против каких возбудителей можно смело рекомендовать больным СД?

– Отказываться от проведения иммунизации, конечно же, неправильно. Обязательно нужно вакцинировать тех, для кого инфекции представляют особую опасность. Больные СД относятся именно к этой категории.

Пациентам с СД необходимо рекомендовать плановые прививки (против кори, дифтерии, столбняка и т. д.), вакцинацию против гриппа, пневмококковой инфекции.

И хотя иммунизация против гриппа не является общеобязательной, больным СД нужно ее проводить. Любая инфекция на фоне диабета приводит к худшим последствиям, чем в его отсутствие. Поэтому мы должны максимально защищать пациентов с СД от инфекций.

Больные СД входят в группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек. Кроме этих «привычных» осложнений СД, эксперты ADA рекомендуют проводить скрининг неопластических образований. Какие виды опухолевых образований следует исключить в первую очередь?

– Действительно, установлено, что у больных СД повышен риск развития злокачественных новообразований – рака матки, печени, других локализаций. Точные причины на сегодня неизвестны; возможно, играют роль инсулинорезистентность и ожирение.

Необходимо помнить о повышенном риске возникновения онкопатологии у таких больных. Мы должны рекомендовать определение простатспецифического антигена у мужчин, обязательный осмотр гинеколога у женщин. Однако не думаю, что нужно проводить тотальный скрининг на все онкологические заболевания.

Нужно ли обследовать всех больных СД на наличие аутоиммунного поражения щитовидной железы и тонкого кишечника?

– Обязательно нужно проверять функцию щитовидной железы и уровень антител у больных СД 1 типа. Сочетание СД и поражения щитовидной железы встречается достаточно часто, поэтому мы должны регулярно наблюдать за больными и проверять уровень тиреотропного гормона.

Что касается тонкого кишечника, не думаю, что есть необходимость в обязательных скрининговых мероприятиях.

Течение СД часто ассоциируется с возникновением переломов. Необходимо ли больным СД рекомендовать дополнительный прием каких-либо медикаментов, чтобы снизить данный риск?

– Да, действительно, у пациентов с СД риск переломов повышен. Поэтому, во-первых, мы должны помнить, что ряд препаратов, например тиазолидиндионы (пиоглитазон), увеличивают вероятность переломов. Кроме того, в исследовании CANVAS было обнаружено, что канаглифлозин также повышает риск переломов. К счастью, эмпаглифлозин и дапаглифлозин остаются нейтральными.

Во-вторых, мы должны рекомендовать больным проходить обследование на выявление остеопороза и определение уровня витамина D.

Вместе с тем иногда у больных СД мы не наблюдаем выраженного остеопороза, а переломы возникают по другим механизмам. При гиповитаминозе D нужно проводить коррекцию этого состояния.

В-третьих, больным рекомендовано увеличить в рационе долю продуктов, богатых кальцием, особенно женщинам в период менопаузы. Это позволит снизить риск развития остеопороза и, соответственно, переломов.

Многих больных СД беспокоит вероятность возникновения гипогликемии. Некоторые испытывают страх перед необходимостью использования инъекционных препаратов для коррекции гликемии. Как справиться с такими проявлениями?

– Гипогликемия – это очень важный фактор, который ограничивает эффективность сахароснижающей терапии, но с этим можно бороться. Во-первых, необходимо обучение пациентов. Они не должны бояться развития гипогликемии, их нужно научить купировать данное состояние.

Во-вторых, нужно выбирать препараты (будь то таблетированные или инъекционные) с меньшим риском развития гипогликемических состояний, то есть не вызывающие выброс инсулина. Если мы говорим об инсулине, то лучше отдавать предпочтение аналогам.

Пациенты с СД часто отмечают снижение сексуальной активности, появление эректильной дисфункции. Может ли коррекция уровня гликемии способствовать восстановлению либидо?

– Действительно, в 50% случаев и более больные диабетом мужчины имеют эректильную дисфункцию. В силу известных причин пациенты часто не говорят об этом.

Трудно сказать, влияет ли коррекция гликемии на восстановление либидо и эректильной функции. В любом случае мы должны стремиться к компенсации диабета, поскольку выраженная декомпенсация ухудшает функцию практически всех органов и систем.

Итак, компенсация СД является необходимой, но не всегда достаточной для восстановления эректильной функции. В ряде случаев требуется специализированное лечение (консультация уролога, сексопатолога).

Предрасположены ли больные СД к возникновению депрессии, психических заболеваний? Следует ли проводить скрининг данных нарушений у лиц, страдающих СД?

– Несомненно. Примерно у каждого 10-го больного диабетом возникает большое депрессивное расстройство, у 30% пациентов имеются депрессивные симптомы (Egede, 2004). Это нужно учитывать, потому что больные с депрессивной симптоматикой не будут соблюдать рекомендаций врача относительно режима питания, физической активности, приема препаратов. Для скрининга можно использовать шкалу Гамильтона. При наличии каких-либо подозрений следует направлять больных к психиатру.

Подготовила ***Ксения Брящей***

«Школа эндокринолога»: образовательный формат новой генерации

Несмотря на существующие трудности, украинское здравоохранение и медицинская наука продолжают развиваться. Заведующая отделом диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Л.К. Соколова любезно согласилась дать нашему изданию интервью. Любовь Константиновна подробно рассказала об уже завоевавшем популярность научно-образовательном проекте «Школа эндокринолога», тьютором которого она является.

Л.К. Соколова

Не так давно в сфере украинского последипломного медицинского образования появился новый формат – тематические школы. Ежегодно в нашей стране проводятся десятки таких научно-образовательных мероприятий, ориентированных на врачей различного научного профиля. Основной причиной внедрения нового обучающего формата организаторы таких школ называют необходимость популяризации принципов доказательной медицины среди практикующих специалистов. А что послужило предпосылкой для создания «Школы эндокринолога» (далее – Школа), тьютором которой Вы являетесь?

– Предпосылки создания Школы были, в общем, аналогичными для подобных проектов. Я считаю, что не нужно изобретать велосипед – нужно уметь на нем ездить. «Школа эндокринолога» – научно-образовательный проект, деятельность которого осуществляется под эгидой Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, Министерства здравоохранения (МЗ), Украинской Ассоциации клинических эндокринологов. В работе Школы принимают активное участие специалисты ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), а также других научно-практических центров и учреждений НАМН и МЗ Украины. Все это позволяет включить в спектр наших интересов не только исключительно эндокринные заболевания, но и болезни, сочетающиеся с иными эндокринными патологиями.

Научным руководителем «Школы эндокринолога» является президент Украинской ассоциации клинических эндокринологов, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, вице-президент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Николай Дмитриевич Тронько.

Эндокринология – традиционно интенсивно развивающаяся медицинская наука. Особенно сегодня, когда сахарный диабет занимает третью позицию в рейтинге наиболее социально значимых заболеваний – после кардиоваскулярных и онкологических. Болезни щитовидной железы – наиболее распространенные среди других заболеваний эндокринной системы, что актуально для Украины в постчернобыльский период. Несмотря на то что с момента аварии на Чернобыльской АЭС прошло уже больше 30 лет, патологии щитовидной железы – до сих пор крайне острая проблема.

Необходимо подчеркнуть, что научно-практическая деятельность Школы не ограничивается обсуждением только самых распространенных заболеваний эндокринной системы, таких как диабет и заболевания щитовидной железы. Мы активно обсуждаем вопросы детской эндокринологии, патологию репродуктивной системы и надпочечников, гипофиза, хирургические и терапевтические подходы к лечению больных с эндокринной патологией. Все это живые темы, обстоятельно обсуждаемые в ходе работы нашей Школы. В этой связи особенно полезным является то, что благодаря проекту осуществляется сотрудничество между врачами смежных специальностей. Подобный обмен опытом – одна из целей «Школы эндокринолога». Мы намерены активно внедрять профессиональную коммуникацию между врачами в клиническую практику.

В Украине успешно функционируют несколько научных эндокринологических школ, каждая из которых регулярно выступает в роли организатора научно-практических мероприятий. А в чем заключается особенность «Школы эндокринолога»? Чем этот проект отличается от традиционных научно-практических конференций?

– Мы считаем, что уникальность нашей Школы определяется несколькими факторами. Во-первых, она рассчитана на очень широкий круг медицинских специальностей. Мы, как я уже говорила, обсуждаем не только эндокринологические темы, но и особенности лечения патологий, сочетаемых с эндокринными заболеваниями.

Во-вторых, мы практикуем несколько нетрадиционный подход к организации работы Школы как таковой. Что это означает? Прежде всего, это возможность для любого специалиста участвовать в планировании программы работы Школы, не говоря уже о дискуссиях или интерактивном общении. У нас нет так называемых классических лекций с монотонным чтением слайдов с экрана. Наш проект – это площадка для живого общения специалистов. Мы постарались убрать барьер между докладчиками и аудиторией, поскольку понимаем, что наша аудитория – это мотивированные, заинтересованные, высокопрофессиональные эндокринологи. Да, именно так – не просто слушатели, а полноправные участники работы. Мы не учим, не поучаем – мы обмениваемся опытом. Именно в этом, как мне кажется, заключается уникальность, если хотите – изюминка нашей Школы.

Наша задача – объединить специалистов, для того чтобы внедрить идеи современного лечения больных с эндокринной патологией в реальную клиническую практику. Добиться этого можно лишь вовлекая всех участников в работу научно-практических конференций – эта идея лежит в основе нашей деятельности.

Кроме того, хотелось бы упомянуть еще об одном моменте – мы верим, что врачи, поучаствовав в Школе, прослушав лекции и пообщавшись с ведущими специалистами, узнают много нового. Как я уже упоминала, мы стремимся проводить наши лекции в формате интерактивного общения, организовываем воркшопы, практические занятия и дискуссии, на которых врачи разбирают клинические ситуации, обмениваются опытом и задают вопросы. Безусловно, такие занятия способствуют росту их профессионализма.

Хочу отметить также, что мы стараемся избегать какой-либо коммерческой ангажированности, влияния фармацевтических компаний. Разумеется, они принимают участие в работе проекта, спонсируют наши мероприятия, за что Школа им очень признательна, но все это никоим образом не определяет формат наших лекций, их содержание. Мы не приветствуем активную рекламу препаратов – наши врачи получают объективную, сбалансированную информацию. Я, как тьютор Школы, считаю этот момент очень важным.

Реализацию идеи «Школы эндокринолога» осуществляет большая команда высокопрофессиональных лекторов, каждый из которых занимается практической медицинской деятельностью. И эта команда всегда открыта для новых спикеров. Мне думается, все это также подчеркивает уникальность нашего проекта. Мы делимся не только теоретическими знаниями, но и практическим опытом.

Хочу назвать имена тех, кто входит в команду наших спикеров. Называю в алфавитном порядке, поскольку искренне считаю, что не только звания и регалии определяют профессиональный статус преподавателей Школы. Команда «Школы эндокринолога» – это прежде всего специалисты ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины»: кандидат медицинских наук Ю.Б. Бельчина, кандидат медицинских наук С.В. Болгарская, кандидат медицинских наук Ю.В. Булдыгина, кандидат медицинских наук О.А. Вишневская, доктор медицинских наук О.В. Зиныч, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Кваченюк, В.Н. Клочкова, доктор медицинских наук, профессор Е.В. Лучицкий, кандидат медицинских наук В.Е. Лучицкий, кандидат медицинских наук В.Л. Орленко, О.Е Озерянская, кандидат медицинских наук В.Г. Науменко, кандидат медицинских наук Е.Н. Тронько, кандидат медицинских наук Н.А. Спринчук, кандидат медицинских наук Ю.Н. Таращенко, кандидат медицинских наук Г.Н. Терехова, С.А. Червякова; а также наши коллеги-эндокринологи и врачи других специальностей: доктор медицинских наук, профессор М.В. Власенко, Е.А.Власенко, кандидат медицинских наук С.В. Кушниренко, кандидат медицинских наук Я.М. Лутай, кандидат медицинских наук Л.А. Луценко, кандидат медицинских наук А.В. Паламарчук, кандидат медицинских наук Ю.В. Фломин.

Темы, рассматриваемые в ходе работы Школы, являются междисциплинарными, а приглашенные спикеры – представителями смежных специальностей. Как появляются идеи для новых тем?

– Буду откровенна, мы ориентируемся на прямое интерактивное общение, поэтому основными инициаторами идей являются участники нашей Школы. Это могут быть темы, возникшие в процессе работы текущей Школы и перешедшие в следующую, это могут быть вопросы, которые участники присылают на нашу электронную почту или размещают на нашей странице в Фейсбуке.

Мы ищем единомышленников – врачей, заинтересованных в профессиональном росте, личном и своих коллег. Именно они часто предлагают самые интересные и неожиданные темы для обсуждения. Таким образом поддерживается постоянная связь между организаторами проекта и его участниками. Посетив нашу страницу в Фейсбуке, вы убедитесь в том, что многие предложенные нашими коллегами идеи включены в программу ближайших конференций «Школы эндокринолога». Снова хочу повторить – мы открыты для каждого и готовы не только говорить, но и слушать, не только учить, но и учиться.

В конференциях Школы происходит финальный контроль знаний, результаты которого неизменно демонстрируют повышение знаний среди присутствующих на конкретном мероприятии. А как Вы оцениваете результативность работы школ в долгосрочном формате? Отмечаете ли конкретные результаты упорной работы над проектом?

– Непростой вопрос. Как определить долгосрочную результативность? Поверьте мне, это достаточно сложно. Я полагаю, что результат деятельности Школы мы сможем определить позднее, потому что наша цель – внедрение современных протоколов лечения на основе доказательной медицины в клиническую практику. Насколько мы сумели добиться этой цели, мы сможем понять по результатам лечения пациентов с эндокринной патологией.

Что же касается необходимости и актуальности нашей Школы, ее конкретных достижений, об этом можно говорить уже сейчас. Проект существует два с половиной года. Мы объехали всю Украину, с запада на восток и с севера на юг, и не единожды. Нам приятно

осознавать, что наш опыт, наши знания, все то, что мы стремимся передать нашим коллегам из других регионов страны, – столь же актуальны и крайне востребованы, что и два с половиной года назад. Мы не устарели и не надоели.

Об этом свидетельствует постоянно растущее число врачей, стремящихся стать нашими единомышленниками. Нас становится все больше, и это замечательно!

Мы стартовали в Ужгороде в апреле 2016 года – тогда нас было около 50 человек. Наша последняя Школа, проведенная во Львове в сентябре этого года, собрала более 220 участников. Это не может не радовать, ведь мы приезжали во Львов уже в третий раз. Разве это не показатель того, что мы нужны и что наша Школа пользуется успехом? И мне кажется – это отличный результат!

В прошлом году зона влияния Школы распространилась еще и на семейных врачей. А чем школа для семейного врача отличается от школы для эндокринолога?

– Прежде всего нужно отметить, что уклон в сторону семейной медицины – это мировая тенденция. В США, Великобритании и Западной Европе врач общей практики – это ключевая фигура, первый специалист, к которому обращаются пациенты. В Украине появление школ семейного врача – тоже, пожалуй, не новшество, поскольку мы понимаем, что участковый терапевт, как мы привыкли говорить, это, по большому счету, практически тот же семейный врач.

И Школа не случайно обратилась к первичному звену, поскольку семейному врачу нужно уметь разбираться во многих патологиях, и эндокринология не исключение.

Как Вы оцениваете готовность современных украинских врачей общей практики к получению многих полномочий эндокринолога в рамках медицинских реформ?

– Оцениваю по-разному. Не все врачи общей практики к этому готовы. Каким бы грамотным, образованным и разносторонним ни был семейный врач, знать абсолютно все на высшем уровне он не может. Как и в любом коллективе, в любом обществе и любом социуме есть люди с разной мотивацией, разными взглядами, разными способностями, в конце концов. Позволю себе литературную аналогию – помните, как у «Алисы в Зазеркалье» Льюиса Кэрролла? «Все ли нормальны? Все не могут быть одинаково нормальны. Нормальных не бывает, все такие разные и непохожие – именно это и нормально».

Таким образом, норму и готовность украинских врачей общей практики к получению полномочий эндокринолога в рамках медицинской реформы установить непросто. А вот то, что семейные врачи меняются, – это безусловный факт. Многие из них хотят получить новые знания в области эндокринологии. Мы это наблюдаем, общаясь с врачами в рамках проекта «Школа эндокринологии для семейных врачей».

Если же говорить конкретно о том, что может предложить Школа семейному врачу, – это, пожалуй, обсуждение тех эндокринных заболеваний, с которыми он столкнется в ходе своей рутинной практики. На мой взгляд, это в первую очередь сахарный диабет и гипотиреоз.

Сахарный диабет 2 типа может и должен быть вовремя диагностирован семейным врачом, для того чтобы предложить пациенту начальное лечение и обсудить профилактические мероприятия по коррекции образа жизни. Если же требуется интенсификация терапии, пациент должен быть направлен на консультацию к эндокринологу – но затем он снова возвращается к семейному врачу, который следит за состоянием здоровья пациента. То же самое касается больных с гипотиреозом.

Функция семейного врача, с моей точки зрения, должна заключаться в том, чтобы выявлять заболевание, организовывать профилактические мероприятия, осуществлять лечение наиболее распространенных патологий в рамках своей компетенции. Вот почему семейный врач должен ориентироваться в том, какие цели в лечении пациента он перед собой ставит и какой результат хочет получить. Но чтобы определить эти цели, ему необходимо понимать, с какой патологией у пациента он имеет дело.

Поэтому, как я уже говорила, образовательный проект «Школа эндокринологии для семейных врачей» рассчитан на обсуждение наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы – сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза.

Мероприятия Школы проходят в различных городах Украины, что, безусловно, упрощает практикующим врачам из регионов доступ к повышению профессионального мастерства. Однако современные технологии способны сделать образование еще более доступным. Например, сегодня популярны лекции, мастер-классы, интервью в формате онлайн. Планируется ли в будущем возможность полноценного участия врачей в Школе исключительно в онлайн-режиме?

– Мы приветствуем все начинания, включая, конечно, и технологические новинки, облегчающие доступ людей к знаниям. Например, во Львове мы запустили лайф-стриминг на нашей странице в Фейсбуке, где можно было в онлайн-режиме слушать наших спикеров, задавать вопросы, предлагать решения и идеи. Я считаю очень важным, что выступления членов нашей команды можно послушать не один раз – это позволяет выявлять новые нюансы, получать ответы на вновь возникшие вопросы. Такой формат кажется нам удобным и современным.

В то же время переводить работу Школы исключительно в режим онлайн, мне кажется, не стоит. Лично я – за живое общение. Технологии упрощают доступ к информации – это верно, но верно и то, что они лишены эмоций, обезличены. Наши участники должны общаться, слышать друг друга – так, я уверена, обеспечивается намного более высокий уровень контакта, нежели это происходит в интернете. Конечно, это не окончательное решение – времена меняются, ничего не стоит на месте, но в рамках сегодняшних реалий мое мнение по этому вопросу таково. А что будет потом... Поживем – увидим.

Как ведущий специалист в своей области, Вы хорошо знакомы с опытом ваших западных коллег, который сегодня внедряется в Украине, в частности европейские и американские протоколы лечения. Как Вы оцениваете готовность украинских эндокринологов работать уже сегодня по западным стандартам?

– К сожалению, однозначно позитивного ответа я сегодня дать не смогу. Слишком много нареканий – иногда объективных, иногда не очень – на саму возможность внедрения западных стандартов в нашу повседневную жизнь.

Тем не менее, будучи оптимистом, я верю в то, что нужно меняться в лучшую сторону самим и менять мир вокруг себя. Если просто опустить руки и не прилагать никаких усилий – ничего не изменится. Не будет улучшений в отечественной медицине, не будет прорыва и в эндокринологии. Поэтому мы в «Школе эндокринолога» стараемся сообща трудиться во имя перемен к лучшему. Мы не ждем, что кто-то решит проблемы эндокринологии за нас, – мы, украинские эндокринологи, должны сделать это самостоятельно. Ведь если не мы, то кто?

А оценивать достижения нужно по каждому шагу, сделанному на пути к реализации наших целей. Большие успехи – это хорошо, но не следует забывать и о том, что за каждым прорывом стоят повседневные усилия. Маленькие победы каждый день – вот наш девиз. Только так можно оценить путь, уже пройденный нашей Школой. Не могу вновь не сослаться на «Алису в Зазеркалье» – а именно на диалог Алисы и Королевы. «Нельзя поверить в невозможное», – сказала Алиса. «Просто у тебя маловато опыта, – ответила ей Королева. – В твои годы я уделяла этому полчаса ежедневно, и порой мне удавалось поверить в шесть невозможных вещей еще до завтрака».

Так вот, я верю, что мы способны измениться. Измениться к лучшему. Если мы можем ставить себе такую задачу – она уже не является невыполнимой. Надо лишь не только мечтать, но идти к мечте. Не только думать, но и делать. И мы уверены, что «Школа эндокринолога» делает нужное дело.

Посетившие вашу Школу практикующие врачи высоко оценивают уровень и ценность предлагаемых здесь материалов. А чему Вас как тьютора Школы научил опыт проведения таких мероприятий? И какие цели в развитии Школы как проекта Вы ставите перед собой сегодня?

– Лично для меня опыт работы над научно-образовательным проектом «Школа эндокринолога» научил многому. И замечу, эндокринологии в том числе. У нас очень опытная команда, на каждой конференции нашей Школы я открываю для себя что-то новое в практической эндокринологии. Очень благодарна спикерам, моим коллегам, – они готовы делиться не только теоретическими, но и практическими знаниями из собственного опыта.

Что же до меня... Я научилась не бояться начинать новое. До работы над «Школой эндокринолога» у меня не было опыта проведения таких масштабных проектов. Когда наш руководитель, Николай Дмитриевич Тронько, предложил мне стать тьютором проекта, я, признаться, опасалась, что у меня ничего не выйдет. Но желание сделать что-то нужное, интересное, полезное перевесило все страхи. И все получилось! Сегодня я могу уверенно сказать – не могло не получиться, потому что мы – единая команда! Нас много, и мы верим в то, что делаем нужное и правильное дело.

Что касается целей, то главная наша цель – это развиваться дальше. Идеи есть, и мы надеемся, что ничего не помешает реализовать их в следующем году. Нам нельзя останавливаться на достигнутом.

Мне хочется сказать моим коллегам – эндокринологам и специалистам других направлений медицины: будьте с нами в формате онлайн, на странице «Школы эндокринолога» в Фейсбуке, будьте с нами в ходе живого общения во время проведения конференций, мы всегда рады увидеть и услышать вас!

Страничка «Школы эндокринолога» в Фейсбуке:
www.facebook.com/EndoSchool

Подготовил ***Роман Меркулов***

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові[1, 2]
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)[3, 4]
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності[5]
- Низький ризик диспепсій при застосуванні Глюкофажу XR[4, 6]

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р. п. МОЗ України.** Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997:103(6)6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003.

GLUC-IMI-122017-004
RUS-CIS/GLUP/0318/0052

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK acino

Б.Н. Маньковский, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика; **Л.К. Соколова**, д.м.н., заведующая отделом диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев

Профилактика развития сахарного диабета: взгляд эндокринолога

Б.Н. Маньковский

Л.К. Соколова

В последние десятилетия распространенность нарушений углеводного обмена, в частности сахарного диабета (СД), приобрела характер пандемии. Согласно прогнозам Международной федерации диабета (IDF), в 2040 г. СД будет страдать 642 млн человек [1].

Важность проблемы заключается еще и в том, что более чем у половины больных СД заболевание остается недиагностированным. По оценкам IDF, примерно 193 млн людей с ранними нарушениями углеводного обмена не знают о своем заболевании [2]. Распространенность ранних нарушений углеводного обмена имеет важное значение ввиду высокой конверсии в СД и значительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

По данным IDF, 318 млн человек во всем мире (6,7% взрослых) имеют нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и 69,2% – это люди, живущие в странах с низким и средним уровнями дохода (рис. 1). К 2040 году, согласно прогнозам, ожидается количественный рост людей с НТГ до 482 млн (7,8% взрослого населения). Эпидемиологические исследования демонстрируют связь риска развития СД 2 типа с НТГ, возрастом, расовой принадлежностью и степенью ожирения [3-5].

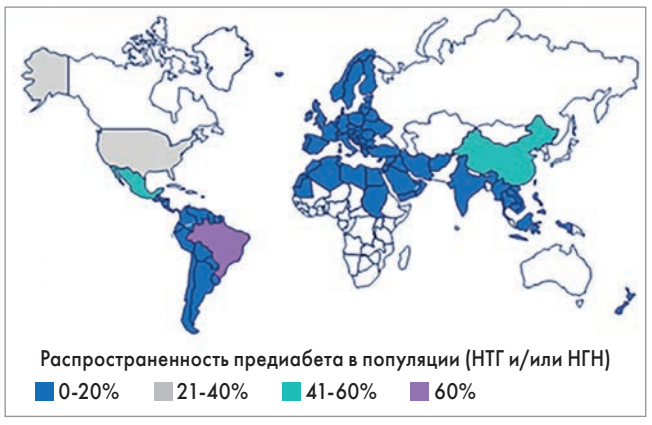


Рис. 1. Распространенность предиабета в мире [1-11]

Патогенез или континуум СД – довольно длительный процесс (рис. 2). В поисках эффективных мер профилактики и выявления ранних маркеров СД ученые проявляют большой интерес к состоянию предиабета. По данным проспективных исследований, ранний этап нарушения углеводного обмена продолжается в среднем от 5 до 10 лет [6].

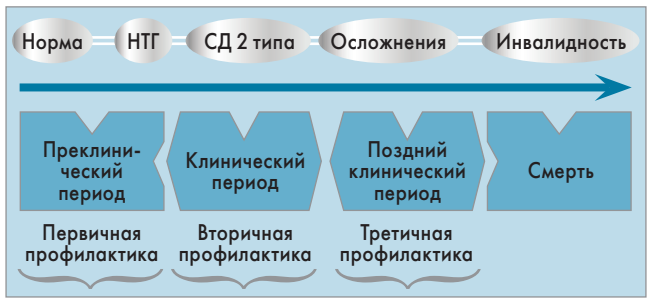


Рис. 2. Континуум СД 2 типа: этапы профилактических мероприятий

Предиабет – нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак (НГН), НТГ и сочетание НТГ и НГН), приводящие к высокому риску развития СД при значениях глюкозы плазмы, недостаточных для установления диагноза СД (табл. 1) [7].

Таблица 1. **Критерии диагностики нарушений углеводного обмена (ADA, 2018)**

Параметры	Норма	Предиабет	СД 2 типа
Глюкоза плазмы венозной крови натощак, ммоль/л	<5,6	≥5,6, но <6,9	≥7,0
Пероральный тест, ммоль/л	<7,8	≥7,8, но <11,0	≥11,1
Гликированный гемоглобин, %	<5,7	≥5,7, но <6,4	≥6,5

Патогенез СД состоит из нескольких этапов, а своевременное вмешательство на ранних стадиях процесса предотвращает или замедляет темпы развития этой многогранной патологии.

В основе развития гипергликемии лежат 3 различных механизма:

- снижение инсулин-стимулированной утилизации глюкозы периферическими тканями (скелетные мышцы, жировая ткань и печень), или инсулинорезистентность (ИР);
- повышение продукции глюкозы печенью;
- нарушение синтеза и секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы.

Переход от стадии предиабета в СД 2 типа зависит от множества причин: наличия факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД, образа жизни, социального статуса. Проведенные проспективные исследования показывают, что ежегодная конверсия предиабета в СД 2 типа в различных странах составляет от 1,5 до 7,3% [8].

Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что одни и те же ФР одновременно могут способствовать развитию нескольких хронических неинфекционных заболеваний (табл. 2) [9-11].

Таблица 2. **Общие факторы риска основных неинфекционных заболеваний**

ФР	ССЗ	СД	Онкологические заболевания	Респираторные заболевания
Курение	+	+	+	+
Алкоголь	+		+	
Нерациональное питание	+	+	+	+
Гиподинамия	+	+	+	+
Ожирение	+	+	+	+
АГ	+	+		
Гипергликемия	+	+	+	
Дислипидемия	+	+	+	

Факторы риска могут сочетаться по принципу причинно-следственной связи (ожирение и нарушение углеводного обмена), патогенетического взаимодействия (к примеру, метаболический синдром) и артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии.

В ряде исследований было продемонстрировано, что ранние нарушения углеводного обмена являются не только промежуточным этапом развития СД, но и независимым ФР ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний. Существует несколько групп ФР, при наличии которых у пациентов можно заподозрить ранние нарушения углеводного обмена. Более того, вероятность выявления ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике среди лиц с ФР ССЗ высокая. Следовательно, изучение методов прогнозирования СД и их применение в группах СС риска являются приоритетными в первичной профилактике СД.

Анализ литературы свидетельствует, что имеющие такие ФР, как низкая физическая активность, абдоминальное ожирение, наследственная отягощенность по СД (родственники первой степени родства, страдающие СД), дислипидемия, АГ, жировая дистрофия печени, синдром поликистозных яичников у женщин, эректильная дисфункция у мужчин, проявления атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, инсульт, перемежающаяся хромота), повторные инфекции кожи, склонны к высокому риску развития СД.

Полученные данные позволили экспертам Американской диабетологической ассоциации сформировать рекомендации по скринингу СД 2 типа и других нарушений углеводного обмена [7].

Скрининг нарушений углеводного обмена у взрослых без симптомов (ADA, 2018)

1. Лица с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ >25 кг/м^2), у которых есть 1 или несколько следующих ФР (скрининговое обследование следует проводить 1 раз в 3 года):
   - СД 2 типа у родственников первой степени родства;
   - раса / этническая принадлежность (афроамериканцы, латиноамериканцы, азиаты);
   - ССЗ в анамнезе;
   - АГ ≥140/90 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивной терапии;
   - уровень ЛПВП <0,9 ммоль/л или/и уровень триглицеридов >2,82 ммоль/л;
   - наличие у женщин синдрома поликистозных яичников либо других симптомов, ассоциированных с ИР (ожирение, черный акантоз);
   - низкая физическая активность.
2. Пациенты с предиабетом (HbA$_{1c}$ >5,7%) должны проходить скрининг ежегодно.
3. Женщины, у которых был диагностирован гестационный диабет, должны проходить скрининг на протяжении всей жизни, не реже 1 раза в 3 года.
4. Для всех остальных пациентов скрининг должен начинаться с 45 лет.
5. Если результаты нормальные, тестирование следует повторять с интервалом не менее 3 лет, с учетом возможности более частого тестирования в зависимости от первоначальных результатов и статуса риска.

Скрининг нарушений углеводного обмена у детей и подростков (младше 18 лет) без симптомов

1. Обследование следует проводить пациентам с избыточной массой тела или ожирением (в зависимости от возраста), у которых есть 1 или несколько следующих ФР:
   - в анамнезе у матери СД или гестационный СД;
   - семейный анамнез СД 2 типа у родственников первой или второй степени родства;
   - признаки ИР или состояния, связанные с ИР (АГ, дислипидемия, синдром поликистозных яичников или низкая масса тела при рождении).

Существует несколько методов коррекции ранних нарушений углеводного обмена, включая изменения образа жизни и применение антигипергликемических препаратов. В литературе представлены результаты ряда исследований об эффективности изменения образа жизни у пациентов с высоким риском развития СД (табл. 3).

Согласно международным рекомендациям пациентам с предиабетом целесообразно рекомендовать сочетанную программу диетотерапии и физических тренировок. Диета должна основываться на нескольких принципах, а именно:

- правильное распределение порции принимаемой пищи в течение суток;
- увеличение приема количества белков, в том числе растительных;

Продолжение на стр. 38.

Таблица 3. **Доказательная база по предотвращению СД 2 типа с помощью модификации образа жизни**

Исследование (страна)	Вмешательство	Выборка (n)	Наблюдение, лет	Снижение относительного риска, %
Исследование Да-Квин, Китай [12]	Диета Физическая активность Диета + физическая активность Контроль	130 141 126 133	6	31 46 42
Финляндия [13]	Диета + физическая активность Контроль	265 257	3,2	58
США [14]	Диета + физическая активность Метформин Плацебо	1079 1073 1082	2,8	58 31
Индия [15]	Образ жизни Метформин Образ жизни + метформин	133 133 129	2,5	29 26 28
Япония [16]	Диета + физическая активность Контроль	102 356	4	67
Нидерланды [17]	Диета + физическая активность Контроль	74 73	3	58
Великобритания [18]	Диета + физическая активность Контроль	51 51	3,1	55
Япония [19]	Диета + физическая активность Контроль	330 311	3	44

• снижение калорийности пищи до 1500 ккал/сут;

• уменьшение употребления углеводов (увеличение употребления клетчатки до 30 г/сут, ограничение жидких моно- и дисахаров);

• ограничение употребления жиров до 30-35% от общей калорийности пищи.

Б.Н. Маньковский, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика; **Л.К. Соколова**, д.м.н., заведующая отделом диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев

Профилактика развития сахарного диабета: взгляд эндокринолога

Продолжение. Начало на стр. 37.

Лицам с предиабетом без сопутствующей патологии рекомендуется любой по их выбору вид физической активности, включая занятия спортом; физическая активизация возможна и в повседневной жизни, например ходьба по лестнице пешком вместо пользования лифтом. Наиболее доступный вид аэробных физических упражнений – энергичная ходьба. Пациентам с предиабетом следует назначать физические упражнения по 30-60 мин 5 дней в неделю до достижения ЧСС, определяемой обычно по частоте пульса, равной 65-70% от максимальной для данного возраста. Максимальную величину ЧСС можно рассчитать по формуле: 220 – возраст в годах. Больным с сопутствующей патологией режим физических нагрузок следует подбирать индивидуально.

Одной из главных проблем осуществления программы по изменению образа жизни является неудовлетворительная приверженность пациентов к регулярному выполнению этих рекомендаций. Данные обстоятельства требуют применения лекарственных препаратов у большинства больных с ранними нарушениями углеводного обмена. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, у лиц с предиабетом и высоким риском развития осложнений при неэффективности изменения образа жизни может использоваться лекарственная терапия. Такая стратегия может снизить риск развития ССЗ (уровень доказательности IA) [20].

Основные исследования эффективности метформина у пациентов с предиабетом – DPP (программа профилактики диабета) и DPPOS (долгосрочное продолжение исследования DPP). Наиболее эффективно метформин снижал риск развития СД 2 типа в возрасте до 45 лет, а также у лиц с выраженным ожирением (ИМТ >35 кг/м^2). В этих группах риск развития СД 2 типа снижался на 44-53% [21-22]. Благодаря результатам указанных исследований метформин внесен в перечень препаратов, рекомендованных к назначению при предиабете ADA и AACE/ACE [23-24].

Таким образом, изменение образа жизни с низкокалорийным питанием, физические нагрузки не менее 150 мин в неделю и снижение массы тела на 5-7% – первичная стратегия профилактики СД. Изменение образа жизни со снижением массы тела может быть трудно осуществимым мероприятием в повседневной практике. Медикаментозное лечение является обоснованным выбором как дополнение к диете и физическим нагрузкам у пациентов без достаточного клинического ответа на изменение образа жизни. Польза от терапии должна быть сопоставима с безопасностью и переносимостью лечебного воздействия.

Список литературы находится в редакции.

UA-NP-GLUC-PUB-012019-005

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Харківська медична академія післядипломної освіти

Харківський національний медичний університет

Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю

«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання)

28 лютого – 1 березня 2019 року, м. Харків

Пріоритетні програмні питання

• Чинники і механізми формування ендокринопатій

• Епідеміологія ендокринних захворювань: тенденції та прогнози

• Сучасні технології діагностики, терапії і реабілітації пацієнтів з ендокринною патологією

• Удосконалення спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню

Оргкомітет

Тел.: +380 (57) 700-45-39, +380 (57) 700-45-42;

тел./факс: +380 (57) 700-45-38.

Козаков Олександр Вікторович, тел.: +380 (67) 571-86-00.

Зубко Михайло Іванович, тел.: + 380 (67) 919-01-27.

«СУЧАСНІ ПИТАННЯ АЛЕРГОЛОГІЇ»

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

2-3 квітня 2019 | м. Дніпро

Європейська академія алергології та клінічної імунології (EAACI), Міністерство охорони здоров'я України, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України, Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації та Громадська організація «АРМЕД» запрошують взяти участь у роботі науково-практичної конференції

«СУЧАСНІ ПИТАННЯ АЛЕРГОЛОГІЇ»

що відбудеться 2-3 квітня в м. Дніпро

(відповідно до проекту Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій та наукових семінарів МОЗ та НАМН України, що заплановані до проведення у 2019 р.)

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ: ***культурно-діловий центр «Менора», вул. Шолом-Алейхема, 4/26, м. Дніпро.***

Запрошуємо взяти участь у конференції лікарів-алергологів, клінічних імунологів, терапевтів і сімейних лікарів, лікарів-лаборантів, педіатрів, пульмонологів, ревматологів, дерматологів, ЛОР-лікарів, інфекціоністів, вірусологів, фармакологів та усіх зацікавлених у проблемах алергології, імунології та імунореабілітації.

Під час конференції відбудуться виступи провідних європейських та українських експертів з питань алергології, імунології та імунореабілітації, практичні майстер-класи та клінічні розбори.

Довідки з питань участі у конгресі, наукової програми конгресу, вимог до матеріалів для публікацій, електронної реєстрації, розміщення у готелях, організації подорожі можна одержати на сторінці конференції:

https://armed.org.ua/allergo_anons_2019_ukr

Л.К. Соколова, д.м.н., заведующая отделом диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев

Рекомендации ADA/EASD по лечению гипергликемии у больных сахарным диабетом 2 типа (2018): что нового?

Л.К. Соколова

В 2018 г. Американская ассоциация диабетологов (American Diabetes Association, ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) обновили рекомендации от 2015 г. по лечению гипергликемии у взрослых больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Обновленное руководство освещает самые разнообразные подходы к нормализации уровня гликемии: от коррекции образа жизни, рационализации питания, приема различных гипогликемических препаратов (ГПП) до проведения метаболического хирургического вмешательства.

Отличительной особенностью актуализированных рекомендаций стало определение подхода к назначению ГПП в зависимости от наличия у пациента сопутствующей сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза (ССПАГ), хронической болезни почек (ХБП), сердечной недостаточности (СН), ожирения, в том числе необходимость минимизировать вероятность развития гипогликемии или стоимость медикаментозного лечения (табл. 1-4). Несмотря на внесение множества поправок и изменений в текст рекомендаций, одно положение остается бессменным на протяжении многих лет: препаратом первого выбора для проведения сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа остается метформин. Его назначение попрежнему считается эффективным и безопасным даже при наличии самой разнообразной сопутствующей патологии. Ниже мы рассмотрим особенности назначения безинъекционной гипогликемической терапии первой и второй линии.

ССПАГ, СН и ХБП

Комментируя сформулированные рекомендации в отношении больных, имеющих сопутствующую ССПАГ, ХБП, СН, представители ADA/EASD советуют начинать терапию с назначения метформина. Объясняя свои последующие рекомендации в отношении выбора ингибитора SGLT2 или АР ГПП-1, эксперты демонстрируют результаты широкомасштабных клинических исследований.

Кардиопротекторные свойства АР ГПП-1 доказаны в нескольких трайлах. Исследование LEADER (n=9340) подтвердило, что прием лираглутида на протяжении 3,8 года ассоциирован с абсолютным уменьшением риска (АУР) на 1,9% (отношение рисков (ОР) 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78-0,97; p=0,01) достижения такой первичной составной конечной точки, как кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальный инсульт (значимые нежелательные сердечно-сосудистые события, MACE) по сравнению с плацебо. Лираглутид способствовал снижению вероятности развития кардиоваскулярного летального исхода (ОР 0,78; 95% ДИ 0,66-0,93; p=0,007; АУР 1,7%), а также уменьшал показатели общей летальности (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74-0,97; p=0,02; АУР 1,4%). В исследовании SUSTAIN6 (n=3297), сравнивавшем нюансы терапии семаглутидом и плацебо, зафиксированы высокие показатели АУР в отношении MACE (2,3%; ОР 0,74; 95% ДИ 0,58-0,95; p=0,02), однако преимущественно за счет уменьшения риска возникновения инсульта, а не кардиоваскулярной смерти. Исследование EXSCEL (n=14752) подтвердило кардиобезопасность эксенатида длительного высвобождения по сравнению с плацебо, но не смогло представить доказательства его превосходства над препаратом сравнения в отношении предупреждения MACE (АУР 0,8%). При этом уровень общей летальности был недостоверно ниже при приеме эксенатида (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,97; АУР 1%). Основываясь на представленных данных, эксперты ADA/EASD предлагают следующую цепочку так называемого предпочтительного назначения АР ГПП-1: лираглутид > семаглутид > эксенатид длительного высвобождения.

Среди ингибиторов SGLT2 представители ADA/EASD отдают предпочтение эмпаглифлозину, кардиопротекторные свойства которого убедительно подтверждает исследование EMPA-REG OUTCOME (n=7020). Прием эмпаглифлозина на протяжении 3,1 года сопровождается снижением риска достижения первичной составной конечной точки – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, кардиоваскулярная смерть (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74-0,99; p=0,04; АУР 1,6%). Эмпаглифлозин уменьшает вероятность кардиоваскулярной смерти (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49-0,77; p<0,001; АУР 2,2%), а также летального исхода по любой причине (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57-0,82; p<0,001; АУР 2,6%). Подобные данные в отношении канаглифлозина предоставили исследования CANVAS и CANVAS Renal (n=10142): вероятность кардиоваскулярного летального исхода у больных СД 2 типа, принимавших этот препарат, была достоверно меньше по сравнению с плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97; p=0,02).

В руководстве сформулированы следующие положения.

Положения руководства ADA/EASD по коррекции гипергликемии у больных СД (2018)

- Больным СД 2 типа с сопутствующей ССПАГ или СН (если она вызывает особое беспокойство) рекомендуется назначить ингибиторы SGLT2.
- У больных СД 2 типа с сопутствующей ХБП с/без сердечно-сосудистой патологии следует рассмотреть целесообразность назначения ингибитора SGLT2 для предотвращения прогрессирования ХБП либо при наличии противопоказаний или непереносимости АР ГПП-1, доказавшего свою способность предотвращать прогрессирование ХБП.

Избыточная масса тела, ожирение

В разделе, освещающем особенности выбора ГПП у больных СД с избыточной массой тела / ожирением, уделяется большое внимание модификации образа жизни и снижению массы тела. Эксперты ADA/EASD подчеркивают, что рационализация питания, в частности соблюдение средиземноморской диеты, способствует снижению массы тела и улучшению гликемического контроля: пациенты, придерживавшиеся этой диеты, на 37% реже нуждаются в назначении ГПП по сравнению с лицами, исключающими из рациона жиры (ОР 0,63; 95% ДИ 0,51-0,86). Средиземноморская диета способствует уменьшению уровня HbA_{1c} по сравнению с контрольной диетой (различие средних значений – 3,3 ммоль/моль; 95% ДИ от –5,1 до –1,5 ммоль/моль). Помимо изменения рациона, представители ADA/EASD настаивают на увеличении физической активности больных СД, что также позволяет улучшить контроль над гликемией: аэробные и/или силовые упражнения ассоциированы со снижением уровня HbA_{1c} на 6,6 ммоль/моль (0,6%).

В некоторых случаях, при необходимости усиления эффекта нормализации массы тела, эксперты рекомендуют стратегию назначения ГПП, которая представлена в таблице 2. В данном случае терапией первой линии является метформин, при необходимости (недостаточном снижении уровня HbA_{1c}) могут назначаться ингибиторы SGLT2 и/или АР ГПП-1. Несмотря на то что различные медикаменты, одобренные в США и Европе для снижения массы тела, доказали свою способность улучшать контроль над гликемией при СД, эксперты ADA/EASD не рекомендуют включать их в схемы лечения больных СД из-за высокой стоимости последних, умеренной эффективности и наличия разнообразных побочных действий.

Продолжение на стр. 40.

Таблица 1. **Выбор ГПП у пациентов с подтвержденной ССПАГ или ХБП**

Использовать основные принципы ухода		**Чтобы избежать клинической инертности, регулярно пересматривать и корригировать терапию (3-6 мес)**
Использовать метформин при отсутствии противопоказаний и непереносимости **Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто:** • продолжить прием метформина при отсутствии противопоказаний (помнить о возможности коррекции дозы / отмены метформина при снижении СКФ) • добавить ингибитор SGLT2 или АР ГПП-1 с доказанным кардиоваскулярным действием[1] **Если целевое значение HbA_{1c} достигнуто:** • если пациент принимает ≥2 гипогликемических препарата, но не получает ингибитор SGLT2 или АР ГПП-1, рассмотрите целесообразность назначения одного из этих препаратов с доказанным кардиоваскулярным действием[1] **ИЛИ** пересмотреть/снизить индивидуальные целевые значения и назначить ингибитор SGLT2 либо АР ГПП-1 **ИЛИ** повторно оценить уровень HbA_{1c} через 3 мес и добавить ингибитор SGLT2 либо АР ГПП-1, если уровень HbA_{1c} превышает целевые значения		
Преобладает ССПАГ		**Преобладает СН или ХБП**
АР ГПП-1 с доказанным кардиоваскулярным действием[1]	**ОБА/ИЛИ**	Ингибитор SGLT2 с доказанным кардиоваскулярным действием[1] при сохраненной СКФ
		Ингибитор SGLT2 с доказанным свойством предупреждать прогрессирование СН и/или ХБП в ШИКИ при сохраненной СКФ **ИЛИ** Если ингибитор SGLT2 противопоказан или плохо переносится либо СКФ ниже нормативных значений, добавить АР ГПП-1 с доказанным кардиоваскулярным действием
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто		**Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто**
Если в дальнейшем понадобится интенсификация терапии или пациент не переносит АР ГПП-1 и/или ингибитор SGLT2, выбрать препараты с кардиоваскулярной безопасностью: • рассмотреть целесообразность добавления препарата из другой группы (АР ГПП-1 и/или ингибитор SGLT2) с доказанным кардиоваскулярным действием[1] • ингибитор ДПП-4, если пациент не принимает АР ГПП-1 • базальный инсулин • ТЗД • СМ		• Исключить ТЗД при СН Выбрать препараты с кардиоваскулярной безопасностью: • рассмотреть целесообразность назначения препаратов других групп с доказанным кардиоваскулярным действием[1] • ингибитор ДПП-4 (не саксаглиптин) при наличии СН (если пациент не получает АР ГПП-1) • базальный инсулин • СМ

Примечания: SGLT2 – натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа; АР ГПП-1 – агонист рецепторов глюкагон-подобного пептида-1; HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин, ДПП-4 – дипептидил пептидаза-4; ТЗД – тиозолидиндионы; СМ – сульфонилмочевина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ШИКИ – широкомасштабные исследования кардиоваскулярных исходов; 1 – в группе АР ГПП-1 обширная доказательная база накоплена в отношении лираглутида > семаглутида > эксенатида длительного высвобождения; среди ингибиторов SGLT2 – эмпаглифлозин > канаглифлозин.

Л.К. Соколова, д.м.н., заведующая отделом диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев

Рекомендации ADA/EASD по лечению гипергликемии у больных сахарным диабетом 2 типа (2018): что нового?

Продолжение. Начало на стр. 39.

Таблица 2. **Выбор ГПП при необходимости минимизировать повышение массы тела или способствовать ее снижению**

У пациентов без дтвержденной ССПАГ или ХБП				
Использовать основные принципы ухода	Чтобы избежать клинической инертности, регулярно пересматривать и корригировать терапию (3-6 мес)		Применять стратегии по максимальному снижению массы тела	
Терапия первой линии – метформин Если HbA_{1c} ≥17 ммоль/моль (1,5%) превышает индивидуальные целевые значения, рассмотреть целесообразность ранней комбинированной терапии			**Общие рекомендации по изменению образа жизни:** • нутритивная поддержка • режим питания • физическая активность	**Нехирургическое ограничение калорий для снижения массы тела** Снижение веса на 15 кг может привести к ремиссии СД 2 типа у пациентов с длительностью заболевания <6 лет, **рассмотреть доказательные программы по снижению массы тела**
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто			**Рассмотреть целесообразность назначения медикаментов для снижения массы тела**	**Рассмотреть целесообразность метаболической хирургии**
АР ГПП-1 с хорошей эффективностью в отношении снижения массы тела	**ОБА/ИЛИ**	Ингибитор SGLT2 при сохраненной СКФ		
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто				
Ингибитор SGLT2 при сохраненной СКФ		АР ГПП-1 с хорошей эффективностью в отношении снижения массы тела		
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто				
Если необходима тройная терапия или ингибитор SGLT2 и/или АР ГПП-1 противопоказаны либо не переносятся, использовать режим с минимальным риском увеличения массы тела **ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО** Ингибитор ДПП-4 (если пациент не принимает АР ГПП-1) без учета массы тела				
Если ингибитор ДПП-4 не переносится либо противопоказан или пациент уже принимает АР ГПП-1, будьте осторожны при добавлении: • СМ • ТЗД • базального инсулина				

Таблица 3. **Выбор ГПП при необходимости минимизировать вероятность гипогликемии**

	У пациентов БЕЗ подтвержденной ССПАГ или ХБП		
Использовать основные принципы ухода	Чтобы избежать клинической инертности, регулярно пересматривать и корригировать терапию (3-6 мес)		Выявить пациентов из группы высокого риска развития гипогликемии и установить и/или скорригировать целевые значения HbA_{1c} для минимизации риска гипогликемии
Терапия первой линии – метформин Если HbA1c ≥17 ммоль/моль (1,5%) превышает индивидуальные целевые значения, рассмотреть целесообразность ранней комбинированной терапии			
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто			
Ингибитор ДПП-4	**АР ГПП-1**	**Ингибитор SGLT2, если СКФ не изменена**	**ТЗД**
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто	**Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто**	**Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто**	**Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто**
Ингибитор SGLT2 или ТЗД	Ингибитор SGLT2 или ТЗД	АР ГПП-1 или ингибитор ДПП-4 ТЗД	Ингибитор SGLT2, или ингибитор ДПП-4, или АР ГПП-1
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто			
Продолжить терапию, добавив один из вышеперечисленных препаратов			
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто			
Рассмотреть целесообразность добавления СМ ИЛИ базального инсулина: • выбрать препарат СМ из представителей последнего поколения с низким риском гипогликемии • рассмотреть целесообразность базального инсулина с минимальным риском гипогликемии			

Таблица 4. **Выбор ГПП в ситуациях, когда стоимость имеет большое значение**

	У пациентов БЕЗ подтвержденной ССПАГ или ХБП	
Рассмотреть дополнительные ОССП для снижения / поддержания и предотвращения гипогликемии	Использовать основные принципы ухода	Чтобы избежать клинической инертности, регулярно пересматривать и корригировать терапию (3-6 мес)
Терапия первой линии – метформин Если HbA_{1c} ≥17 ммоль/моль (1,5%) превышает индивидуальные целевые значения, рассмотреть целесообразность ранней комбинированной терапии		
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто		
СМ		**ТЗД**
Если целевое значение HbA_{1c} не достигнуто		
ТЗД		**СМ**
Если целевое значение HbA1c не достигнуто		
Инсулинотерапия: базальный инсулин с минимальной стоимостью **ИЛИ** **Рассмотреть целесообразность ингибитора ДПП-4 или** ингибитора SGLT2 с наименьшей стоимостью		

Примечание: ОССП – обучение самопомощи при СД и поддержка.

Минимизация риска гипогликемии и экономическая доступность

Метформин остается препаратом выбора при необходимости минимизировать вероятность возникновения гипогликемии или назначить наиболее экономически доступную гипогликемическую терапию (табл. 3, 4).

Особое значение как для общества в целом, так и для многих пациентов имеет стоимость медикаментов, поэтому при выборе ГПП следует учитывать расходы на приобретение, соотношение стоимость/эффективность. В таких случаях рекомендуется отдавать предпочтение относительно недорогим препаратам, доступным в различных географических регионах: производным СМ, пиоглитазону и рекомбинантному человеческому инсулину (табл. 4).

Особенности ГПП

Красной нитью через все руководство проходит предпочтительность назначения метформина: этот препарат является средством выбора при наличии разнообразной сопутствующей патологии (ССПАГ, ХБП, СН, ожирение), необходимости предотвращения гипогликемии или назначения недорогостоящего препарата. Такое активное использование данного медикамента эксперты объясняют особенностями механизма гипогликемического действия метформина, наличием разнообразных форм выпуска (немедленного и пролонгированного высвобождения), сопоставимой эффективностью и безопасностью каждой из них. Представители ADA/EASD рекомендуют начинать прием метформина немедленного высвобождения с дозы 500 мг 1-2 р/сут вместе с едой и затем постепенно увеличивать ее до достижения целевой дозы 1000 мг 2 р/сут. Максимальная суточная доза метформина в США составляет 2550 мг, в странах Евросоюза – 3000 мг. Среди особенностей действия метформина эксперты обращают внимание на вероятное появление гастроинтестинальных побочных действий при увеличении дозы препарата (они могут уменьшаться с течением времени или при снижении дозировки), а также рекомендуют корректировать дозу препарата при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2, а при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 отказаться от его приема. Разнообразные преимущества метформина (высокая эффективность, низкая стоимость, минимальный риск гипогликемии, снижение массы тела) в сочетании с хорошим профилем безопасности, низкой стоимостью делают этот препарат средством выбора для лечения большинства больных СД 2 типа.

Рассматривая достоинства **ингибиторов SGLT2**, эксперты подчеркивают механизм действия препаратов этой группы, которые снижают уровень гликемии посредством экскреции глюкозы с мочой. Выраженность гипогликемического действия ингибиторов SGLT2 зависит от функциональной активности почек, поэтому перед назначением этих медикаментов / их длительном приеме необходимо оценить / тщательно контролировать СКФ. Ингибиторы SGLT2 обладают высокой эффективностью в снижении уровня глюкозы при неизменной выделительной функции почек. К преимуществам представителей этой группы относят пероральную форму выпуска, сопутствующее снижение массы тела и артериального давления, низкую вероятность развития гипогликемии при использовании данных препаратов в виде монотерапии или в сочетании с метформином. Несмотря на то что эмпаглифлозин и канаглифлозин оказывают благотворное влияние на состояние сердца и почек, их применение ассоциировано с высокой вероятностью развития микотического поражения гениталий (вагинита, баланита). Учитывая тот факт, что прием ингибитора SGLT2 может спровоцировать острое поражение почек, дегидратацию, ортостатическую гипотензию, рекомендуется чрезвычайно осторожно подойти к их назначению у лиц, принимающих диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина.

В отличие от вышеперечисленных препаратов, **АР ГПП-1** предназначены исключительно для парентерального (подкожного) введения. Они стимулируют секрецию инсулина и уменьшают синтез глюкагона, усиливают чувство насыщения и содействуют снижению массы тела. Структурные различия среди представителей АР ГГП-1 обуславливают различную продолжительность их действия: дулаглутид, эксенатид пролонгированного

высвобождения, семаглутид, которые применяются 1 р/нед, лираглутид и ликсисенатид вводятся 1 р/сут. Наибольшей гипогликемической способностью среди АР ГПП-1 обладает семаглутид, за ним следуют дулаглутид, лираглутид и эксенатид длительного высвобождения. Прием любого АР ГПП-1 сопровождается снижением массы тела, однако только лираглутид и семаглутид способны улучшать кардиоваскулярные исходы. АР ГПП-1 характеризуются минимальным риском развития гипогликемии, но при комбинированном приеме с инсулином и производными СМ они увеличивают гипогликемический потенциал последних.

Ингибиторы ДПП-4, принимаемые перорально, увеличивают секрецию инсулина и уменьшают синтез глюкагона. Эти препараты обладают умеренным гипогликемическим действием, оказывают нейтральное воздействие на массу тела, характеризуются минимальным риском развития гипогликемии (при применении в виде монотерапии). В то же время эксперты ADA/EASD подчеркивают, что при сочетанном приеме ингибиторов ДПП-4 и производных СМ риск гипогликемии возрастает на 50% по сравнению с монотерапией СМ. Также в руководстве отмечается, что результаты ШИКИ подтвердили кардиоваскулярную безопасность, но не кардиоваскулярные преимущества ингибиторов ДПП-4 (саксаглиптин, алоглиптин, ситаглиптин).

ТЗД (пиоглитазон, розиглитазон) – пероральные препараты, увеличивающие чувствительность к инсулину и имеющие высокую гипогликемическую активность. Однако терапия ТЗД ассоциирована с увеличением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, вероятной задержкой жидкости в организме, увеличением массы тела, переломами и риском развития рака мочевого пузыря. Поэтому данные препараты не являются средствами первой линии в коррекции гипергликемии.

Производные СМ, также предназначенные для перорального приема, снижают уровень гликемии, стимулируя секрецию инсулина панкреатическими β-клетками. Они значительно, но непродолжительно снижают содержание глюкозы в крови. СМ широко применяются, они экономически доступны, но их прием ассоциирован с ростом массы тела, возрастанием риска гипогликемии (наибольшая вероятность отмечается при использовании глибенкламида, минимальная – при терапии глипизидом, глимепиридом и гликлазидом). СМ последнего поколения характеризуются низким риском гипогликемии, имеют более низкую стоимость, хорошую эффективность и оптимальный профиль безопасности. Поэтому СМ последнего поколения признаны экспертами ADA/EASD разумным выбором при назначении гипогликемической терапии больным, уделяющим большое внимание экономической доступности терапии.

Положения руководства ADA/EASD по коррекции гипергликемии у больных СД (2018)

- Метформин остается препаратом выбора для инициации гипогликемической медикаментозной терапии у больных СД 2 типа; его следует использовать в добавление к модификации образа жизни у впервые выявленных больных СД.
  Эта рекомендация основана на эффективности метформина, безопасности, переносимости, низкой стоимости и большом клиническом опыте его применения.
- При инициации комбинированной терапии рекомендуется пошаговое /постепенное добавление ГПП.

Нюансы безинъекционной гипогликемической терапии

В рассматриваемом руководстве подробно описываются нюансы снижения уровня гликемии с применением одного/ двух и более ГПП. При инициации гипогликемической терапии эксперты рекомендуют отдавать предпочтение монотерапии метформином.

Раннее введение базального инсулина предусматривается при очень высоких уровнях HbA_{1c} (>97 ммоль/моль, или 11%), наличии признаков гипергликемии и усиленного катаболизма (снижения массы тела). Результаты клинических исследований поддерживают использование ингибиторов SGLT2, АР ГПП-1 с целью интенсификации гипогликемической терапии у больных СД с уровнем HbA_{1c} >53 ммоль/моль (>7%) и подтвержденной сердечно-сосудистой патологией. Эксперты рекомендуют воздержаться от сочетания СМ с инсулином, учитывая резкое возрастание риска гипогликемии (табл. 3).

Положения руководства ADA/EASD по коррекции гипергликемии у больных СД (2018)

- Выбор препарата для добавления к метформину основывается на предпочтениях пациента и клинических особенностях (наличия подтвержденной ССПАГ, СН, ХБП) с учетом риска возникновения межлекарственных взаимодействий, развития гипогликемии, увеличения массы тела, а также безопасности, переносимости и стоимости препарата (табл. 1-4).
- При интенсификации терапии и необходимости назначения >2 ГПП для поддержания целевых значений гликемии следует учитывать особенности действия вводимых медикаментов, их возможное побочное влияние на сопутствующие заболевания, а также бремя и стоимость дополнительной терапии.

При недостаточном ответе на сочетанную терапию двумя ГПП, представители ADA/EASD рекомендуют оценить приверженность пациента к терапии, а также исключить наличие аутоиммунного (1 типа) или панкреатогенного СД. В отличие от солидной доказательной базы, накопленной в отношении двойной терапии, особенности назначения ≥3 ГПП изучены недостаточно полно. Как правило, интенсификация терапии, предполагающая назначение 3-го препарата, осуществляется согласно тем же принципам, что и при добавлении 2-го препарата. Эксперты подчеркивают, что прогрессивное увеличение количества медикаментов сопряжено с увеличением риска побочных действий, стоимости лечения и влечет за собой снижение приверженности к терапии.

Таким образом, обновленные рекомендации ADA/EASD по коррекции гипергликемии у больных СД основаны на первоочередном анализе имеющейся сопутствующей патологии: ССПАГ, ХБП, СН – факторов, оказывающих первоочередное влияние на выбор оптимального ГПП, обладающего доказанным кардиоваскулярным действием.

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Українська гастроентерологічна асоціація
Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр

Науковий симпозіум з міжнародною участю

XXI Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Профілактика гастроентерологічних та онкологічних захворювань. Роль харчування в профілактиці та лікуванні захворювань»

4-5 квітня, м. Київ

Місце проведення: НМАПО ім. П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9).

У рамках заходу продовжать роботу секції «Складні клінічні випадки. Шляхи запобігання лікарським помилкам», «Секція з ендоскопії», «Академія здорового харчування».

У роботі симпозіуму братимуть участь провідні фахівці Європи та України. Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України – **член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Н.В. Харченко**.

До участі запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей. Слухачі отримають сертифікат з післядипломної освіти.

Оргкомітет
Телефон для довідок: +380 (44) 432-04-73
Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

ШАНОВНИЙ КОЛЕГО!

Запрошуємо Вас до участі у науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України

У ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ
- Фундаментальні основи та механізми розвитку аутоімунного та запального процесу
- Системні хвороби сполучної тканини
- Ревматичні хвороби суглобів з аутоімунними механізмами розвитку
- Запальні хвороби суглобів
- Системні та локальні васкуліти
- Фармакотерапія та біологічні агенти в ревматології
- Ад'ювантні методи в ревматології
- Імплементація e-Health/Електронні системи в ревматології
- Навчальні програми, майстер-класи
- Ревмоонкологія
- Вакцинопрофілактика ревматичних хворих
- Візуалізація в ревматології
- Актуальні питання педіатричної ревматології
- Ревмоортопедія
- Конкурс молодих вчених

РЕЄСТРАЦІЯ
21–22 березня – з 8.00 до 15.00
Попередня онлайн реєстрація (сертифікат, матеріали та запрошення на обід) здійснюється на сайті www.strazhesko.org.ua до 15 березня 2019 року включно.
Після 15 березня реєстрація буде доступна тільки на місці проведення науково-практичної конференції.
Умови реєстрації на сайті www.strazhesko.org.ua
Як попередньо зареєструватися?
Зайти на сайт www.strazhesko.org.ua
У розділі «Новини» вибрати пункт «онлайн реєстрація».
Форма участі – усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених.
Заявки для участі в конференції приймаються на E-mail: orgmetod2017@gmail.com
Тел. для довідок (044) 249-70-03, 275-66-22

Повна версія програми буде розміщена на сайті www.strazhesko.org.ua

Морінга-Йоруба

Листя морінги маслянистої

СПРИЯЄ:

• зниженню рівня глюкози крові та HbA1c[1–2]

• покращенню ліпідного профілю[1–3]

Препарат рослинного походження з порошка **листя морінги**

- 1 капсула містить

300 мг листя морінги маслянистої[1]

Дієтична добавка. Склад і форма випуску: 1 капсула містить активні інгредієнти: порошок листя морінги маслянистої (Moringa oleifera) — 300 мг; оболонка капсули: желатин. 30 капсул в упаковці, 60 капсул в упаковці. **Рекомендації до вживання:** може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження (вітаміни A, C, E, групи B, каротиноїди, поліфеноли, флавоноїди, алкалоїди, глюкозинолати, дубильні речовини, сапоніни, оксалати, фітати) для загального зміцнення організму, підвищення клітинного та гуморального імунітету. Сприяє зниженню рівня глюкози у крові, нормалізації ліпідного обміну, має антиоксидантні, гепатопротекторні та детоксикаційні властивості. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання:** період вагітності та годування груддю, індивідуальна непереносимість компонентів, діти. **Категорія відпуску.** Без рецепта. ТУ У 10.8-30117001-002-2017. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції із застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи №602-123-20-2/8423 від 24.03.2017. 2. Leone A. et al. Cultivation, Genetic, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of Moringa oleifera Leaves: An Overview. Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 12791–12835. 3. Majambu Mbikay. Therapeutic potential of Moringa oleifera leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. Front Pharmacol. 2012; 3: 24.

UA-MORI-IMI-032018-026

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

acino

Швейцарські стандарти якості

Дисгликемия, дислипидемия и ожирение – три звена одной патологической цепи

По материалам научно-практической конференции «Эндокринная патология в возрастном аспекте», 22-23 ноября 2018 года, г. Харьков

Во всем мире ожирение приобретает масштабы пандемии. Ежегодно по меньшей мере 2,8 млн человек погибают от ассоциированных с ним осложнений. Такие обменные нарушения, как дисгликемия и дислипидемия, напрямую связаны с избыточным весом, ожирением и повышением риска сердечно-сосудистых катастроф, поэтому необходимо уделять пристальное внимание коррекции перечисленных состояний.

Как помочь пациентам с указанными нарушениями, рассказала **старший научный сотрудник ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук Екатерина Васильевна Мисюра**.

– Ранее проблема ожирения наблюдалась преимущественно в странах с высоким уровнем дохода, однако сегодня она достаточно распространена также в государствах со средним и низким уровнем дохода, в том числе на постсоветском пространстве. Исследования, которые были проведены нашим институтом в последние 10 лет, показали, что в восточных регионах Украины 63% городского населения имеют избыточный вес той или иной степени, в том числе 30% – ожирение. Последнее ассоциировано с 44% случаев возникновения сахарного диабета (СД) и 23% – ишемической болезни сердца (ИБС). Поскольку ожирение приводит к инвалидизирующей сердечно-сосудистой патологии, его следует рассматривать не только как медицинскую, но и как социальную проблему.

Общепризнано, что СД – заболевание, которое связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В глобальном масштабе число больных СД на сегодня превышает 450 млн; кроме того, растет количество лиц с предиабетом. По данным International Diabetes Federation, заболеваемость предиабетом в мире в 2017 г. составила 7,3% от общего населения земного шара. Это означает, что еще 352 млн пациентов имеют повышенный риск развития СД в ближайшем будущем. Смертность от ИБС у мужчин и женщин с СД соответственно в 3 и 5 раз выше, чем у пациентов сопоставимого возраста и пола без диабета. Доля кардиоваскулярной патологии в структуре причин смерти больных СД достигает 80%. По данным Всемирной организации здравоохранения, только в 2017 г. от диабета и его осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы умерли 4 млн пациентов с СД.

Таким образом, благодаря результатам крупных эпидемиологических исследований связь между избыточным накоплением жировой ткани, развитием СД и сердечно-сосудистой патологии является очевидной. Что же лежит в основе этой патогенетической связи?

В качестве общего патогенетического звена, объединяющего ожирение, диабет и сердечно-сосудистую патологию, сегодня рассматривают инсулинорезистентность (ИР). Многие исследователи считают ИР основой так называемых болезней цивилизации: от депрессии и болезни Альцгеймера до летальных сердечно-сосудистых катастроф.

Инсулин является основным гормоном-проводником глюкозы внутрь клетки, где это органическое соединение используется в качестве энергетического субстрата. В условиях ИР инсулин не связывается с поверхностными рецепторами в силу различных причин, а клетка испытывает энергетическое голодание. Чтобы компенсировать потребность в энергетическом субстрате, активируются процессы глюконеогенеза и синтеза инсулина, повышается образование другого источника питания – свободных жирных кислот (СЖК).

Способность клеток быстро переключаться с одного субстрата (глюкоза) на другой (СЖК) называют метаболической гибкостью, она характеризует чувствительность клеток организма к инсулину. Метаболическую гибкость организма можно представить в виде маятника: после приема пищи уровень глюкозы в крови повышается, в ответ на это выделяется инсулин, а уровень СЖК снижается. Когда же большинство глюкозы при помощи инсулина попадает внутрь клеток, увеличивается потребность в СЖК и их уровень повышается за счет гидролиза триглицеридов жирового депо или липопротеинов крови. В норме днем питание клеток осуществляется за счет утилизации глюкозы, ночью – СЖК.

Вышеуказанные процессы напрямую зависят от нескольких условий:

- активности гормонов, действие которых определяет изменение энергетического баланса в организме (глюкагон, адреналин, гормон роста, адренокортикотропный гормон);
- особенностей самой жировой ткани как основного источника СЖК;
- особенностей регуляции жировой ткани под действием лептина.

В условиях лептинорезистентности и ИР, при хроническом стрессе, а также перегрузке адипоцитов липидами вследствие неправильного питания в жировой ткани запускаются процессы неспецифического воспаления. Это приводит к неадекватному выделению в кровь СЖК, что усугубляет ИР (изменяются протеинкиназы рецепторов), а также к формированию атеросклеротического повреждения сосудов и неалкогольной жировой болезни печени.

В исследованиях, проведенных на базе нашего института, были получены данные об уровнях СЖК и лептина, которые могут считаться критическими в отношении развития ИР у городского населения Украины. Показано, что при наличии умеренной ИР уровень СЖК составляет ≥0,47 ммоль/л, лептина – ≥30 нг/мл; при выраженной ИР концентрация СЖК повышается до ≥0,53 ммоль/л, лептина – ≥36 нг/мл. При этом степень накопления жировой ткани, которая обусловливает вышеуказанные изменения, составляет 25% от общей массы тела при умеренной ИР и 34% – при выраженной ИР. Таким образом, повышение уровня СЖК и лептина можно рассматривать как тревожный симптом значимых метаболических нарушений и увеличения сердечно-сосудистого риска.

Терапия пациентов с абдоминальным ожирением, предиабетом и СД 2 типа должна положительно влиять на:

- углеводный обмен, не истощая при этом β-клетки;
- липидный обмен, в том числе уровень циркулирующих СЖК;
- чувствительность тканей к инсулину и лептину;
- баланс в системе про- и противовоспалительных, оксидативно-антиоксидантных медиаторов.

Важнейшим аспектом ведения таких пациентов является своевременное начало терапии. У 70% пациентов СД 2 типа диагностируется уже на этапе наличия осложнений. Несмотря на достигнутые успехи в лечении данного заболевания и разработку новых сахароснижающих средств, у большинства пациентов пока не удается уменьшить серьезные поражения органов-мишеней, приводящие к тяжелым осложнениям. Отчасти это объясняется феноменом метаболической памяти, поскольку гипергликемия (еще до диагностирования заболевания) уже негативно сказывается на отдельных органах и системах организма, в первую очередь на нервных волокнах. Если гликемический контроль долгое время был недостаточным, повреждающее действие может сохраняться даже после оптимизации уровня глюкозы.

Поэтому терапевтические интервенции должны проводиться даже у пациентов, которым не установлен диагноз СД 2 типа, но имеют место:

- увеличение окружности талии ≥102 см у мужчин и ≥88 см у женщин даже при нормальной массе тела;
- повышение индекса HOMA до ≥4,0;
- накопление относительной жировой массы ≥34% от общей массы тела;
- уровень СЖК ≥0,4 ммоль/л;
- уровень лептина ≥36 нг/мл.

Лечение следует начинать еще на этапе предиабета, диагностические критерии которого хорошо известны (American Diabetes Association, 2017):

- уровень глюкозы в крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л;
- уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки 7,8-11,0 ммоль/л;
- уровень гликозилированного гемоглобина 5,7-6,4%.

Препараты, предназначенные для раннего начала терапии метаболических нарушений, должны отличаться не только эффективностью, но и высокой безопасностью. К сожалению, большинство противодиабетических средств, имеющихся в арсенале врача, не могут быть использованы на этапе предиабета. В связи с этим все больше исследователей обращают свое внимание на свойства экстрактов различных лекарственных растений, компоненты которых способны оказывать положительное влияние на метаболический профиль пациента.

Одним из продуктов на основе листьев моринги масленичной (Moringa oleifera) является Моринга-Йоруба. Лекарственные свойства этого растения обеспечили ему широкое применение не только в лечении обменных нарушений, но также в дерматологии и ревматологии. Эффективность и безопасность использования листьев моринги при заболеваниях, связанных с ИР, были подтверждены в целом ряде исследований: V. Arun Giridhari (2011), M. Mbikay (2012), Д.А. Кашкалда и соавт. (2012), H.A. Hanaa et al. (2014), A. Leone et al. (2015), G. Kaur et al. (2015) и др.

В данных работах убедительно показано не только гипогликемическое действие листьев моринги, но и установлены плейотропные эффекты: антиоксидантная активность, повышение чувствительности тканей к инсулину, угнетение процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, снижение уровня лептина.

В исследовании V. Arun Giridhari (2011) продемонстрировано уменьшение содержания гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа, принимавших препарат на основе моринги маслянистой. Установлено, что подобное лечение способствует и снижению уровня глюкозы крови на 30% натощак и на 26% после еды (Kumari D., 2010). При применении порошка листьев моринги маслянистой снижались концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, тогда как холестерина липопротеинов высокой плотности, напротив, повышались. Особый интерес вызывают также антиоксидантные свойства моринги маслянистой, которые способствуют защите β-клеток поджелудочной железы от апоптоза у больных СД 2 типа (Gopalakrishnan L. et al., 2016).

Моринга-Йоруба может быть рекомендована в качестве дополнительного источника биологически активных веществ растительного происхождения (витамины A, C, E, группы B, каротиноиды, полифенолы, флавоноиды, алкалоиды, глюкозинолаты, дубильные вещества, сапонины, оксалаты, фитаты) для общего укрепления организма, повышения клеточного и гуморального иммунитета. Данный продукт способствует снижению уровня глюкозы в крови, нормализации липидного обмена, обладает антиоксидантными, гепатопротекторными и детоксикационными свойствами.

Таким образом, ожирение и предиабет – патологические состояния, которые требуют своевременной диагностики и адекватных ситуации лечебных мероприятий. Важно также обеспечить надлежащее поступление в организм пациента биологически активных веществ, оказывающих положительное влияние на метаболический профиль. С этой целью целесообразно использовать нутрицевтики на основе растительного сырья, эффективность и безопасность которого подтверждена в исследованиях. Одним из из таких продуктов является Моринга-Йоруба (Acino, Швейцария).

Подготовила ***Мария Марчук***

UA-MORI-OPI-022019-040

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Взаємозв'язок патології щитоподібної залози та цукрового діабету

В.І. Паньків

Сучасні уявлення про структурно-функціональну організацію гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі та механізми регуляції її функціональної активності

Однією з найважливіших функцій центральної нервової системи є узгодження діяльності периферичних органів і тканин, а також підтримання організмом енергетичного гомеостазу. Ключову роль у цьому процесі відіграє гіпоталамус – спеціалізована ділянка мозку з широким спектром функцій. До головних функцій гіпоталамуса належить забезпечення інтеграції центральних і периферичних регуляторних систем, а також взаємодія між нервовою й ендокринною системами в складі єдиної нейроендокринної системи з центральним управлінням і контролем за роботою периферичних ендокринних залоз.

У гіпоталамусі розташовані нейросекреторні ядра та центри, що беруть участь у регуляції синтезу й секреції гормонів аденогіпофіза. Гіпоталамічні нейрони секретують до периферичного кровотоку як гіпоталамічні гормони (вазопресин, окситоцин, нейротензин тощо), так і короткоживучі гіпофізотропні пептидні регулятори – рилізинг-гормони (тиреоліберин, люліберин, соматостатин, кортиколіберин, соматоліберин тощо). Ці речовини вивільняються в портальну систему гіпофіза, досягають клітин передньої його частки (аденогіпофіза) та безпосередньо впливають на секреторну активність, пригнічуючи або стимулюючи вироблення гіпофізарних гормонів, які, своєю чергою, стимулюють роботу периферичних залоз внутрішньої секреції.

Передня частка гіпофіза – один із найважливіших органів, які здійснюють контроль основних функцій організму. Тут виробляються шість тропних гормонів: тиреотропний гормон (ТТГ), адренокортикотропний, соматотропний (гормон росту), пролактин і два гонадотропні гормони – фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий. Гіпофіз тісно пов'язаний із гіпоталамусом: їх розглядають як сполучну ланку між мозком, периферичною нервовою системою та системою кровообігу.

Найважливішим компонентом як нейроендокринної, так і ендокринної системи є гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісь, яка містить декілька рівнів регуляції – гіпоталамічний, гіпофізарний і периферичний (щитоподібна залоза – ЩЗ). Тиреоліберин активує спеціалізовані клітини – тиреотрофи, відповідальні за вироблення ТТГ. Секреція ТТГ гальмується за допомогою тиреоліберину й тиреоїдних гормонів за механізмом негативного зворотного зв'язку. Регуляція секреції ТТГ здійснюється й низкою інших гормонів, нейромедіаторів і цитокінів, у тому числі соматостатином, інсуліном, дофаміном, інтерлейкіном 1β та 6, фактором некрозу пухлини-α.

ТТГ впливає на фолікулярні клітини ЩЗ – тиреоцити, в яких із білка-попередника тиреоглобуліну (ТГ) здійснюється синтез тиреоїдних гормонів – тироксину (T_4) й основного ефекторного гормона тиреоїдної системи трийодтироніну (T_3). Далі тиреоїдні гормони надходять до периферичного кровотоку, де основна їх частина перебуває у зв'язаному з білками-переносниками стані. У вільному стані перебувають лише 0,03% T_4 та 0,2-0,4% T_3, що циркулюють у крові, але саме вони визначають біологічну активність пулу тиреоїдних гормонів. Специфічно впливаючи на внутрішньоклітинні рецептори, тиреоїдні гормони регулюють енергетичний обмін, функціонування серцево-судинної, нервової, репродуктивної та інших систем організму.

З огляду на виняткову важливість гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі в контролі багатьох життєво важливих функцій в організмі, можна констатувати, що порушення в цій осі призводять до широкого спектра захворювань – як первинних, так і вторинних. У першому випадку порушення функціонування тиреоїдної системи, наприклад унаслідок аутоімунних процесів з ураженням фолікулярних клітин ЩЗ, спричиняють патологічні зміни в органах і тканинах, які залежать від тиреоїдних гормонів. У другому випадку захворювання ЩЗ виникають унаслідок розвитку інших патологій, за яких генеруються патогенетичні чинники, котрі зумовлюють виникнення дисфункції тиреоїдної системи на рівні гіпофізотропних нейронів, що секретують тиреоліберин, тиреотрофів аденогіпофіза чи тиреоцитів ЩЗ. До таких чинників належать порушення окисно-відновного балансу, посилення негативного впливу на клітини та тканини активних форм кисню й інших вільних радикалів, підвищення активності факторів запалення, патологічні зміни в імунній системі та вироблення аутоантитіл на ключові компоненти тиреоїдної системи, порушення ліпідного й вуглеводного гомеостазу з характерними для них підвищенням рівня глюкози, індексу атерогенності, дисліпідемією.

Цукровий діабет, інсулінорезистентність і захворювання ЩЗ

Відомо, що цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типів належить до поширених, соціально значущих захворювань, які особливо небезпечні своїми численними ускладненнями, що призводять до втрати працездатності, інвалідизації та передчасної смерті пацієнтів.

У світі налічується понад 420 млн хворих на ЦД, із них майже 1,3 млн проживають в Україні. Майже 90% пацієнтів мають ЦД 2 типу, для якого характерні гіперглікемія, зниження чутливості тканин до інсуліну, дисліпідемія, атеросклеротичні зміни в судинах і порушення циркуляції крові. ЦД 1 типу супроводжується абсолютним дефіцитом інсуліну, вираженою гіперглікемією, значними метаболічними й гормональними порушеннями, розвитком мікро- та макроангіопатій.

Поєднання характерних для ЦД 2 типу інсулінорезистентності та дисліпідемії з розладами серцево-судинної системи розглядають як метаболічний синдром, який відносять до хвороб XXI століття з охопленням дедалі більшого контингенту населення, в тому числі молодого віку [1].

Найчастішими ускладненнями ЦД є діабетична кардіоміопатія, нефро-, ретино- та нейропатія. Значно менше уваги приділяють ускладненням ЦД, які пов'язані з порушеннями функцій ендокринної системи. Водночас останніми роками накопичується дедалі більше експериментальних і клінічних даних, які свідчать, що за наявності ЦД порушуються функції репродуктивної системи, ЩЗ, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі з виникненням захворювань ендокринної системи. Це призводить до погіршення перебігу основного захворювання (ЦД) і його ускладнень. **Своєчасна діагностика ендокринних дисфункцій і розроблення підходів до їх лікування, в тому числі при ЦД, належать до перспективних шляхів поліпшення якості життя людей із цією патологією та запобігання розвитку в них багатьох тяжких ускладнень.**

Численні клінічні й епідеміологічні дослідження, проведені останніми десятиліттями, встановили тісний взаємозв'язок між обома типами ЦД і захворюваннями ЩЗ. Причинно-наслідкові зв'язки між ЦД і тиреоїдною патологією досить складні та різноманітні.

Ще у 20-х роках XX століття при вивченні ролі ЩЗ у розвитку ЦД було встановлено, що в пацієнтів із гіпертиреозом значно частіше трапляються порушення вуглеводного обміну. Також було доведено, що хірургічне видалення частини ЩЗ справляє позитивний вплив на глюкозний гомеостаз у пацієнтів із поєднанням гіпертиреозу та ЦД. У 80-ті роки минулого століття опубліковані дані про те, що в пацієнтів із ЦД 1 типу істотно підвищений ризик розвитку аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Надалі було показано, що частота АІТ і субклінічних гіпо- та гіпертиреоїдних станів у пацієнтів із ЦД 1 типу, особливо в дітей, набагато перевищує аналогічний показник у популяції без ЦД [2-4]. У середньому майже в третини пацієнтів із ЦД 1 типу були виявлені порушення функції ЩЗ.

У пацієнтів із ЦД 2 типу частота виникнення тиреоїдної патології також достовірно вища, ніж в інших досліджуваних групах, але ці відмінності були не такими значними, як при ЦД 1 типу [5, 6].

Висока частота захворювань ЩЗ у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів зумовлена впливом багатьох чинників, у тому числі генетичних. Зокрема, виявлено, що низка генних мутацій, асоційованих із розвитком ЦД, із високою частотою виявляється й у пацієнтів з АІТ [7-9].

Вивчення патогенетичних механізмів розвитку АІТ та інших дисфункцій ЩЗ у пацієнтів із ЦД, а також пошук ефективних шляхів лікування захворювань ЩЗ, які розвиваються при ЦД, є актуальними питаннями сучасної ендокринології. Своєчасні діагностика та лікування тиреоїдної патології в пацієнтів із ЦД сприяють поліпшенню глікемічного контролю, зниженню ризику розвитку ускладнень ЦД із боку серцево-судинної, видільної, ендокринної, нервової та інших систем організму.

Показано, що підвищення рівня тиреоїдних гормонів за умов асоційованого з ЦД 1 типу гіпертиреозу призводить до посилення всмоктування глюкози в кишечнику, інтенсифікації глікогенолізу та глюконеогенезу, підвищення викиду глюкози печінкою, послаблення функціональної активності інсулінової сигнальної системи, що в підсумку ще більшою мірою підвищує рівень глікемії [10]. Унаслідок цього у хворих на ЦД із підвищеним рівнем T_4 значно погіршується глікемічний контроль і розвивається кетоацидоз [11].

Маніфестний тиреотоксикоз спричиняє розвиток тахікардії, аритмії, застійної серцевої недостатності й систолічної артеріальної гіпертензії, що належить до найчастіших причин смерті хворих на ЦД [12].

За гіпотиреоїдного стану, насамперед при АІТ, навпаки, відбувається пригнічення викиду глюкози печінкою, зниження глюконеогенезу, рівня глюкози в крові з виникненням епізодів гіпоглікемії. У дітей та підлітків із ЦД 1 типу, котрі мають субклінічний гіпотиреоз із підвищеним рівнем ТТГ і нормальним рівнем тиреоїдних гормонів, гіпоглікемічні стани трапляються набагато частіше та протікають тяжче, ніж у хворих на ЦД без порушень функцій ЩЗ [13].

Субклінічний гіпотиреоз, як і ЦД 2 типу, зазвичай супроводжується ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією, атеросклерозом, для нього характерні підвищений рівень загального холестерину, тригліцеридів, атерогенного холестерину ліпопротеїнів низької щільності й аполіпопротеїну В та знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності [14, 15].

Контроль функції ЩЗ необхідний у післяпологовому періоді в жінок із ЦД 1 типу, оскільки в них значно частіше, ніж у породіль без ЦД, діагностують післяпологовий тиреоїдит – аутоімунне захворювання, що розвивається в перший рік після вагітності.

ЦД 1 типу та патологія ЩЗ

Як було зазначено, у хворих на ЦД 1 типу значно частіше трапляється субклінічний гіпотиреоз із підвищеним рівнем ТТГ і нормальним умістом тиреоїдних гормонів. Серед чоловіків із ЦД 1 типу субклінічний гіпотиреоз було виявлено в 6% пацієнтів, серед жінок – у 17% [16]. Подальші дослідження продемонстрували ще вищу частоту гіпотиреоїдних станів, зокрема АІТ, у пацієнтів із ЦД 1 типу – в середньому у 2-5 разів вище, ніж в іншій популяції [17-19].

У результаті було виділено самостійне захворювання – аутоімунний полігландулярний синдром 3 типу, що являє собою поєднання ЦД 1 типу й АІТ [8]. Ризик виникнення АІТ у пацієнтів із ЦД 1 типу істотно вищий в осіб жіночої статі, підвищується зі збільшенням віку пацієнтів і тривалості ЦД 1 типу, що стосується як дорослого, так і дитячого контингенту хворих [20-22].

Також виявлені деякі етнічні особливості розвитку АІТ при ЦД 1 типу. Наприклад, якщо серед хворих на ЦД 1 типу дітей – жителів Європи й Африки близько 17% мають антитіла до специфічних білків ЩЗ – тиреоїдної пероксидази (ТПО) та ТГ, то серед дітей – жителів Кавказу цей показник досягає 50% [21]. У дітей – уродженців Єгипту частота наявності антитіл до ТПО та ТГ становила 9,5 та 6,3%. При цьому були виявлені її позитивні кореляції з тривалістю ЦД 1 типу, підвищеним рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), а також із підвищеним рівнем ТТГ [22]. Слід зазначити, що наявність антитіл до ТПО, котра бере участь у синтезі тиреоїдних гормонів, і до білка ТГ, який є безпосереднім попередником тиреоїдних гормонів, є найважливішим діагностичним показником розвитку аутоімунних процесів у ЩЗ, які надалі переходять в АІТ.

Одне з наймасштабніших досліджень із вивчення синдрому гіпотиреозу в пацієнтів із ЦД 1 типу було проведено O. Kordonouri та співавт., які обстежили 7097 осіб віком до 20 років. Вони виявили, що 1530 із них (21,6%) мали позитивну реакцію на антитіла до ТПО та ТГ [3, 19]. Частота підвищеного титру антитіл до ТПО та ТГ у пацієнтів із ЦД 1 типу підвищувалася зі збільшенням віку та тривалості захворювання й була достовірно вище в осіб жіночої статі. У пацієнтів із ЦД 1 типу, що мали антитіла до ТПО та ТГ, був достовірно підвищений уміст ТТГ. Так, у пацієнтів із позитивною реакцією на антитіла до ТПО концентрація ТТГ у середньому становила 3,34 мкМО/мл і була на 82% вище, ніж у пацієнтів із негативною реакцією на ці антитіла [19]. У пацієнтів, які мали обидва типи антитіл (до ТПО та ТГ), концентрація ТТГ була ще вище – в середньому 4,55 мкМО/мл. Схожі результати отримані й іншими авторами, котрі вивчали розвиток АІТ у дітей із ЦД 1 типу [23]. Вважається, що наявність цих антитіл свідчить про більш виражені порушення в тканині ЩЗ.

Дослідження за участю пацієнтів із ЦД 1 типу віком від 1 до 21 року показало, що 15,5% із них мають підвищений титр антитіл до ТПО та ТГ, причому серед осіб жіночої статі його частота була вдвічі вище (21,9%), ніж серед осіб чоловічої статі (11,5%) [21].

Через 6 років після встановлення діагнозу ЦД 1 типу частота наявності антитіл серед осіб жіночої та чоловічої статі становила 30 і 15% відповідно, що свідчить про зростання захворюваності на АІТ при збільшенні тривалості ЦД 1 типу. У 8,1% хворих на ЦД 1 типу був діагностований клінічний гіпотиреоз, причому всі вони мали позитивну реакцію на антитіла до ТПО та ТГ. Середній інтервал між встановленням діагнозу ЦД 1 типу й виявленням антитіл до ТПО та ТГ становив 1,7 року, між початком ЦД 1 типу й розвитком клінічно вираженого гіпотиреозу – 3,3 року [24].

Показано, що пік розвитку АІТ зазвичай припадає на пубертатний період. На користь підвищення титру антитіл при збільшенні тривалості ЦД 1 типу свідчать і дані грецьких авторів, які в ході обстеження хворих дітей виявили, що при ЦД 1 типу тривалістю до 3 років антитіла до ТГ і ТПО виявляють у 3,1 та 9,2% пацієнтів, при тривалості захворювання від 3 до 6 років – у 3,1 та 15,6%, при тривалості захворювання понад 6 років – у 28,3 та 30,4% відповідно [17]. У вікових групах 5-10, 10-15 і старше 15 років антитіла до ТГ були виявлені у 2,9; 6,5 та 22,2%, антитіла до ТПО – у 8,8; 11,3 та 25,0% пацієнтів, причому в 55-60% дітей із позитивною реакцією на обидва типи антитіл був діагностований клінічно виражений АІТ [22].

Встановлена позитивна кореляція між розвитком АІТ у пацієнтів із ЦД 1 типу та рівнем антитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти (ДГК), які є маркером аутоімунного ураження підшлункової залози [25]. У пацієнтів, що мали позитивну реакцію на антитіла до ДГК, аутоімунні захворювання ЩЗ розвивалися вдвічі частіше, ніж у пацієнтів із негативною реакцією на них. У хворих на ЦД 1 типу чи латентний аутоімунний ЦД спостерігалася позитивна реакція на антитіла до ТПО та ТГ, істотно частіше виявляли антитіла до ДГК порівняно з хворими, котрі не мали антитіл до білків ЩЗ, причому титр антитіл до глутаматдекарбоксилази в першому випадку був значно вище [26]. У зв'язку з цим слід зазначити, що мішенями антитіл до ДГК є не тільки підшлункова залоза, а й фолікулярні клітини ЩЗ, унаслідок чого ці антитіла можуть бути залучені в процес аутоімунного ураження тканин ЩЗ, у тому числі при ЦД 1 типу [25].

При АІТ спостерігається інфільтрація ЩЗ Т-лімфоцитами, що призводить до порушення її функціонування, й важливу роль у цьому процесі відіграють прозапальні цитокіни. Отримано дані, що в дітей із ЦД 1 типу, котрі мають антитіла до ТПО та ТГ, достовірно підвищений рівень інтерлейкіну-2 [23]. Це свідчить про порушення функцій Т-лімфоцитів при ЦД 1 типу, що може бути одним із патогенетичних механізмів розвитку АІТ.

Варто зазначити, що АІТ, який не пов'язаний із ЦД 1 типу, також характеризується підвищенням рівня факторів запалення, в тому числі інтерферону-γ та фактора некрозу пухлини-α, причому спостерігається позитивна кореляція між титром антитіл до ТПО та числом Т-лімфоцитів, які продукують фактори запалення [24].

У дітей із ЦД 1 типу в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом при рівні ТТГ >10 мкМО/мл відзначається відставання в рості та фізичному розвитку порівняно з хворими дітьми, що мають нормальний або незначно підвищений рівень ТТГ [21]. Замісна терапія препаратами тиреоїдних гормонів сприяє зниженню концентрації ТТГ і відновленню швидкості росту, але таке лікування було ефективним тільки в дітей із ЦД 1 типу, котрі перебували в препубертатному періоді. **Це означає, що рання діагностика АІТ у дітей із ЦД 1 типу та своєчасна корекція левотироксином дають змогу запобігти характерній для них затримці росту й фізичного розвитку.**

Оскільки причинами обох захворювань – ЦД 1 типу й АІТ – є аутоімунні реакції, в які залучені Т-лімфоцити, то не дивно, що визначальну роль в етіології й патогенезі цих захворювань відводять генетичним чинникам. Серед генетичних маркерів ЦД 1 типу й АІТ – гени тканинної сумісності HLA, зокрема алелі HLA-DR3 та HLA-DR4. Алель HLA-DR3 асоційована з такими аутоімунними захворюваннями ЩЗ, як АІТ, дифузний токсичний зоб і післяпологовий тиреоїдит. У пацієнтів із ЦД 1 типу й АІТ із високою ймовірністю трапляється поліморфізм генів CTLA4 (хромосома 2q33), PTPN22 (1p13), IFIH1 (2q24), CD25 (10p15), C12orf30 (12q24), ERBB3 (12q13), PTPN2 (18p11), KIAA0350 (16p13), CD226 (18q22), INS (11p15), FCRL3 (1q23) та гена, що кодує рецептор ТТГ (14q31) [27].

Важливість генетичних чинників у розвитку тиреоїдної патології при ЦД 1 типу доведена дослідженнями тиреоїдного статусу в родичів хворих на ЦД першого ступеня споріднення. У результаті обстеження 40 пацієнтів із ЦД 1 типу та 40 їхніх найближчих родичів показано, що в обох групах частота патології ЩЗ була зіставною й становила 22,5 та 27,5% відповідно. Не було виявлено відмінностей у концентраціях у крові таких маркерів функцій тиреоїдної системи, як ТТГ, вільний T_4, наявність антитіл до ТПО [28]. Отримані дані свідчать, що дисфункції ЩЗ тісно пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ЦД 1 типу, а механізми патогенезу АІТ і ЦД 1 типу мають подібні ознаки.

Зважаючи на результати клінічних досліджень, можна зробити висновок про необхідність ретельного обстеження функціонального стану ЩЗ у родичів хворих на ЦД першого ступеня споріднення, а в разі виявлення в них тиреоїдної патології таких пацієнтів слід відносити до групи підвищеного ризику розвитку ЦД 1 типу.

Поєднання тиреоїдної патології та ЦД 2 типу

Попри істотні відмінності в етіології й патогенезі ЦД 1 та 2 типів, частота розвитку дисфункцій ЩЗ при ЦД 2 типу також достовірно вище, ніж в іншій популяції. Понад 20 років тому з'явилися перші дослідження, в яких було встановлено, що 13,4% пацієнтів із ЦД 2 типу мають дисфункції ЩЗ, причому в жінок частота тиреоїдної патології становила 31,4%, що істотно вище, ніж у чоловіків (6,9%) [14].

При обстеженні пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі проживають у Греції й Саудівській Аравії, захворювання ЩЗ були виявлені у 12,3 та 16% випадків, що істотно вище, ніж у пацієнтів без ЦД. У 2013 році при обстеженні 411 хворих на ЦД 2 типу жителів Саудівської Аравії у 28,5% із них були виявлені ознаки тиреоїдної патології. В основної частини пацієнтів із поєднаною патологією (25,3%) був діагностований клінічний (15,3%), субклінічний (9,5%) і явний гіпотиреоз (0,5%), тоді як іще в 3,2% – субклінічні (2,7%) і явні (0,5%) форми гіпертиреозу [29]. При обстеженні 202 пацієнтів із ЦД 2 типу (61 чоловік і 141 жінка) було виявлено, що 139 із них (68,8%) мали нормальну функцію ЩЗ, 33 (16,3%) – субклінічний гіпотиреоз (10 чоловіків і 23 жінки), 23 (11,4%) – явний гіпотиреоз (6 чоловіків і 17 жінок), 4 (2%) – субклінічний гіпертиреоз, тоді як іще 3 (1,5%) – явний гіпертиреоз. Максимальне число випадків гіпотиреозу, як субклінічного, так і клінічного, спостерігалося в пацієнтів у віковому діапазоні від 45 до 64 років, а також у пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) >25 кг/м^2 [30].

Інші автори повідомляють про дещо нижчу частоту дисфункцій тиреоїдної системи при ЦД 2 типу, але відмінності з іншою популяцією також були статистично значущими. Так, у ході обстеження 1112 хворих на ЦД 2 типу ознаки гіпотиреозу виявлено в 7,1% із них, тоді як осіб без ЦД 2 типу – лише в 4,8%. Відмінності між хворими на ЦД і без нього були найбільшою мірою виражені в осіб віком понад 65 років, а також у тих, хто мав ураження великих і дрібних кровоносних судин (діабетична мікроангіопатія) [30].

Мексиканські дослідники обстежили 1848 пацієнтів із ЦД 2 типу та 3313 пацієнтів без ЦД і виявили, що серед хворих на ЦД частота гіпотиреозу становить 5,7%, в іншій популяції – всього 1,8% [31]. Як і в разі ЦД 1 типу, ймовірність виникнення гіпотиреозу вища в жінок із ЦД 2 типу, підвищується зі збільшенням віку, тривалості та тяжкості захворювання, частіше в осіб із підвищеним рівнем артеріального тиску й позитивно корелює з індексом інсулінорезистентності [32].

У пацієнтів із ЦД 2 типу значно частіше діагностували АІТ, на що вказує підвищення рівня антитіл до ТПО: вони були виявлені майже в 10% хворих. Встановлено, що серед пацієнтів, у яких поєднуються ЦД 2 типу й гіпотиреоз, істотно частіше (32,8%) трапляються тяжкі форми діабетичної ретинопатії (непроліферативної та проліферативної) порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу в стані еутиреозу (19,6%) [33].

Отримано дані про те, що пацієнти з поєднанням гіпотиреозу та ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань і нефропатії.

За даними Т.Ю. Юзвенко [34], структурні зміни ЩЗ діагностовані в 92% хворих на ЦД 2 типу з ожирінням, у 88,6% хворих на ЦД 2 типу без ожиріння, в 91,4% хворих на ожиріння без ЦД і в 57,1% осіб контрольної групи (без ЦД й ожиріння). Усі типи структурних змін ЩЗ достовірно частіше трапляються при ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням. Структурні зміни у вигляді вузлових утворень виявляються достовірно частіше при ЦД 2 типу з ожирінням (37,7%) і при ЦД 2 типу без ожиріння (29,0%). При ЦД 2 типу вузлові утворення трапляються у 2,1 раза частіше, ніж при ожирінні без ЦД, й у 2,9 раза частіше, ніж у контрольній групі. Структурні зміни у вигляді вузлових утворень зі збільшенням тривалості ЦД виявляються достовірно частіше в обох групах хворих. За наявності ожиріння вони частіше діагностуються при тривалості ЦД від уперше виявленого до 5 років і від 6 до 10 років. При ЦД 2 типу й ожирінні структурні зміни в ЩЗ розпочинаються набагато швидше, ніж при ЦД без ожиріння. Структурні зміни ЩЗ залежать від ступеня ожиріння. При збільшенні маси тіла кількість вузлових утворень у ЩЗ достовірно зростає.

Усе вищесказане вказує на необхідність ретельного скринінгу пацієнтів із ЦД 2 типу щодо можливої патології ЩЗ, що є одним із найперспективніших підходів, які дають змогу уникнути негативного сценарію розвитку поліендокринопатії (ЦД 2 типу й тиреоїдна патологія). Для розробки таких підходів необхідно вивчення механізмів, у тому числі генетичних, які зв'язують ЦД 2 типу із захворюваннями ЩЗ.

ЦД і рак ЩЗ

Питання про причинно-наслідкові зв'язки між ЦД і злоякісними пухлинами ЩЗ також до кінця не з'ясоване. Однак отримані численні докази на користь того, що в пацієнтів із ЦД 2 типу, переважно жіночої статі, захворюваність на рак ЩЗ достовірно вища, ніж в іншій популяції [35]. Так, при обстеженні великої кількості жінок із ЦД 2 типу відношення ризиків (ВР), що характеризує ймовірність розвитку раку ЩЗ порівняно з пацієнтами без ЦД, становило від 1,37 до 1,61 [36].

У чоловіків із ЦД 2 типу частота раку ЩЗ лише дещо підвищена (ВР від 1,2 до 1,3) [37]. Більше того, згідно з даними багатьох авторів, ризик розвитку раку ЩЗ у чоловіків із ЦД 2 типу й без нього практично не відрізняється (значення ВР близькі до одиниці) [38].

Слід зауважити, що при ЦД 2 типу підвищений, іноді значною мірою, ризик розвитку інших онкологічних захворювань, у тому числі раку товстої кишки, підшлункової залози, печінки, нирок, молочної залози, сечового міхура, передміхурової залози, а також неходжкінських лімфом [39, 40].

Поряд із вищою частотою раку ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу саме захворювання має зазвичай агресивніший перебіг, супроводжується інтенсивним метастазуванням і характеризується високою смертністю.

Продовження на стор. 46.

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Взаємозв'язок патології щитоподібної залози та цукрового діабету

Продовження. Початок на стор. 44.

При спостереженні протягом 5 років хворих на ЦД 2 типу з високодиференційованим раком ЩЗ у 24,6% було виявлено прогресування пухлини, що на 41% перевищує відповідний показник у пацієнтів без ЦД [41]. П'яти-, десяти- та двадцятирічна виживаність пацієнтів із високодиференційованим раком ЩЗ у групах із ЦД 2 типу й без нього становила 82,2 та 94,9; 72,9 та 91,4; 36,5 та 61,3% відповідно.

Менш сприятливий прогноз щодо раку ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу необхідно враховувати під час вибору стратегії його лікування, віддаючи перевагу хірургічним методам [41]. Основними чинниками, котрі можуть бути залучені в розвиток раку ЩЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу, є збільшення ІМТ, підвищення рівня інсуліну та ТТГ, тривалий вплив на організм підвищеного рівня глюкози та тригліцеридів, дефіцит вітаміну D, використання протидіабетичних препаратів – інсуліну й похідних сульфонілсечовини [42-44].

Незважаючи на те що захворюваність на рак ЩЗ у пацієнтів із ЦД 1 типу практично не вивчена, для цього типу також характерна наявність низки чинників, які можуть спровокувати розвиток тиреоїдної онкопатології. Серед них підвищення вмісту ТТГ (наслідок АІТ), транзиторне підвищення рівня інсуліну внаслідок неадекватної інсулінової терапії, виражена гіперглікемія, окислювальний стрес, порушення ліпідного обміну й посилення активності факторів запалення. Найважливішим фактором, що провокує рак ЩЗ, вважають підвищений рівень ТТГ, який виявляється в значної частини пацієнтів із ЦД [43]. Цей гормон діє на фолікулярні клітини ЩЗ і запускає в них сигнальні каскади, котрі беруть участь у регуляції їх росту та диференціювання [44].

ЦД може впливати на ріст і проліферацію фолікулярних клітин ЩЗ декількома шляхами. В умовах гіперінсулінемії, притаманної для ЦД 2 типу, інсулін, який структурно та функціонально близький до інсуліноподібного фактора росту-1 як потужного мітогена й онкогенного ростового чинника, здатний чинити виражену ростостимулюючу дію на фолікулярні клітини. Високі концентрації ТТГ гіперактивують сигнальний каскад, що містить рецептор ТТГ, G-білок стимулюючого типу й ефекторні білки-ферменти [45].

Збільшення маси тіла викликає підвищення продукції адипокінів, які мають мітогенний потенціал. Протидіабетичні препарати, такі як похідні сульфонілсечовини, й певні види інсуліну також впливають на підвищення рівня інсуліну. Гіперглікемія та гіпертригліцеридемія порушують окисно-відновний баланс і генерують активні форми кисню, що мають сильно виражену ростостимулюючу дію. Дефіцит вітаміну D знижує активність D_2-дейодинази, рівень T_3 і експресію гена, котрий кодує інсулінозалежний глюкозний транспортер GLUT4, що призводить до підвищення рівнів ТТГ і інсуліну та додатково посилює мітогенний потенціал [37].

Підвищення рівня інсуліну також може запускати процеси канцерогенезу в ЩЗ, оскільки інсулін чинить потужну мітогенну дію та стимулює проліферацію фолікулярних клітин ЩЗ як через власні рецептори, так і через рецептори інсуліноподібного фактора росту-1. Разом із цим інсулін підсилює регуляторні ефекти самого ТТГ [45]. Є дані про взаємозв'язок між резистентністю до інсуліну, типовою для ЦД 2 типу й метаболічного синдрому, та підвищеним ризиком розвитку раку ЩЗ і вузлового зоба [46-48]. Так, у ході обстеження 20 жінок із диференційованим раком ЩЗ у 50% була виявлена резистентність до інсуліну, тоді як у контрольній групі цей показник не перевищував 10%. Більше того, якщо в пацієнтів з ІМТ <25 кг/м^2 асоціація між раком ЩЗ та інсулінорезистентністю була виявлена в 30% випадків, то в пацієнтів з ІМТ >25 кг/м^2 – в 70%.

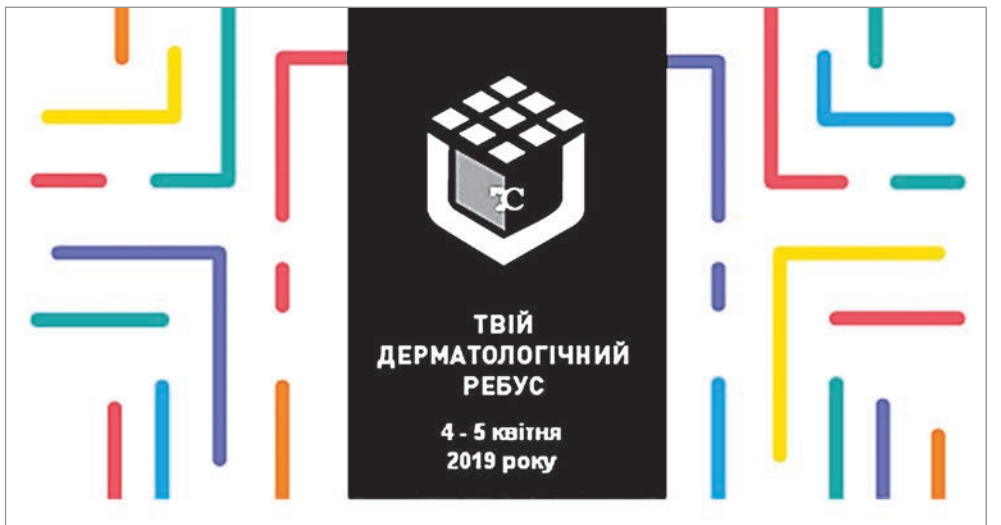
Показано також, що в пацієнтів із папілярним раком ЩЗ резистентність до інсуліну відзначалася в 56% випадків, а в пацієнтів із фолікулярним раком ЩЗ – у 25% [46]. Про онкогенний потенціал інсуліну свідчать дані, що лікування пацієнтів інсуліном і особливо його пролонгованими аналогами може призводити до підвищення ризику виникнення онкологічних захворювань, у тому числі колоректального раку [48].

Певний вплив на підвищення рівня ТТГ та інсуліну має значне зниження вмісту вітаміну D, яке спостерігається в 70% хворих на ЦД [49]. Зниження концентрації вітаміну D призводить до зниження активності D_2-дейодинази, котра перетворює T_4 на T_3. Зниження рівня T_3 за механізмом зворотного зв'язку підвищує вміст ТТГ, а також помітно послаблює експресію інсулінозалежного глюкозного транспортера GLUT4 в м'язовій і жировій тканинах, що спричиняє інсулінорезистентність і підвищення рівня інсуліну.

Одночасне підвищення рівнів ТТГ та інсуліну зумовлює посилення їхнього канцерогенного потенціалу щодо фолікулярних клітин ЩЗ [50]. Важливу роль у розвитку раку ЩЗ при ЦД відіграє посилення активності прооксидантних систем і підвищення вмісту активних форм кисню. Отримані дані свідчать про те, що в умовах ЦД основними причинами посилення окислювального стресу в ЩЗ є не тільки зниження рівня інсуліну та ТТГ або розвиток резистентності тиреоцитів до ТТГ, а й гіперглікемія.

Тож усім хворим на ЦД рекомендовано проводити щорічний моніторинг тиреоїдного статусу з метою своєчасного виявлення та лікування патології ЩЗ. Для своєчасної діагностики патології ЩЗ в осіб з ознаками метаболічного синдрому також слід здійснювати щорічне обстеження (ультразвукова діагностика ЩЗ, визначення вмісту ТТГ у крові).

Список літератури знаходиться в редакції.



4-5 квітня 2019 року
у Культурно-діловому центрі «Менора», м. Дніпро

відбудеться подія, яка не залишить байдужим жодного українського дерматолога!

Дводенний інтенсив
«Твій Дерматологічний Ребус» –
інноваційний
науковий захід у форматі кропіткого,
багаточасового клінічного розбору, започаткований
професором ***Тетяною Святенко****.*

Більше інформації на офіційній сторінці інтенсиву
в інтернеті:
https://armed.org.ua/dermaschool_anons_ukr/

АНОНС

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Заходи, що будуть проведені у 2019 році:

• науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу», **21-22 березня, м. Київ**

• науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології», **4-5 квітня, м. Київ**

• IX Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, **11-12 квітня, м. Київ**

• науково-практична конференція «XVIII Київський курс з коронарних реваскуляризацій», **17-18 квітня, м. Київ**

• IX Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України з міжнародною участю, **16-17 травня, м. Київ**

• науково-практична конференція «Медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії в Україні», **29-31 травня, м. Київ**

• XX Національний конгрес кардіологів України, **25-27 вересня, м. Київ**

• науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», **31 жовтня – 1 листопада, м. Київ**

• науково-практична конференція «Новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу та ІХС», **20 листопада, м. Київ**

• науково-практична конференція «Спеціалізоване та високотехнологічне лікування серцево-судинних захворювань. Спадкоємність та моніторинг пацієнтів», **14-15 березня м. Вінниця; 26-27 червня, м. Херсон; 24-25 жовтня, м. Запоріжжя; 7-8 листопада, м. Хмельницький**

Контактна інформація:
вул. Народного ополчення, 5, м. Київ, 03680
тел.: +380 (44) 275-66-22; факс: +380 (44) 275-42-09
E-mail: stragh@bigmir.net

НОВОСТИ ВОЗ

Грипп: готовы ли мы к нему?

Когда в сентябре 2018 г. 100 пассажиров авиарейса «Дубай – Нью-Йорк» почувствовали себя плохо и у них появились симптомы респираторного заболевания, работники здравоохранения были обеспокоены тем, что пассажиры могли быть инфицированы коронавирусом Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ), который вызывает тяжелое респираторное заболевание. Они поместили самолет в карантин до завершения медицинского осмотра тех, кто находился на борту. У некоторых пассажиров был выявлен вирус гриппа, который может легко распространяться, когда люди в течение нескольких часов находятся в тесном контакте друг с другом или пребывают в закрытом пространстве, таком как аэропорт и самолет.

Большинство людей не считают грипп серьезным заболеванием: головная боль, насморк, кашель и боль в мышцах могут восприниматься как симптомы тяжелой формы простуды. Между тем от сезонного гриппа ежегодно умирают около 650 тыс. человек. Именно поэтому так важна вакцинация от гриппа, особенно для детей раннего возраста, пожилых людей, беременных женщин и людей с ослабленной иммунной системой.

Сезонный грипп появляется дважды в год в самый холодный сезон (один раз – в северном полушарии и один раз – в южном) в зонах умеренного климата, циркулируя при этом круглый год в тропиках и субтропиках.

Вирус гриппа постоянно мутирует: по сути, он все время «маскируется», стараясь преодолеть защитные барьеры нашей иммунной системы. Когда появляется новый вирус, который способен легко инфицировать человека и распространяться среди людей и против которого у большинства не выработан иммунитет, эта инфекция может перерасти в пандемию.

Пандемия гриппа 1918 г., более известная как испанская лихорадка, стала одним из самых катастрофических событий в области общественного здравоохранения. Интенсивность и скорость распространения пандемии были почти невообразимыми: вирусом гриппа были инфицированы около 500 млн человек, что составляло одну треть населения Земли. К тому времени как спустя 2 года пандемия утихла, по некоторым оценкам, умерли свыше 50 млн человек. Число случаев смерти во всем мире превзошло число погибших в Первой мировой войне (примерно 17 млн человек).

На самом деле в пандемии 1918 г. не было ничего «испанского». Хотя число случаев смерти во Франции и США было уже значительным, данные в этих странах не обнародовались из-за цензуры военного времени. Французские врачи даже использовали для этой болезни кодовое название maladie onze, что означает «болезнь 11». Когда грипп объявился в Испании, сохранявшей нейтралитет в той войне, в стране не было никакой цензуры, поэтому там появились первые публичные сообщения о пандемии. Однако название «испанка» закрепилось.

Патогены не признают национальных границ, различий социально-классового характера, экономического статуса и даже возрастных. Хотя обычно грипп представляет наибольшую опасность в первую очередь для детей очень раннего возраста и пожилых людей, пандемия гриппа 1918 г. оказалась неожиданно фатальной для мужчин в возрасте от 20 до 40 лет.

Вспышки пандемического гриппа непредсказуемы. В результате вспышки 1957 г. умерли 1 млн жителей Земли. Эта вспышка началась в Китае, а затем распространилась по всему миру. Другая вспышка в 1968 г., по некоторым оценкам, унесла от 1 до 3 млн жизней. В 2003 г. произошло возвращение гриппа A(H5N1) – так называемого птичьего гриппа, что подтвердило способность вируса передаваться от животных к людям, но эта вспышка не достигла стадии пандемии, поскольку вирус не мог устойчиво передаваться от человека к человеку.

Пандемия свиного гриппа A(H1N1) 2009 г. началась в Мексике, где этот вирус стал причиной тяжелого заболевания прежде здорового взрослого населения и затем стремительно распространился среди более чем 214 стран, а также заморских территорий и сообществ. Считается, что от этого гриппа умерли от 105 тыс. до 395 тыс. человек. Тем не менее можно сказать, что миру относительно повезло: пандемия оказалась несколько слабее, чем некоторые эпидемии сезонного характера, которые могут уносить вдвое больше жизней.

В 1947 г. Временная комиссия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в рамках ООН учредила Глобальную программу по гриппу для отслеживания изменений вируса. Таким образом, обмен образцами вируса и соответствующей информацией между различными странами для получения новейших вакцин стал одним из основных инструментов в борьбе как с сезонным, так и с пандемическим гриппом.

В 1952 г. ВОЗ официально представила Глобальную сеть эпиднадзора за гриппом, в которую вошли 26 сотрудничающих лабораторий по всему миру. Сеть действует уже 66 лет и сейчас имеет другое название – Глобальная система эпиднадзора за гриппом и ответных мер (ГСЭГОМ). На сегодняшний день в нее входят 153 учреждения из 114 стран. ГСЭГОМ осуществляет постоянный мониторинг за вирусами гриппа, которые вызывают сезонные вспышки среди людей, зоонозные вспышки, а также за вирусами, которые способны вызвать пандемии. Кроме того, дважды в год ГСЭГОМ принимает решения в отношении выбора вакцин на сезоны гриппа в северном и южном полушариях. Страны при помощи своих национальных центров по гриппу обмениваются образцами вирусов и соответствующей информацией в целях содействию процессу постоянного мониторинга.

Каждую неделю страны направляют в ВОЗ сообщения о вновь выявленных случаях заболевания гриппом при помощи системы FluNet. Другая система – FluID – занимается вопросами эпидемиологии циркулирующих вирусов, связанных с гриппом. Помимо этого, ВОЗ разрабатывает механизм оценки степени тяжести пандемического гриппа (PISA), чтобы определить базовые уровни для барометра, при помощи которого можно будет сравнить вирулентность вируса по мере появления новых штаммов.

Для того чтобы укрепить обмен вирусами гриппа, обладающими пандемическим потенциалом для людей, а также для улучшения доступа развивающихся стран к вакцинам и другим материалам и средствам, имеющим большое значение для реагирования на пандемию, в 2011 г. 194 государства – члена ВОЗ создали механизм обеспечения готовности к пандемическому гриппу (PIP). Он призван помочь нуждающимся странам получать доступ к вакцинам, противовирусным препаратам и средствам диагностирования во время пандемии.

Назовем лишь два из основных преимуществ соответствующего соглашения: во-первых, производители вакцин, получающие образцы вирусов из ГСЭГОМ, должны брать на себя обязательство по предоставлению ВОЗ около 10% производимых ими впоследствии вакцин против пандемического гриппа с тем, чтобы они могли быть распространены в нуждающихся странах во время новой пандемии. Во-вторых, предполагается, что производители продукции, имеющей отношение к гриппу, которые пользуются ГСЭГОМ, будут делать ежегодный взнос в ВОЗ в размере 28 млн долларов США, а ВОЗ будет впоследствии использовать эти средства для укрепления возможностей стран принимать ответные меры в связи с пандемиями.

Как и многие другие заболевания, пандемии гриппа имеют наиболее тяжелые последствия для беднейших и социально обездоленных общин. В журнале The Lancet были опубликованы результаты исследования, касающегося потенциального воздействия пандемии, подобной той, которая случилась в 1918 г., на современный мир, и был сделан вывод о том, что «те страны и регионы, которые в наименьшей степени могут позволить себе заниматься обеспечением готовности к пандемии, пострадают от нее больше всего».

Между тем мир сильно изменился за последние сто лет. Сейчас мы имеем на вооружении противовирусные препараты, вакцины, диагностическое тестирование и современные методы осуществления эпиднадзора, то есть все то, чего не существовало в мире, затронутом пандемией гриппа в 1918 г. Многие из этих достижений были осуществлены под руководством ВОЗ в тесном сотрудничестве с другими агентствами, а также национальными и региональными учреждениями. Кроме того, мы сделали надлежащие выводы из последующих пандемий, имевших место в XX и XXI столетиях.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

Одобрен первый препарат для лечения взрослых пациентов с редким нарушением свертываемости крови

6 февраля Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration – FDA) одобрило инъекционный препарат Cablivi (каплацизумаб). Данное лекарственное средство в сочетании с плазмообменом и иммуносупрессивной терапией применяется для лечения взрослых пациентов с приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) – редким жизнеугрожающим заболеванием.

ТТП является острым скоротечным заболеванием, для которого характерны микроангиопатическая тромбоцитопения и гемолитическая анемия. Другие проявления могут включать в себя изменение сознания и почечную недостаточность. При приобретенной ТТП происходит образование больших сгустков крови в мелких кровеносных сосудах по всему организму, что приводит к затрудненному кровоснабжению многих органов. Данная патология может развиться вследствие онкологических заболеваний, беременности, системной красной волчанки, инфекции, ВИЧ, трансплантации костного мозга или химиотерапии.

«Пациенты с приобретенной ТТП ежедневно проходят процедуру плазмообмена, которая заключается в том, что аппарат смешивает кровь пациента с донорской плазмой. Кроме того, такие больные должны постоянно принимать иммуносупрессивные препараты. Однако все перечисленные меры не помогают избежать частых рецидивов заболевания», – отметил Ричард Паздур (Richard Pazdur), доктор медицинских наук, директор Онкологического центра FDA. – Cablivi является первым препаратом для целевого лечения ТТП, который ингибирует тромбообразование и значительно снижает количество рецидивов».

Эффективность препарата Cablivi изучалась в ходе клинического исследования с участием 145 пациентов, которых рандомизировали в две группы: первая получала Cablivi, вторая – плацебо. Пациенты обеих групп проходили стандартные процедуры плазмообмена и получали иммуносупрессивную терапию. Результаты исследования показали, что количество тромбоцитов быстрее нормализовалось у пациентов, которые получали каплацизумаб. Лечение с помощью данного препарата также привело к уменьшению количества летальных исходов, связанных с приобретенной ТТП и ее рецидивами на протяжении периода наблюдения или как минимум одного большого тромботического события.

Распространенными побочными эффектами каплацизумаба, о которых сообщили пациенты в ходе клинических исследований, были кровотечение из носа или десен и головная боль. В связи с этим при назначении данного препарата пациентам, принимающим антикоагулянты, рекомендуется внимательно следить за уровнем свертываемости крови.

Cablivi присвоен статус орфанного лекарственного средства. Производит препарат компания Ablynx.

FDA зарегистрировало тест для диагностики инфекции *Mycoplasma genitalium*, передаваемой половым путем

23 января FDA одобрило первый тест для выявления передаваемой половым путем инфекции под названием *Mycoplasma genitalium*.

Несмотря на то что *M. genitalium* была открыта сравнительно недавно, накоплено достаточное количество клинических, эпидемиологических и экспериментальных данных, свидетельствующих о самостоятельной этиологической роли этого микроорганизма в развитии негонококкового уретрита у мужчин и воспаления шейки матки (цервицит) у женщин. Доля случаев уретрита, вызванного *M. genitalium*, составляет от 15 до 30% среди уретритов другой этиологии и занимает второе место после хламидийного. Доля случаев цервицита, вызванного *M. genitalium*, составляет 6-10%. Показана ассоциация *M. genitalium* с развитием простатита, эпидидимита, эндометрита, сальпингита, трубного бесплодия.

«Пациентов с неопознанными урогенитальными инфекциями обычно лечат антибиотиками. Однако некоторые из них могут быть неэффективными против *M. genitalium*», – отметил комиссар FDA Скотт Готтлиб (Scott Gottlieb). – Ранее диагностировать эту инфекцию было сложно, но с появлением данного теста у врачей появился более надежный метод, который позволяет выявить инфекцию и назначать более эффективные лекарства. Наличие точных и надежных тестов для выявления конкретных микроорганизмов, вызывающих инфекцию, может помочь врачам в выборе правильного лечения, что способствует уменьшению чрезмерного использования антибиотиков и может помочь в борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам».

Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), *M. genitalium* является причиной постоянного или рецидивирующего уретрита у мужчин в 15-30% случаев и цервицита у женщин в 10-30% случаев. *M. genitalium* – медленнорастущая бактерия, и ее трудно обнаружить с помощью традиционных лабораторных методов. Тест Aptima Mycoplasma genitalium, который базируется на методе амплификации нуклеиновых кислот, позволяет обнаружить *M. genitalium* в образцах мочи, выделений мочеиспускательного канала, эндоцервикального или вагинального мазка, взятых в клинических условиях.

Решение FDA об одобрении теста Aptima Mycoplasma genitalium производства компании Hologic Inc. основано на данных клинического исследования, которое включало тестирование 11 774 образцов. Исследование показало, что тест позволяет правильно идентифицировать инфекцию примерно в 90% влагалищных, мужских уретральных мазках, мужских образцах мочи и др. Точность теста в женской моче и эндоцервикальной пробе составила 77,8 и 81,5% соответственно.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

КРАТАЛ

природна сила для вашого серця

- ***ПОЛІПШУЄ*** *кровопостачання та функціональний стан міокарда*
- ***НОРМАЛІЗУЄ*** *частоту серцевих скорочень*
- ***ПІДВИЩУЄ*** *фізичну та розумову працездатність*

- *при нейроциркуляторній дистонії*
- *при хронічній ішемічній хворобі серця (у складі комбінованої терапії)*

БХФЗ bcpp

Коротка інформація про лікарський засіб КРАТАЛ. Склад: *діючі речовини:* 1 таблетка містить глоду плодів екстракт густий (*Crataegiae fructus extractum spissum*) - 43 мг, собачої кропиви екстракт густий (*Leonuriae herba extractum spissum*) - 87 мг, таурин - 867 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані кардіологічні засоби. Код АТХ С01Е Х. **Фармакологічні властивості.** Кратал поліпшує кровопостачання та функціональний стан міокарда, збільшує «коронарний резерв», поліпшує скорочувальну та насосну функції серцевого м'яза, зменшує артеріальний тиск та нормалізує частоту серцевих скорочень. **Показання.** Нейроциркуляторна дистонія; у складі комбінованої терапії при: хронічній ішемічній хворобі серця; постінфарктному синдромі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; виражені брадикардія та артеріальна гіпотензія. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування та дозу визначає лікар індивідуально. Препарат застосовувати внутрішньо, по 1-2 таблетки 3 рази на добу перед їдою. Курс лікування становить 3-4 тижні. **Побічні реакції.** Можливі прояви підвищеної чутливості, алергічні реакції, диспептичні явища, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, запаморочення, сонливість, артеріальна гіпотензія, брадикардія. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці; по 60 таблеток у контейнері та пачці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.:(044) 205-41-23; (044) 497-71-40 www.bcpp.com.ua.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.
Р. п. МОЗ України № UA /3866/01/01 від 19.08.2015. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Комплексна терапія цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому: роль і місце Краталу

Цукровий діабет (ЦД) – тяжке інвалідизуюче захворювання, поширеність якого прогресивно збільшується у всьому світі. Згідно з даними, наведеними в Атласі діабету IDF (2017), на ЦД у 2017 р. страждали 424,9 млн осіб, при цьому, відповідно до прогнозів експертів Міжнародної діабетичної федерації, до 2045 р. кількість хворих збільшиться майже на 50% та буде становити 628,6 млн.

Окрім надзвичайно великої розповсюдженості, ЦД має декілька негативних характеристик, зокрема ураження різноманітних органів-мішеней (серце та судини, нирки, сітківка, печінка тощо) та розвиток мікро- та макроваскулярних ускладнень, які значно погіршують самопочуття та якість життя хворих. Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, аритмії, порушення функції нирок, погане кровопостачання нижніх кінцівок, ретинопатія – ці захворювання супроводжують перебіг ЦД, погіршуючи стан хворих.

Ще одним тягарем людства є метаболічний синдром (МС), який зумовлює розвиток ЦД, підвищуючи ризик його виникнення майже у 2,5 раза (для жінок: відношення шансів (ВШ) 2,59; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,83-3,65; для чоловіків: ВШ 2,68; 95% ДІ 2,27-3,17) (Wang K. et al., 2018). Метаболічний синдром провокує також підвищення артеріального тиску, зростання рівня глюкози в крові, збільшення маси тіла та об'єму талії. Ефективна терапія ЦД та МС є актуальною проблемою, розв'язанню якої присвячено багато публікацій. У цій статті будуть розглянуті переваги метаболічної терапії зазначених патологій за допомогою препарату Кратал.

Кратал – сучасний метаболічний засіб

Згідно з існуючими канонами лікування як ЦД, так і МС схеми терапії цих захворювань є комплексними та передбачають обов'язкову модифікацію способу життя, раціоналізацію дієти, прийом гіпоглікемічних препаратів (для хворих із ЦД) та засобів, що сприяють нормалізації метаболічних процесів і запобігають розвитку ускладнень. Одним з відомих метаболічних засобів, які довели свою ефективність у лікуванні хворих на ЦД, є вітчизняний препарат Кратал, що виробляє ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Кожна таблетка Краталу містить декілька діючих речовин: 867 мг таурину, 43 мг екстракту плодів глоду, 87 мг екстракту кропиви собачої густої. Основним компонентом Краталу є унікальна речовина – таурин, β-амінокислота (також відома як 2-аміноетансульфонова кислота), яка є ендогенним кінцевим метаболітом, що має виражені антиоксидантні та протизапальні властивості та розподіляється у високій концентрації в різних тканинах організму людини (Schaffer S. et al., 2018).

Таурин – унікальна β-амінокислота

З моменту відкриття таурину (1827) стало відомо, що ця амінокислота бере участь у багатьох фізіологічних процесах в організмі, що зумовило її включення до складу сумішей, призначених для харчування новонароджених та дітей першого року життя, нутрицевтиків та енергетичних напоїв. Протягом останніх десятиліть активно вивчались ефективність і безпечність терапевтичного застосування таурину при різноманітних патологіях; проведені дослідження переконливо свідчать про його значну цитопротекторну активність (табл.).

Крім різноманітних досліджень, що довели здатність таурину поліпшувати стан хворих, які перенесли інсульт або страждають на нейродегенеративне захворювання (хвороби Альцгеймера, Хантінгтона, Паркінсона) чи епілепсію, мають кардіоваскулярну патологію (серцеву недостатність, гіпертонію, атеросклероз, інфаркт міокарда, аритмію), є безліч даних, що підтверджують його ефективність при різних метаболічних захворюваннях, у тому числі ЦД та МС (Schaffer et al., 2009; Ito et al., 2012; Imai et al., 2014; Murakami, 2015; Chen et al., 2016).

Варто звернути увагу, що Trachtman і співавт. (1995) були першими вченими, які показали здатність таурину перешкоджати виникненню ускладнень ЦД. Вони вперше повідомили, що введення таурину (1% розчин у питній воді) самцям щурів зі стрептозотоцин-індукованим ЦД і діабетичною нефропатією сприяло зменшенню протеїнурії на 50%, пригнічувало гіпертрофію клубочків і перешкоджало розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу, не впливаючи при цьому на рівень глікемії. Ця амінокислота також зменшувала рівень малонового діальдегіду (маркера прогресуючого накопичення кінцевих продуктів гліколізу). Доведено здатність таурину та його метаболітів протидіяти таким ускладненням ЦД, як діабетична нейропатія, ретинопатія, нефропатія тощо. Зазначені ефекти пояснюють поліпшенням клітинного дихання та підвищенням продукції АТФ, які, своєю чергою, поліпшують функцію β-клітин підшлункової залози (Sivitz, 2010; Schaffer et al., 2016), а також зниженням утворення вільнорадикальних форм кисню (Oprescu et al., 2007), протидією інсулінорезистентності (Haber et al., 2003).

Деякі автори припускають, що таурину притаманна гіпоглікемічна дія, але інші вчені не підтверджують цих даних. Наприклад, у роботах, виконаних під керівництвом Nakaya (2000), Winiarska (2009), Kim (2012), Chiang (2014) та Koh (2014), в експериментальних моделях ЦД показано, що введення таурину зменшує ступінь гіперглікемії та сприяє зниженню ризику формування ускладнень ЦД. Зазначені факти вчені пояснювали декількома властивостями таурину. По-перше, його здатністю покращувати респіраторну функцію та збільшувати продукцію АТФ, тобто ефектами, що поліпшують функцію β-клітин підшлункової залози та сприяють секреції інсуліну (Schaffer et al., 2016). По-друге, гіперглікемія та ліпідемія асоційовані зі збільшенням генерації активних форм кисню в мітохондріях. Лікування таурином допомагає запобігти руйнуванню β-клітин підшлункової залози та зниженню секреції інсуліну (Oprescu et al., 2007). По-третє, мітохондріальна дисфункція може провокувати розвиток інсулінорезистентності (Sivitz та Yorek, 2010). Haber і співавт. (2003) виявили, що введення таурину попереджує розвиток інсулінорезистентності, яка спровокована гіперглікемією та окислювальним стресом. Отже, таурин захищає хворих на ЦД 2 типу від виникнення ускладнень; проте деякі науковці вважають, що на сьогодні вивчено не всі механізми дії таурину при гіперглікемії (ймовірно, вони можуть відрізнятися від гіпоглікемічної активності), оскільки в стрептозотоцин-індукованій моделі ЦД на щурах лікування таурином супроводжується зменшенням тяжкості ускладнень ЦД, але не падінням вмісту глюкози (Schaffer et al., 2009; Ito et al., 2012; Imai et al., 2014).

Інші автори показали, що таурин здатен зменшувати масу тіла, реалізуючи в такий спосіб сприятливу дію на ліпідний профіль, стан метаболізму глюкози та запальну відповідь організму (Murakami, 2015).

Плоди глоду – джерело хлорогенової кислоти та гіперозиду

Друга активна речовина Краталу – плоди глоду – використовується здавна в народній медицині. На сьогодні відомо, що основними біоактивними компонентами плодів глоду є хлорогенова кислота та гіперозид. Хлорогеновій кислоті властиві антидіабетична та гіполіпідемічна дія, гіперозиду – противірусний, протизапальний, антицитотоксичний ефекти. Доведено, що плоди глоду мають антигіперліпідемічні та антиоксидантні властивості: на тлі їх застосування відбувається зниження рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів у тварин, які перебували на дієті з високим вмістом жирів (Ko C. et al., 2011). Крім цього, плоди глоду зменшують ушкодження нирок у щурів зі стрептозоцин-індукованим ЦД: вони сприяють зменшенню експансії мезангіального матриксу клубочків, попереджують звуження ниркової капсули та набряк епітеліальних клітин ниркових канальців (Chen Z. et al., 2017). Автори цієї роботи довели, що прийом плодів глоду асоціюється зі зменшенням рівня PI3K, AKT, α-SMA та колагену IV типу в нирках. Вчені вважають, що плоди глоду можуть застосовуватися для лікування гіперхолестеринемії, профілактики кардіоваскулярної патології та діабетичної нефропатії у хворих на ЦД.

Кропива собача – кардіопротектор й антидепресант

Третій компонент Краталу – трава кропиви собачої – протягом багатьох років використовується як хороший кардіопротектор та фітоантидепресант. Відомо, що кропива собача чинить протизапальну дію, пригнічуючи синтез інтерлейкіну (ІЛ) β, ІЛ-6, фактору некрозу пухлини, а також гальмує сигнальний шлях ядерного фактора kB (Jia M., 2017). Крім цього, кропива собача характеризується певними кардіопротекторними властивостями: має антиоксидантну та антиапоптотичну дію, поліпшує мікроциркуляцію та коронарний кровоток, посилює виведення вільних радикалів (Zhu Y. et al., 2018); завдяки здатності поліпшувати активність деяких нейротрансмітерів і гальмувати процеси запалення є м'яким антидепресантом (M. Jia, 2017).

Кожна активна речовина Краталу підсилює дію інших компонентів, забезпечуючи в такий спосіб м'яку кардіотонічну, антиангінальну, антиоксидантну, антиаритмічну, антигіпоксичну, антиагрегантну, антиатерогенну та антигіперглікемічну дію. Кратал інгібує процеси перекисного окиснення ліпідів, сприяє продукції цАМФ, поліпшує кровопостачання та функціональний стан міокарда, зменшує артеріальний тиск та нормалізує частоту серцевих скорочень. Завдяки такій комплексній дії Кратал можна ефективно застосовувати в схемах терапії ЦД та МС. Використання Краталу спрямоване на всі ланки МС, що перебуває в тісному зв'язку з ЦД.

Ефективність і безпечність Краталу підтверджені багатьма клінічними дослідженнями. Наприклад, В.В. Бугаєнко та співавт. (1999), Н.А. Горчакова (2001), О.І. Мітченко (2007) призначали Кратал хворим на ішемічну хворобу серця, ЦД, нейроциркуляторну дистонію, артеріальну гіпертензію та отримували вражаючі клінічні результати. Крім доведеної ефективності, усі автори відзначають хорошу переносимість і високий профіль безпеки Краталу, рекомендуючи застосовувати його як ад'ювантний засіб у комплексному лікуванні кардіологічної патології, ЦД при деяких клінічних ситуаціях з метою оптимізації ефекту персоніфікованої терапії.

Кратал – ефективний, безпечний та доступний засіб для нормалізації метаболічних процесів у пацієнтів із ЦД та МС.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Лада Матвєєва***

Таблиця. **Механізми цитопротекторної дії таурину (Schaffer S. et al., 2018)**

Властивість	Функція таурину
Антиоксидантна	• Протизапальна активність завдяки властивості нейтралізувати дії хлорнуватистої кислоти • Зменшує кількість супероксидів за допомогою зв'язування з уридином тРНК у мітохондріях • Синтез АТФ за допомогою кодування мітохондріального білка ND6 • Запобігає ушкодженню мітохондріальної мембрани й апоптозу
Енергетичний обмін	• Активує комплекс I та НАДФ-чутливі ферменти, зменшуючи співвідношення НАДФ/НАД під час гліколізу • Відновлює окислення жирних кислот, збільшуючи кількість рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом (PPAR-α) • Забезпечує кон'югацію жовчних кислот для поліпшення абсорбції жирів у кишечнику
Експресія генів	• Змінює транскрипцію генів, що впливають на метаболічні процеси • Модулює гени, сприяючи подовженню тривалості життя • Впливає на фактори транскрипції • Модулює процеси фосфорилювання білків і передачу сигналів із клітин
Окислювальний стрес	• Зменшує окислювальний стрес, поліпшуючи процеси укладання білка • Зменшує ушкодження головного мозку при інсульті шляхом інгібування окислювального стресу
Нейромодуляція	• Як агоніст ГАМК-рецепторів, гліцину та NMDA-рецепторів захищає центральну нервову систему • Знижує ризик судом, зв'язуючись із ГАМК-рецепторами • Попереджує появу судом, збільшуючи рівень глутаматдекарбоксилази
Кардіопротекція	• Захищає кардіоміоцити шляхом активування системи убіквітин-протеасом
Гомеостаз Ca^{2+}	• Захищає серце та головний мозок при інфаркті міокарда, інсульті, зменшуючи перевантаження іонами Ca^{2+} • Виснаження резерву таурину призводить до розвитку кардіоміопатії • Захищає нейрони головного мозку під час нападу епілепсії, індукуючи активність Ca^{2+}-зв'язуючих білків • Захищає нейрони від ексайтотоксичності глутамату, знижуючи глутамат-індуковане підвищення іонів Ca^{2+}
Осморегуляція	• Діє як органічний осмолітик, впливаючи на осмос білка

Примітки: АТФ – аденозинтрифосфат; НАДФ – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат; НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид; ГАМК – γ-аміномасляна кислота.

Комплексна оцінка стану пацієнта з урахуванням коморбідної патології: стандарти медичної допомоги при цукровому діабеті (ADA, 2018)

Американська асоціація діабету (ADA) регулярно видає документ під назвою «Стандарти медичної допомоги при діабеті», який складається з поточних клінічних рекомендацій. Цей протокол сприяє покращенню різноманітних компонентів медичної допомоги пацієнтам із цукровим діабетом (ЦД), встановленню цілей лікування та методів визначення його якості. Мультидисциплінарний комітет експертів поновлює ці стандарти щороку або навіть частіше.

Пацієнт-центрованість медичної допомоги

Рекомендація. Для покращання наслідків лікування та якості життя треба застосовувати пацієнт-центрований стиль спілкування. Його характеристиками є опора на сильні сторони особистості пацієнта, застосування активного слухання, виявлення уподобань і переконань хворого, оцінка потенційних перешкод результативному лікуванню.

Коментар. Успішна оцінка стану пацієнта залежить від стосунків між хворим та мультидисциплінарною командою лікарів. Модель медичної допомоги при хронічних хворобах передбачає пацієнт-центрований підхід до медичної допомоги, який вимагає тісної співпраці між пацієнтом та залученими до його ведення лікарями. Особи з ЦД мають отримувати медичну допомогу від міждисциплінарної команди медичних працівників, яка може включати терапевтів, медсестер, сімейних лікарів та їхніх помічників, дієтологів, спеціалістів з фізичного навантаження, фармацевтів, стоматологів, подологів, психологів та психіатрів. Пацієнти з ЦД повинні брати активну участь у власному лікуванні, у т. ч. разом із родичами або близькими людьми та колективом лікарів складати план терапії, який передбачає модифікацію способу життя.

План лікування має створюватися з урахуванням індивідуальних вподобань, цінностей та цілей пацієнта. Також необхідно враховувати вік, когнітивні здатності, графік та умови роботи/навчання, особисті переконання, харчові звички, соціальне тло, фінансові особливості, культурні фактори, рівень грамотності, наявність ускладнень ЦД, тривалість хвороби, коморбідні стани, пріоритети в лікуванні та очікувану тривалість життя. Для підтримки спроб самоконтролю пацієнтів необхідно застосовувати різноманітні стратегії та техніки, у т. ч. навчання самостійному вирішенню проблем у всіх аспектах медичної допомоги при ЦД.

При спілкуванні лікаря з пацієнтами та їхніми родинами варто прояснити, що на контроль глікемії впливає велика кількість факторів, однак розроблений у співпраці план лікування та здоровий спосіб життя здатні значно покращити прогноз хвороби та самопочуття пацієнта. Отже, метою спілкування лікаря та пацієнта є встановлення колегіальної співпраці, а також оцінка та протидія перешкодам самостійного контролю хвороби без звинувачування пацієнта за недотримання режиму лікування в разі недостатнього результату. Звичні лікарям терміни «низька прихильність» або «поганий комплаєнс» передбачають пасивно-слухняну роль для пацієнта з ЦД, який повинен лише коритися наказам лікаря. Це суперечить сучасній концепції активної ролі людей з діабетом у щоденному прийнятті рішень стосовно власного здоров'я, планування, моніторингу, оцінки та вирішення проблем терапії ЦД. Відсутність засудження періодичних невдач самолікування, щире співчуття та різноманітні техніки активного слухання (відкриті питання, рефлективні твердження, підсумовування слів пацієнта) можуть значно допомогти в співпраці лікаря та пацієнта. Позитивні переконання хворого стосовно власної здатності контролювати лікування діабету є важливим психосоціальним фактором, який тісно пов'язаний з успішним самолікуванням та кращим прогнозом.

Комплексна медична оцінка

Рекомендації. При першому відвідуванні лікаря має бути проведена комплексна медична оцінка стану пацієнта, яка складається з підтвердження діагнозу та класифікації ЦД, оцінки ускладнень діабету та потенційних коморбідних станів, перегляду попереднього лікування та контроль факторів ризику, залучення пацієнта до створення плану тривалого лікування та медичної допомоги в цілому. Такі візити повинні включати деякі компоненти первинної оцінки, в т. ч. анамнез за період з минулого візиту; оцінку прийому ліків, ознак непереносимості чи побічних ефектів; фізикальне обстеження; лабораторні обстеження (контроль глікованого гемоглобіну та метаболічних цільових показників); оцінку ризику ускладнень, рівня самоконтролю ЦД, харчування, психосоціального здоров'я, потреби у скеруванні до вузьких спеціалістів, вакцинаціях або скринінгових обстеженнях.

Коментар. Комплексна медична оцінка передбачає первинний та подальший аналіз стану пацієнта, ймовірності ускладнень, психосоціального статусу, коморбідних станів із залученням пацієнта до цього процесу. Лікар повинен розставити пріоритети між компонентами медичної оцінки в залежності від наявних ресурсів та часу. Комплексна медична оцінка потребує своєчасного забезпечення повної інформації для оптимального ведення пацієнта. На додачу до анамнезу, фізикального обстеження та лабораторних аналізів лікар повинен оцінити поведінкові звички пацієнта стосовно контролю хвороби, харчування, психосоціальне здоров'я, а також надати поради стосовно щеплень. Необхідно розглянути потребу в оцінці патернів та тривалості сну, оскільки нещодавній метааналіз довів, що низька якість сну, надто короткий та надто тривалий сон асоціювалися з вищим показником глікованого гемоглобіну в осіб з ЦД 2 типу. На початку лікування пацієнт повинен відвідувати лікаря раз на 3-6 міс, надалі – щорічно.

Імунізація

Рекомендації

1. Діти та дорослі з ЦД повинні підлягати всім рутинним щепленням відповідно до віку.
2. Щорічна вакцинація проти грипу рекомендована всім людям від 6 міс, у т. ч. особам з діабетом.
3. Дітям до 2 років рекомендована вакцинація проти пневмококових захворювань, зокрема пневмококової пневмонії, за допомогою 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (PCV13).
4. Особи з ЦД віком 2-64 років повинні також отримувати 23-валентну пневмококову полісахаридну вакцину (PPSV23).
5. У віці ≥65 років незалежно від анамнезу вакцинації необхідне додаткове щеплення PPSV23.
6. Невакцинованим дорослим (19-59 років) треба призначати серію з 3 доз вакцини від гепатиту В.
7. Необхідно розглянути можливість призначення серії з 3 доз вакцини від гепатиту В невакцинованим дорослим віком ≥60 років.

Коментар. Діти та дорослі з ЦД підлягають щепленням відповідно до вікових норм. Таким пацієнтам властивий вищий ризик гепатиту В, а також ускладнень грипу та хвороб пневмококової етіології. У зв'язку з цим Дорадчий комітет з імунізації Центру з контролю та профілактики хвороб особливо наполягає на відповідних щепленнях у цього контингенту. Щеплення від правцю-дифтерії-кашлюка, кору-паротиту-краснухи, папіломавірусної інфекції людини та оперізуючого лишаю такі ж важливі у дорослих з ЦД, як і в загальній популяції.

Грип є поширеним інфекційним захворюванням, асоційованим з високою захворюваністю та смертністю у вразливих популяціях (діти, особи похилого віку, люди з хронічними захворюваннями), яке, однак, можливо попередити. Щеплення від грипу в осіб з ЦД достовірно зменшує кількість госпіталізацій з приводу як грипу, так і власне діабету.

Особи з ЦД можуть характеризуватися підвищеним ризиком бактеремічної форми пневмококової інфекції, смертність при якій становить 50%. Тому ADA поділяє погляди Центру контролю та профілактики хвороб щодо отримання дорослими віком ≥65 р. додаткового щеплення 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною (PPSV23) незалежно від попереднього анамнезу щеплень.

Серед осіб з ЦД 1 та 2 типу спостерігається вища частота гепатиту В, ніж у загальній популяції. Це можна пояснити більшою імовірністю контакту з інфікованою кров'ю внаслідок неправильного застосування специфічного обладнання (глюкометри, голки). У зв'язку з цим дорослим віком <60 років рекомендовано щеплення від гепатиту В. Пацієнтам віком ≥60 років вакцинація від гепатиту В може бути запропонована за рішенням особистого лікаря залежно від індивідуального ризику кожного хворого.

Оцінка коморбідних станів

Крім оцінки ускладнень діабету, лікарі та пацієнти повинні бути настороженими стосовно типових коморбідних станів, які здатні ускладнити лікування. Коморбідності ЦД є станами, що уражають осіб з діабетом частіше, ніж людей аналогічного віку без ЦД. Деякі з цих коморбідностей представлені нижче.

Аутоімунні хвороби

Рекомендація. Розглянути скринінг на аутоімунні хвороби щитоподібної залози та целіакію в осіб з ЦД 1 типу невдовзі після постановки діагнозу.

Коментар. Особам з ЦД 1 типу властивий підвищений ризик інших аутоімунних хвороб, у т. ч. розладів функціонування щитоподібної залози, первинної недостатності надниркників, целіакії, аутоімунних гастриту та гепатиту, дерматоміозиту, міастенії. Діабет 1 типу може також співіснувати з іншими аутоімунними хворобами у контексті специфічних генетичних розладів чи полігландулярних аутоімунних синдромів. При даних хворобах імунна система втрачає толерантність до специфічних пептидів власних тканин та органів.

Рак

ЦД асоційований із підвищеним ризиком раку печінки, підшлункової залози, ендометрію, товстого кишечнику, прямої кишки, молочної залози, сечового міхура. Цей зв'язок може бути наслідком спільних факторів ризику (старечий вік, ожиріння, недостатня фізична активність), але може і бути наслідком дії чинників, пов'язаних з діабетом, і фізіологічних, і ятрогенних. У зв'язку з цим треба заохочувати пацієнтів з ЦД до проходження відповідних до віку та статі скринінгових обстежень на різні ракові пухлини, а також до зниження впливу модифікованих факторів ризику раку (ожиріння, недостатня фізична активність, куріння).

Когнітивні порушення / деменція

Рекомендація. У пацієнтів з когнітивними порушеннями / деменцією в анамнезі інтенсивний контроль глікемії не здатен відновити наявний когнітивний дефіцит. Необхідно максимально пристосувати лікування до потреб пацієнта з метою уникнення значної гіпоглікемії.

Коментар. ЦД асоціюється із значно підвищеним ризиком та частотою зниження когнітивних здатностей і підвищеною загрозою розвитку деменції. Нещодавній метааналіз проспективних обсерваційних досліджень за участю осіб з ЦД виявив збільшення ризику розвитку всіх типів деменції на 73%, ризику деменції внаслідок хвороби Альцгеймера – на 56%, судинної деменції – на 127% порівняно з особами без діабету. Зворотний зв'язок також існує: у пацієнтів з деменцією внаслідок хвороби Альцгеймера частіше розвивається ЦД, ніж у осіб без цієї патології. У 15-річному проспективному аналізі за участю осіб віком >60 р. наявність діабету на початку дослідження достовірно збільшувала частоту всіх типів деменції, а також деменції внаслідок хвороби Альцгеймера та судинних розладів, стандартизовану за віком та статтю порівняно з особами з нормальною толерантністю до глюкози.

В осіб з ЦД 2 типу ступінь та тривалість гіперглікемії пов'язані з деменцією, а з підвищеним глікованим гемоглобіном та більшою тривалістю діабету асоціюється швидше зниження когнітивних здатностей. Це було підтверджено і в дослідженні ACCORD. Однак названа наукова робота не виявила різниці у когнітивній функції в групах інтенсивного та стандартного контролю глікемії. Це підтверджує рекомендацію, що не треба радити інтенсивний контроль рівня глюкози для покращення когнітивної функції в осіб з ЦД 2 типу.

В осіб з ЦД 2 типу тяжка гіпоглікемія також асоціюється зі зниженою когнітивною функцією, а особи з гіршою когнітивною функцією мають найважчу гіпоглікемію. У довготривалому дослідженні за участю осіб похилого віку з ЦД 2 типу особи з одним чи більше епізодом тяжкої гіпоглікемії мали підвищений ризик деменції, залежний від кількості гіпоглікемічних епізодів. Дослідження ACCORD з'ясувало, що з погіршенням когнітивної функції збільшується ризик тяжкої гіпоглікемії. Індивідуальна адаптація контролю рівня глюкози крові може дозволити запобігти гіпоглікемії в осіб з когнітивною дисфункцією.

В одному з досліджень з поліпшення когнітивної функції корелювало додержання середземноморської дієти, однак, нещодавній кокранівський огляд не знайшов достатньо доказів доцільності будь-яких дієтичних змін для профілактики чи лікування когнітивної дисфункції.

Систематичний огляд продемонстрував, що статини не чинять негативного впливу на когнітивні здатності, це також було підтверджено аналізом баз даних Управління із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). Отже, страх зниження когнітивної функції не повинен перешкоджати прийому статинів у осіб з діабетом та високим ризиком кардіоваскулярних хвороб.

Неалкогольна жирова хвороба печінки

ЦД асоціюється з розвитком неалкогольної жирової хвороби печинки (НАЖХП) та гепатоцелюлярної карциноми. Підвищення печінкових трансаміназ корелює із збільшенням індексу маси тіла, обводу талії, рівнів тригліцеридів, а також зі зменшенням концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Втручання, які покращують метаболічний стан у пацієнтів з ЦД (зниження маси тіла, контроль глікемії та дисліпідемії), мають сприятливий вплив і за умов НАЖХП.

Панкреатит

Рекомендація. У пацієнтів, що підлягають тотальній панкреатектомії з приводу медикаментозно рефрактерного хронічного панкреатиту, необхідно розглянути можливість аутотрансплантації острівців підшлункової залози для запобігання постхірургічного ЦД.

Коментар. ЦД тісно пов'язаний з хворобами екзокринного апарату підшлункової залози на кшталт панкреатиту, які можуть порушувати загальну архітектуру чи фізіологію залози, що викликають як екзокринну, так і ендокринну дисфункції. Порушення екзокринної функції підшлункової залози визначаються у половини пацієнтів з ЦД. Особи з діабетом мають також вдвічі більший ризик розвитку гострого панкреатиту. І навпаки, прediабет та/або діабет розвиваються приблизно у третини хворих після епізоду гострого панкреатиту, тобто зв'язок має двосторонній характер. Післяпанкреатитний ЦД може включати як появу діабету, так і маніфестацію раніше недіагностованого ЦД. Дослідження за участю пацієнтів, що проходили конкретну терапію ЦД, показало, що за умов такого лікування панкреатит може виникати частіше.

Близько третини хворих, що підлягають тотальній панкреатектомії з аутотрансплантацією острівців, упродовж року після операції не потребують інсулінотерапії. Обсерваційні дослідження показали, що функція острівців у деяких пацієнтів зберігається протягом декади після оперативного втручання. При з'ясуванні показань до цієї операції та виборі оптимального моменту для її проведення треба враховувати фактори як з боку пацієнта, так і з боку хвороби. Операцію необхідно проводити у високоспеціалізованому закладі з досвідом таких втручань.

Переломи

Ризик вікових переломів стегна достовірно вищий у осіб обох статей з ЦД і 1 (відносний ризик 6,3), і 2 типу (відносний ризик 1,7). ЦД 1 типу асоційований з остеопорозом, тоді як при діабеті 2 типу спостерігається підвищений ризик переломів стегна, незважаючи на нормальну мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ). У трьох великих обсерваційних дослідженнях за участю осіб похилого віку оцінка МЩКТ шийки стегнової кістки за Т-шкалою та шкалою FRAX корелювала з частотою переломів стегна та інших переломів не в ділянці хребта. Ризик переломів був вищим у осіб з ЦД порівняно з учасниками без діабету за умов аналогічного віку та показників оцінки за Т-шкалою або однакових показників за шкалою FRAX. У пацієнта похилого віку з ЦД лікар повинен з'ясувати анамнез переломів, оцінити фактори ризику та рекомендувати визначення МЩКТ відповідно до віку та статі. Стратегії профілактики переломів для осіб з діабетом є аналогічними стратегіям для загальної популяції і, в основному, ґрунтуються на призначенні харчових добавок вітаміну D. Пацієнтам з ЦД 2 типу та факторами ризику переломів необхідно з обережністю призначати тіазолідиндіони та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу.

Порушення слуху

Порушення слуху (як на високих, так і на середніх/низьких частотах) частіше зустрічається в осіб з ЦД, ніж у людей без діабету, ймовірно, внаслідок нейропатії та/або судинних розладів. У дослідженні NHANES порушення слуху вдвічі частіше відзначалося на тлі ЦД, ніж за його відсутності за умов стандартизації за віком та іншими факторами ризику втрати слуху.

ВІЛ-інфекція

Рекомендації. Пацієнти з ВІЛ мають підлягати скринінгу на діабет та прediабет за допомогою визначення рівня глюкози натще кожні 6-12 міс до початку антиретровірусної терапії та через 3 міс після початку чи зміни антиретровірусної терапії. Якщо вихідні скринінгові результати є нормальними, рекомендується перевірка рівня глюкози натще щороку.

Коментар. Ризик розвитку діабету зростає під дією певних інгібіторів протеаз (ІП) та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ). Діабет вперше розвивається у >5% ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що приймають ІП, прediабет – у 15%. Прийом ІП асоціюється з інсулінорезистентністю та може призводити до апоптозу панкреатичних β-клітин. Так само НІЗТ впливають на розподіл жиру (ліпогіпертрофія, ліпоатрофія), що також пов'язано з інсулінорезистентністю. Особи з ВІЛ-інфекцією мають вищий ризик розвитку ЦД та прediабету за умов антиретровірусної терапії, тому рекомендовано періодичний скринінг. Визначення глікованого гемоглобіну недооцінює рівень глікемії в осіб з ВІЛ та не рекомендується для діагностики ЦД. В осіб з прediабетом зниження маси тіла шляхом здорового харчування та фізичних навантажень може сповільнити шлях до діабету. У разі виникнення гіперглікемії на фоні антиретровірусної терапії треба розглянути можливість припинення причинних препаратів за умов наявності безпечних та ефективних альтернативних засобів.

Низький рівень тестостерону у чоловіків

Рекомендація. У чоловіків з ЦД, у яких виявляються симптоми чи ознаки гіпогонадизму (знижене лібідо, зменшена статева активність, еректильна дисфункція), потрібно провести визначення ранкового рівня тестостерону в сироватці крові.

Коментар. Порівняно з особами без діабету аналогічного віку, пацієнти з ЦД мають нижчі рівні тестостерону. Провідним причинним фактором цього є ожиріння. Доцільність лікування за умов відсутності симптомів є суперечливою. Тестостеронозамісна терапія у чоловіків з симптоматичним гіпогонадизмом може мати переваги у вигляді поліпшення статевої функції, самопочуття, збільшення м'язової маси та сили, зростання щільності кісток. Крім ранкового загального сироваткового тестостерону, може визначатися вільний або біодоступний тестостерон (в осіб з загальним тестостероном нижче межі норми). Для диференційної діагностики між первинним та вторинним гіпогонадизмом може виникнути потреба в обстеженні і надалі (визначення лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів).

Обструктивне апное сну (ОАС)

Стандартизована за віком частота ОАС – фактора ризику розвитку кардіоваскулярних хвороб – є достовірно більшою (у 4-10 разів) за умов ожиріння, особливо центрального. Частота ОАС у популяції з ЦД 2 типу становить в межах 23%, частота будь-яких інших розладів дихання під час сну – 58%. В учасників дослідження Look AHEAD, що мали ожиріння, ця кількість перевищила 80%. Лікування ОАС (модифікація способу життя, CPAP-терапія, оральні пристрої, хірургічні втручання) істотно покращує якість життя та контроль артеріального тиску. Свідчення стосовно впливу лікування на контроль глікемії суперечливі.

Хвороби періодонту

Хвороби періодонту можуть зустрічатися частіше та мати більш тяжкий перебіг в осіб з ЦД, ніж у людей без діабету. Наявні факти свідчать, що хвороби періодонту негативно впливають на наслідки ЦД, хоча докази переваг лікування залишаються суперечливими.

Психосоціальні/емоційні розлади

Поширеність клінічно значущих психопатологічних станів значно вища за наявності ЦД, ніж за його відсутності. Лікарям потрібно звертати особливу увагу на клінічні та субклінічні симптоми, які перешкоджають пацієнту в щоденному контролі діабету. Необхідно розглянути оцінку симптомів депресії, тривожності, розладів харчової поведінки, когнітивних функцій за допомогою спеціальних схвалених діагностичних тестів при першому візиті, під час подальших консультацій та за умов змін перебігу хвороби, лікування чи життєвих обставин. Рекомендовано залучати до співпраці членів родини чи осіб, що доглядають за пацієнтом.

Тривожні розлади

Рекомендації. Треба розглянути скринінг на тривожні розлади в осіб, що проявляють тривожність чи переживання стосовно ускладнень ЦД, ін'єкцій інсуліну, інфузій, прийому ліків та/або гіпоглікемії, які перешкоджають самоконтролю хвороби, а також у тих, що демонструють страх, ірраціональні думки чи інші симптоми тривожності. У разі виявлення тривожних розладів необхідно скерувати цих пацієнтів на відповідне лікування. Пацієнтам, недостатньо обізнаним з поняттям гіпоглікемії, з чим часто пов'язаний страх цього стану, слід пройти навчання-тренінг для покращання розуміння означеного поняття.

Коментар. Симптоми тривожності та інших подібних хвороб (генералізований тривожний розлад, дисморфофобія, обсесивно-компульсивний розлад, посттравматичний стресовий розлад, різноманітні фобії) часто зустрічаються в осіб з ЦД. Згідно з даними Системи спостереження за факторами ризику розвитку неспокійної поведінки (Behavioral Risk Factor Surveillance System), протягом життя захворюваність на генералізований тривожний розлад серед пацієнтів з ЦД 1 чи 2 типу становить 19,5%. Поширені діабет-специфічні переживання пацієнтів включають страх гіпоглікемії, недосягнення цільових показників глюкози, ін'єкцій інсуліну чи інфузій. Критичним моментом появи тривожності є період розвитку ускладнень. Особи з ЦД, що намагаються надмірно контролювати хворобу, можуть відчувати симптоми обсесивно-компульсивного розладу.

Високий рівень загальної тривожності є предиктором тривожності, пов'язаної з ін'єкціями, та страху гіпоглікемії. Остання фобія може пояснити уникнення збільшення доз інсуліну чи надмірну частоту контролю рівня глюкози.

Депресія

Рекомендації

1. Лікарі мають проводити щорічний скринінг симптомів депресії у всіх пацієнтів з ЦД, особливо у осіб з депресією в анамнезі.

2. Треба розглянути визначення наявності депресії при виявленні ускладнень або при значних змінах у стані здоров'я.

3. Для лікування депресії пацієнтів необхідно скеровувати до вузьких спеціалістів, що знають методи когнітивної поведінкової терапії, міжособистісної терапії чи інші підходи, які мають доказову базу.

Коментар. Депресія в анамнезі, поточна депресія чи застосування антидепресантів є факторами ризику розвитку ЦД 2 типу, особливо за наявності інших факторів ризику (ожиріння, сімейний анамнез). Виражені депресивні симптоми та депресивні розлади уражають кожного четвертого пацієнта з ЦД 1 чи 2 типу. Отже, у популяції високого ризику (особи з ЦД 1 чи 2 типу, гестаційним та післяпологовим діабетом) рекомендовано проведення рутинного скринінгу депресивних симптомів. Незалежно від типу ЦД у жінок спостерігаються достовірно вища частота депресії, ніж у чоловіків.

Дорослі пацієнти з анамнезом депресивних симптомів потребують сталого моніторування рецидивів депресії в межах рутинної медичної допомоги.

Розлади харчової поведінки

Рекомендації

1. Лікарю варто переглянути план лікування осіб з ЦД, які мають симптоми розладів харчової поведінки чи порушені патерни харчування.

2. Треба розглянути скринінг розладів харчової поведінки за допомогою схвалених шкал у разі непоясненої гіперглікемії та втрати ваги.

3. Рекомендовано також переглянути режим лікування для визначення потенційних впливів терапії на відчуття голоду чи вживання калорій.

Коментар. За різними даними, частота розладів харчової поведінки в осіб з ЦД варіює. Найчастішим розладом серед осіб з ЦД 1 типу є пропуск ін'єкції інсуліну для провокації глюкозурії з метою втрати ваги; серед осіб з ЦД 2 типу – переїдання з супутнім відчуттям втрати контролю над їжею. У пацієнтів з діабетом 2 типу, що лікуються інсуліном, також часто відзначається навмисний пропуск ін'єкцій. Хворі з ЦД та діагностованими порушеннями харчування характеризуються високою частотою коморбідних психіатричних розладів, а також страху гіпоглікемії.

При оцінці названих порушень в осіб з ЦД необхідно з'ясувати їхню етіологію та мотивацію до них. Додаткові препарати на кшталт агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 можуть допомогти не тільки досягти цільових показників глікемії, а й регулювати відчуття голоду і вживання їжі, потенційно ліквідуючи неконтрольований голод та булімію.

Тяжкі психіатричні хвороби

Рекомендації

1. Особи, що приймають атипові антипсихотичні засоби, повинні щороку підлягати скринінгу на прediабет або діабет.

2. У підлітків чи дорослих з діабетом, яким було призначено антипсихотичні ліки другого покоління, треба ретельно моніторувати зміни ваги, контролю глікемії та холестерину, а за необхідності переглядати лікування.

3. Моніторинг самоконтролю діабету повинен бути включений до цілей терапії в осіб з ЦД та тяжкими психіатричними хворобами.

Коментар. Дослідження за участю осіб з тяжкими психіатричними хворобами, в т. ч. шизофренією, виявляють достовірно більшу частоту ЦД 2 типу в цій популяції. У зв'язку з цим пацієнти з шизофренією мають підлягати моніторуванню наявності ЦД 2 типу. Порушення мислення, в т. ч. критичного, перешкоджає уникненню факторів ризику розвитку ЦД 2 типу, наприклад, обмеженню їжі чи контролю ваги. Узгоджене лікування діабету чи прediабету та психіатричних хвороб допомагає досягти цілей лікування ЦД. Доречно зазначити, що пацієнти, які приймають антипсихотики другого покоління, так звані атипові, наприклад, оланзапін, вимагають більш прицільного моніторування в зв'язку з підвищеним ризиком ЦД 2 типу, асоційованим з цими засобами.

American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018 Jan; 41(Supplement 1): S28-S37.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Прегадол
Pregabalin

Звільнись
від болю

- Доведена ефективність при лікуванні нейропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та фіброміалгії
- Забезпечує зниження больового синдрому та покращення сну впродовж першого тижня лікування
- Володіє вираженим анксіолітичним ефектом

Коротка інформація про лікарський засіб Прегадол. Склад: 1 капсула містить прегабаліну 75 мг або 150 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Прегабалін призначати у дозі 150-600 мг /добу, розподіливши її на 2-3 прийоми. Лікарський засіб можна приймати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями є запаморочення і сонливість. Можливе виникнення ейфоричного настрою, сплутанності свідомості, дратівливості, зниження лібідо, дезорієнтації, безсоння, підвищення апетиту, порушень зору, диспепсичних розладів,збільшення маси тіла. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції застосування. РП № UA/16387/01/01; № UA/16387/01/02 від 25.10.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ.

БХФЗ bcpp
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру 17
Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40
www.bcpp.com.ua

Прегабалин – международный стандарт терапии диабетической периферической нейропатии

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) представляет собой одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа: по данным разных источников, этой патологией страдает 30-40% больных СД (Iqbal Z. et al., 2018; Azmi S. et al., 2019). Принимая во внимание последние статистические данные о прогрессивном росте распространенности СД во всем мире, эксперты ожидают увеличения количества пациентов с ДПН (Iqbal Z. et al., 2018).

Еще одним фактором, определяющим пристальное внимание врачей всего мира к этой проблеме, является значительное экономическое бремя, ассоциированное с ДПН. Столь высокая распространенность, значимое ухудшение качества жизни и увеличивающаяся социально-экономическая значимость предопределили появление нескольких нормативных документов, регламентирующих особенности фармакологической терапии ДПН. В настоящее время опубликовано 5 международных практических руководств по лечению ДПН, подготовленных экспертами различных авторитетных медицинских сообществ.

Несмотря на некоторые различия в положениях упомянутых нормативных документов, эксперты Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE), Американской академии неврологов (AAN), Американской ассоциации диабета (ADA), Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) и Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) единодушно утверждают, что терапией первой линии ДПН может быть прегабалин. Почему представители различных обществ из разных стран мира настолько солидарны в решении вопроса медикаментозной терапии ДПН? Чем обусловлен выбор ведущих специалистов? Что особенного в прегабалине – препарате выбора? В данной статье постараемся дать исчерпывающие ответы на эти непростые вопросы.

Прегабалин: от фармакологических особенностей к клиническому применению

Фармакокинетические особенности

Известно, что дисфункция периферических нервных волокон при СД может сопровождаться появлением разнообразных клинических симптомов, однако наиболее частой формой поражения нервной системы является болевая дистальная симметричная полинейропатия. Независимыми факторами, определяющими ее появление, признаны длительное течение СД, неудовлетворительный контроль гликемии и уровня липидов в плазме крови, женский пол. Помимо выраженного болевого синдрома, вынуждающего обращаться за медицинской помощью, пациентов беспокоят нарушение сна, тревожность, слабость. Все перечисленные симптомы успешно купирует прегабалин, имеющий высокое сродство к α_2-δ-протеину в центральной нервной системе.

По своей структуре прегабалин подобен нейтротрансмиттеру ГАМК, обладающей ингибиторными свойствами, но механизм действия прегабалина отличается от ГАМК-эргической модуляции и окончательно еще не изучен (Azmi S. et al., 2019). Связываясь с субъединицей кальциевых каналов на пресинаптических терминалях нейронов, прегабалин способствует уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров (глутамата, норадреналина, субстанции Р), что замедляет передачу нервного импульса на следующий нейрон и в итоге приводит к уменьшению болевого синдрома.

Несмотря на то что механизм действия прегабалина подобен таковому габапентина, прегабалин обладает улучшенным фармакокинетическим профилем по сравнению со своим предшественником: он быстро всасывается, имеет высокую биодоступность (не менее 90%), обладает линейной фармакокинетикой и длительным периодом полувыведения, не связывается с белками и не метаболизируется в печени, выводится с мочой в неизмененном виде. Эти фармакологические особенности обусловливают целый ряд клинических преимуществ прегабалина: его можно принимать независимо от приема пищи, нет необходимости контролировать концентрацию препарата в плазме крови, целесообразно назначать для двукратного приема в течение суток. Отсутствие межлекарственных взаимодействий с препаратами, метаболизирующимися в печени при помощи системы цитохрома Р450, определяет не только отсутствие гепатотоксического действия, но и возможность безопасного сочетания прегабалина с другими лекарственными средствами. Единственным нюансом, который необходимо учитывать, является почечный путь экскреции (большая часть препарата в неизмененном виде выводится почками), поэтому дозу прегабалина у лиц с почечной недостаточностью следует уменьшать.

Доказательная база

В 2004 г. прегабалин получил разрешение Управления по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для лечения нейропатической боли, в том же году его применение было одобрено в Европе. В настоящее время прегабалин используется для терапии нейропатической боли в 120 странах, причем в ряде из них он применяется также для купирования генерализованного тревожного расстройства, поскольку обладает анксиолитическими свойствами (Azmi S. et al., 2019). За 15-летнюю историю клинического применения прегабалина накоплена обширная доказательная база: результативность этого препарата доказана как в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), так и в систематических обзорах и метаанализах.

В одном из ранних РКИ, изучавшем эффективность прегабалина в лечении ДПН, Rosenstock и соавт. показали достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома, улучшение сна, нормализацию настроения и уменьшение тревожности у пациентов, принимавших прегабалин в дозе 300 мг/сут на протяжении 8 нед (n=146).

В другом РКИ определена эффективная доза прегабалина для купирования болевой ДПН (Lesser H. et al., 2004). Дизайн этого исследования предполагал рандомизацию участников для терапии прегабалином в дозе 150, 300, 600 мг/сут либо плацебо (n=338) на протяжении 5 нед. Исследователи констатировали достоверное улучшение самочувствия пациентов, принимавших прегабалин в дозе 300 и 600 мг/сут: прием препарата в указанных дозировках сопровождался снижением интенсивности болевого синдрома, восстановлением ночного сна, улучшением качества жизни. Авторы обоих исследований отмечали появление положительной динамики в самочувствии больных уже в течение первой недели терапии: на 3-4-й день выраженность болевого синдрома начинала уменьшаться, сон улучшался; позитивные сдвиги продолжались во время титрации дозы препарата, а также в фазе поддерживающего лечения. При этом в обоих РКИ зафиксированы хорошая переносимость и высокий профиль безопасности прегабалина.

Прегабалин можно с уверенностью рекомендовать больным СД вне зависимости от его типа (Parsons B. et al., 2018). Терапия прегабалином позволяет добиться снижения интенсивности болевого синдрома на 30% практически с одинаковой вероятностью как у больных СД 2 типа (отношение шансов (ОШ) 1,91; 95% ДИ 1,61-2,27), так и у пациентов с СД 1 типа (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,18-3,44; в обоих случаях p<0,01). Кроме того, прегабалин способствует значительному улучшению сна у лиц, страдающих СД 2 типа (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,69-2,39) и 1 типа (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,06-3,09; в обоих случаях p<0,05).

Относительно недавно установлен не менее значимый факт. Оказывается, результативность прегабалина не зависит от времени появления ДПН: препарат эффективно купирует как длительно существующий болевой синдром, так и недавно возникшую нейропатическую боль (Perez C. et al., 2017).

Таблица. **Рекомендации по терапии ДПН**

Линия терапии	EFNS (2010)	AAN (2011)	NICE (2013)	AACE (2015)	ADA (2017)
Первая	Амитриптиллин Дулоксетин *Прегабалин* Венлафаксин Габапентин	*Прегабалин*	Амитриптиллин Дулоксетин *Прегабалин* Габапентин	Амитриптиллин ИОЗС *Прегабалин* Габапентин Клонидин	Дулоксетин *Прегабалин*
Вторая	Трамадол Опиоиды	Амитриптиллин Дулоксетин Венлафаксин Габапентин Трамадол Опиоды Капсаицин	Амитриптиллин Дулоксетин Прегабалин Габапентин	Трамадол Тапентадол Топирамат Лидокаин 5% Капсаицин	ТЦА Габапентин
Третья			Каспаицин Трамадол		

Примечания: ИОЗС – ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина; ТЦА – трициклические антидепрессанты.

Прегабалин имеет целый ряд других преимуществ, которые представляют его в выгодном свете по сравнению с иными препаратами, использующимися в лечении ДПН. Например, греческие исследователи доказали, что прегабалин эффективнее снижает интенсивность болевого синдрома при ДПН и постгерпетической невралгии, чем габапентин (Athanasakis K. et al., 2013). Кроме того, эти авторы впервые продемонстрировали экономические преимущества терапии прегабалином: несмотря на несколько большую стоимость лечения прегабалином, общие финансовые затраты пациентов значительно ниже таковых при применении габапентина за счет уменьшения потребности в стационарном лечении и дополнительных визитах к врачу. Более подробный экономический анализ терапии прегабалином и габапентином представлен в работе A. Sicras-Mainar и соавт. (2017). Ученые установили, что длительность терапии прегабалином несколько короче, чем необходимый курс лечения габапентином (5,2 vs 5,5 мес соответственно; p=0,124). Скорректированная средняя общая стоимость терапии одного пациента при использовании прегабалина была достоверно ниже таковой при применении габапентина (2413 vs 3201 евро соответственно; p=0,002). Статистически значимые отличия зафиксированы за счет достоверно более низких затрат на здравоохранение (1307 vs 1538 евро соответственно; p<0,001), меньшего уровня расходов, не связанных со здравоохранением (1106 vs 1663 евро соответственно; p=0,023). Полученные данные авторы объяснили меньшим использованием сопутствующих препаратов, более редким посещением врачей первичной медицинской помощи и уменьшением количества дней нетрудоспособности.

Отдельно следует упомянуть о преимуществах прегабалина по сравнению с еще одним препаратом, который входит в рекомендации по лечению ДПН, – дулоксетином. В отличие от лечения дулоксетином терапия прегабалином сопровождается меньшим количеством фармакокинетических или фармакодинамических межлекарственных взаимодействий. Помимо этого, пациенты, получающие дулоксетин, чаще прибегают к дополнительному приему опиоидов. Именно поэтому J. Ellis и соавт. (2015) рекомендуют учитывать данный параметр при выборе терапии ДПН и отдавать предпочтение прегабалину.

Особенности клинического применения

Эффективность прегабалина в лечении ДПН показана в ряде систематических обзоров и метаанализов: S. Zhang и соавт. (2015), B. Parson и соавт. (2016), L. Arnold и соавт. (2017), S. Vilar и соавт. (2018), J. Waldfogel и соавт. (2018) приводят убедительные доказательства превосходства прегабалина над плацебо в купировании ДПН. Кроме того, в этих же метаанализах определены оптимальная дозировка и схема приема прегабалина: по сравнению с плацебо прегабалин в дозе 150-600 мг/день достоверно и дозозависимо уменьшает интенсивность боли и нарушений сна у пациентов с болевой формой ДПН. При этом выраженный обезболивающий эффект развивается на протяжении от 4-5 дней до 2 нед терапии (данный разброс обусловлен различиями в использованной дозе препарата). В настоящее время терапию прегабалином начинают с малых доз (75-150 мг/сут) с последующей относительно быстрой (в течение нескольких недель) титрацией до достижения максимально переносимой дозы (600 мг/сут). Авторы метаанализов подчеркивают хорошую переносимость прегабалина; наиболее типичные побочные реакции (головокружение, головная боль, сонливость) возникают достаточно редко и не ограничивают возможность длительного приема препарата.

Прегабалин – международный стандарт терапии ДПН

В настоящее время прегабалин рекомендован пятью авторитетными международными профессиональными сообществами для лечения ДПН и отнесен к терапии первой линии в отличие от дулоксетина, который признан средством выбора только в четырех руководствах (табл.).

Таким образом, ДПН – одно из наиболее распространенных осложнений СД, которое значительно ухудшает качество жизни больных. Применение прегабалина, эффективного препарата, рекомендованного пятью международными руководствами, – залог быстрого достижения клинического эффекта (успешного купирования болевого синдрома) при минимальной вероятности развития побочных явлений. Еще одним значимым преимуществом терапии прегабалином является возможность безопасно принимать его совместно со многими другими лекарственными средствами.

Прегадол – прегабалин отечественного производства

Недавно на отечественном фармацевтическом рынке появился препарат Прегадол (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»), капсулы которого содержат 75 или 150 мг прегабалина. Удобная форма выпуска, позволяющая точно подобрать максимально переносимую терапевтическую дозу препарата, в сочетании с высокой эффективностью, безопасностью и экономической привлекательностью делает международные стандарты терапии ДПН доступными широкому кругу украинских пациентов.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Лада Матвеева***

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Застосування про- та пребіотика (синбіотика) Опефера для оптимізації стандартно-протокольної терапії хронічного панкреатиту з дисбіозом товстої кишки

Л.С. Бабінець

Значний ріст захворюваності на хронічний панкреатит (ХП), постійні рецидиви, високий рівень тимчасової непрацездатності та інвалідизації хворих визначають соціально-економічну значущість цієї хвороби [7, 10, 12]. Ураження працездатної частини населення, зростання захворюваності на ХП людей молодого віку майже в 4 рази (середній вік встановлення діагнозу знизився з 50 до 39 років), збільшення на 30,0% частки жінок, зростання частоти алкогольного панкреатиту з 40,0 до 75,0% робить ХП актуальним питанням у роботі сімейного лікаря [4, 11, 12]. В Україні станом на 2018 рік налічується до одного млн хворих на ХП [7].

Серед факторів, які потенційно визначають перебіг і прогноз ХП, провідне місце займає ентеропанкреатичний синдром і, зокрема, дисбіоз товстої кишки (ДБК) [1, 8]. Наявність і глибина ДБК значною мірою визначає тяжкість перебігу ХП, вираженість трофологічних розладів, а саме: полівітамінну і полімінеральну недостатності, вторинний імунодефіцит, остеопоротичні явища, анемію та ін. [2, 3, 12].

Актуальними є також спроби оптимізувати лікування дисбіотичних явищ і полінутрієнтних порушень у хворих на ХП. Патогенетично обґрунтованим є застосування в комплексному лікуванні ХП про- та пребіотичних препаратів (ППП), які сприяють нормалізації складу мікробіоценозу товстої кишки (МБК) та відновленню функцій корисної мікрофлори товстої кишки (МФК) [3, 4, 5, 9].

Метою проведеного дослідження є визначення ефективності комплексного лікування хворих на ХП із супутнім ДБК із додатковим застосуванням про- та пребіотика (синбіотика) Опефера для корекції клінічного перебігу і трофологічних змін.

Матеріали та методи

Було обстежено 70 хворих на ХП, які проходили лікування в умовах денного стаціонару Тернопільського центру ПМД. Хворі були поділені на дві групи за програмами комплексного лікування. Вивчення впливу лікувальних програм проводили в амбулаторних умовах, починаючи з 10-14-го дня виконання базисного лікування, тобто у фазі нестійкої ремісії. Пацієнтів розподілили на 2 групи, зіставні за статтю, віком, тривалістю і ступенем тяжкості перебігу захворювання. Стандартну схему лікування (ССЛ), затверджену наказом МОЗ України від 10.09.2014 № 638 («Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при хронічному панкреатиті»), отримувало 37 хворих на ХП (1-ша група). До цієї групи увійшла 21 (56,8%) жінка і 16 (43,2%) чоловіків. У 24 (64,9%) пацієнтів спостерігали легкий, у 11 (29,7%) – середнього ступеня, а в 2 (5,4%) – тяжкий перебіг ХП. У 12 хворих виявили ДБК 1 ступеня, у 13 осіб – ДБК 2 ступеня, а також 12 пацієнтів – без ДБК. Середній вік хворих становив 51,89±2,52 року, а середня тривалість захворювання – 10,00±1,20 року.

Препарати в комплексі ССЛ призначали за вимогою, оскільки пацієнти на ХП перебували у фазі нестійкої ремісії. Обов'язковими компонентами лікування було дотримання пацієнтами збалансованого харчування, нормалізація маси тіла, уникання переїдання, виключення вживання алкоголю та куріння. ССЛ складалася з базисного лікування: регулятори моторики – спазмолітики та/або прокінетики, гастроцепін, блокатори H_2-гістамінових рецепторів і/або інгібітори протонної помпи (ІПП, пантопразол), ферментні засоби.

Друга група (33 хворих) отримувала комплексну ССЛ, посилену використанням пробіотика по 1 капсулі після основного прийому їжі тричі на день упродовж 10 днів з переходом на одноразовий прийом до одного місяця. До цієї групи увійшло 16 (48,48%) жінок і 17 (51,52%) чоловіків, середній вік пацієнтів становив 47,21±1,87 року, середня тривалість захворювання в даних пацієнтів була на рівні 9,21±1,11 року. У 19 (57,6%) хворих цієї групи спостерігався легкий, у 13 (39,4%) – середнього ступеня, а в 1 (3,0%) – тяжкий перебіг ХП. У групі було 12 пацієнтів з ДБК 1 ступеня, 10 хворих із ДБК 2 ступеня та 11 – з нормальними параметрами МФК.

Для корекції виявлених дисбіотичних змін використовували про- та пребіотик (синбіотик) Опефера (World Medicine). Цей препарат обрали через унікальне оригінальне поєднання складових у кожній капсулі: живі ліофілізовані бактерії – $1{,}94\times10^9$ КУО (*Lactobacillus rhamnosus* – $0{,}5\times10^9$ КУО, *Lactobacillus plantarum* – $0{,}2\times10^9$ КУО, *Streptococcus thermophilus* – $0{,}5\times10^9$ КУО, *Lactobacillus acidophilus* – $0{,}5\times10^9$ КУО, *Bifidobacterium spp.* (*Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis*) – $0{,}24\times10^9$ КУО); *Saccharomyces boulardii* – 65 мг; сухий екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla L.*) – 50 мг; інулін – 200 мг. Опефера запобігає розвитку: дисбіозу, гастроентериту, диспепсії; діареї (пов'язаних з прийомом антибіотиків, у тому числі при ерадикації *Helicobacter pylori*); госпітальної діареї, транзиторних дисфункцій кишечнику (діареї, закрепу, метеоризму, колік, пов'язаних зі зміною раціону харчування, поїздками та іншими причинами).

Лакто- і біфідобактерії (*Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium spp.* (*Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis*) мають високу антагоністичну активність щодо широкого спектра патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, пригнічують життєдіяльність стафілококів, шигел, ротавірусів, протея, ентеропатогенної кишкової палички, деяких дріжджоподібних грибів, перешкоджають їхній адгезії до слизової оболонки кишечнику. Лакто- і біфідобактерії створюють сприятливі умови для розвитку корисної МФК, підтримують і регулюють фізіологічну рівновагу МФК, сприяють нормалізації мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також підвищують неспецифічну резистентність організму, мають імуномодулюючі властивості, синтезують амінокислоти, вітаміни (К, групи В, зокрема пантотенову кислоту), які сприяють всмоктуванню заліза, кальцію, вітаміну D. Лакто- і біфідобактерії активізують пристінкове травлення, беруть участь у ферментативному розщепленні білків, жирів, вуглеводів і процесах метаболізму жовчних кислот і холестерину. Створюване лактобактеріями кисле середовище сприяє розвитку біфідобактерій, складових 85-95% МФК [3, 4].

Streptococcus thermophilus має максимальну лактазну активність і синтезує полісахариди, є живильним середовищем для лактобактерій, завдяки чому дані види бактерій вступають у симбіоз, компенсують метаболізм один одного і стимулюють взаємне зростання. ***Saccharomyces boulardii*** при проходженні через ШКТ надають біологічну захисну дію відносно нормальної МФК. **Екстракт квіток ромашки аптечної** (Matricaria chamomilla L.) містить ефірну олію, до складу якої входять хамазулен, прохамазулен, інші терпени і сесквітерпени, а також флавоноїди, полісахариди, макро- і мікроелементи, каротин, аскорбінову кислоту, β-ситостерин, холін, органічні кислоти. Цей комплекс біологічно активних речовин має спазмолітичні, протизапальні, антимікробні, в'яжучі, потогінні, жовчогінні і седативні властивості, підвищує секреторну діяльність травних залоз, збуджує апетит, усуває спазми кишечнику, пригнічує бродильні процеси, поліпшує функціональний стан ШКТ.

ІНУЛІН 200 мг – рослинний полісахарид, полімер D-фруктози. Позитивно впливає на функціональний стан МФК, як пребіотик стимулює зростання біфідобактерій, збільшує всмоктування кальцію і магнію, сприяє нормалізації ліпідного і вуглеводного обміну [4, 8].

Опеферу в цьому дослідженні застосовували по 1 капсулі тричі на день після їди, запиваючи водою, упродовж 10 днів з переходом на одноразовий прийом терміном до одного місяця.

Етіопатогенетичні чинники визначали за допомогою клініко-анамнестичного методу. Всім хворим на ХП проводили стандартизоване клініко-лабораторне обстеження. Якість життя (ЯЖ) оцінювали за допомогою анкет опитувальників SF-36 та GSRS. Для оцінки трофологічного статусу визначали антропометричні показники [5]. Структурний стан підшлункової залози (ПЗ) вивчали УЗ-методом, оцінювали в балах за Марсельсько-Кембриджською класифікацією [9, 12]; Екскреторну функцію ПЗ – за рівнем панкреатичної α-еластази методом імуноферментного аналізу. Оцінювали дані копрограми, показники панкреатичної α-амілази в крові за методом Каравея та амілази сечі. Ендокринну недостатність ПЗ визначали за рівнем глюкози в крові натще.

Сироваткове залізо визначали набором для фотометричного колориметричного вимірювання; загальну залізозв'язуючу здатність сироватки (ЗЗЗС) – набором Human Total iron-binding activity; сироватковий трансферин – набором реагентів Transferrin Audit Diagnostics; сироватковий феритин – набором реагентів Ferritin Audit Diagnostics; латентну залізозв'язуючу здатність сироватки (ЛЗЗС) та насичення трансферину залізом (НТЗ) розраховували за певними формулами. Для оцінки МБК проводили бактеріологічне дослідження калу із підрахунком колоній біфідо- і лактобактерій, *E. coli*, умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ), гемолітичних та інших патологічних мікроорганізмів за методикою Р.В. Епштейн-Литвак та Ф.Л. Вільшанської. Глибину ДБК оцінювали за ступенями за І.Б. Куваєвою, К.С. Ладо [1, 4].

Для аналізу отриманих даних використовували параметричні показники (методом варіаційної статистики Fisher-Student), коефіцієнт кореляції Пірсона (r), а при неправильному розподілі даних застосовували непараметричні методи: U-критерій Манна-Уїтні, Т-критерій Вілкоксона, метод Фішера, або критерій χ^2, коефіцієнт кореляції Спірмена (R).

Результати та обговорення

Вихідні дані за всіма дослідженими параметрами у 1-й та 2-й групах були зіставними і достовірно не відрізнялися ($p>0{,}05$). До початку лікування у 1-й групі було 12 хворих з ДБК 1 ступеня, 13 осіб з ДБК 2 ступеня, а також 12 пацієнтів без ДБК, у 2-й групі – 12 пацієнтів з ДБК 1 ступеня, 10 хворих із ДБК 2 ступеня та 11 – з нормальними параметрами МФК, що вказує на вихідні дані.

Проаналізувавши отримані результати бакпосівів калових мас у хворих на ХП після застосування комплексної ССЛ, встановили нормалізацію їх показників. Збільшилося число цукролітичної флори: лактобактерії – на порядок, біфідобактерії – на два порядки; на два порядки зменшилася загальна кількість *E. coli* та рівень *E. coli* зі зміненими ферментативними властивостями, кількість грибів та УПМ також зменшилася до нормальних рівнів, а патогенні гемолітичні мікроорганізми та золотистий стафілокок взагалі не висівалися. Провівши оцінку ефективності включення курсу лікування Опеферою до ССЛ, встановили достовірно ($p<0{,}05$) вищий рівень поліпшення в 2-й групі за всіма параметрами, ніж у 1-й. Кількість лактобактерій у 2-й групі стала на порядок більшою, ніж в 1-й, біфідобактерій – відповідно на два порядки, число *E. coli* та грибів – на порядок меншим, а лактозонегативних *E. coli* – на два порядки, гемолітичних мікроорганізмів,

Таблиця 1. **Зміна клінічних показників у хворих на ХП під дією лікування із застосуванням ППП Опефера**

Клінічний симптом	Група хворих на ХП			
	До лікування ССЛ + ППП (n=33)		Після лікування ССЛ + ППП (n=33)	
	абс.	%	абс.	%
Больовий синдром	28	84,8	10*	30,3
Еквіваленти болю	3	9,1	0	0
Диспепсичний синдром	33	100,0	11*	33,3
Метеоризм і бурчання	18	54,5	4*	12,1
Нудота	22	66,7	10*	30,3
Відчуття важкості	11	33,3	4*	12,1
Проноси	13	39,4	1*	3,0
Закрепи	11	33,3	0*	0
Астеноневротичний синдром	25	75,8	15*	45,5

*Примітка: * – статистично значима динаміка клінічного прояву під впливом проведеного лікування за даними обчислення критерію χ^2.*

золотистого стафілококу та УПМ – на три порядки меншим, ніж у 1-й групі.

У таблиці 1 наводимо динаміку клінічних симптомів під впливом програми лікування із включенням Опефери.

За отриманими даними, найбільший ефект комплексна терапія мала на розлади випорожнень – у всіх пацієнтів із закрепами вони нормалізувалися, а проноси спостерігались в одному випадку. Також треба відмітити її статистично значимий вплив і на іншу симптоматику: больовий синдром зменшився на 54,5%, зникли скарги на еквіваленти болю, диспепсія – на 66,7%, метеоризм – на 42,4%, нудота – на 36,4%, важкість – на 21,2%, астеноневротичні прояви – на 30,3%.

Далі провели порівняльний аналіз антропометричних параметрів і показників структурно-функціонального стану ПЗ під впливом ССЛ та комбінованої схеми лікування. Отримані результати наводимо в таблиці 2.

Провівши аналіз даних, встановили, що комплексна терапія із застосуванням ППП Опефера мала достовірний ефект на динаміку рівня панкреатичної α-еластази, її рівень зріс із 149,03±5,04 мкг/г до 183,58±4,43 мкг/г, що свідчить про відновлення екзокринної функції ПЗ в обстежуваних хворих, також отримали достовірно позитивне зниження даних УЗД ПЗ із 3,48±0,16 бала до 1,61±0,10 бала та показників копрограми із 3,21±0,12 бала до 2,00±0,12 бала. Повторне визначення ІМТ та ТШЖС не виявило достовірних статистичних змін, проте ОМП достовірно зросла із 25,80±0,69 см до 26,22±0,64 см, що свідчить про початок відновлення соматичного пулу білка в організмі хворих на ХП.

Аналіз отриманих результатів лікування у 1-й та 2-й групах виявив достовірно вищий рівень позитивних змін під впливом комплексної схеми лікування із включенням ППП Опефера: значення діастази стало нижчим на 17,06 г/(год×л), амілази – на 3,52 мг/(год×мл), копрограми – на 0,49 бала, даних УЗ-характеристики ПЗ – на 0,99 бала, рівень панкреатичної α-еластази підвищився на 26,44 мкг/г, практично досягнувши нормального рівня.

Отже, було доведено достовірно вищий рівень ефективності комплексної терапії із застосуванням ППП порівняно із ССЛ. Включення Опефери до стандартно-протокольного лікування є ефективним і доцільним для відновлення зовнішньосекреторної функції ПЗ.

Наступним етапом дослідження стало порівняння ефективності впливу запропонованих схем лікування на динаміку показників обміну заліза у хворих на ХП. Отриманні дані представлено в таблиці 3.

Проаналізувавши отримані результати, встановили достовірне ($p<0,05$) зростання рівня гемоглобіну з 110,85±2,85 г/л до 129,73±1,67 г/л, еритроцитів з 3,64±0,06×10^{12}/л до 4,17±0,07×10^{12}/л, сироваткового заліза з 10,98±0,76 мкмоль/л до 17,35±1,03 мкмоль/л, феритину з 40,58±4,51 нг/мл до 61,62±2,30 нг/мл, насичення трансферину залізом з 15,65±1,22% до 28,42±2,05% та зниження ЗЗЗС з 72,83±1,48 ммоль/л до 63,39±1,26 ммоль/л і ЛЗЗС з 61,85±2,04 ммоль/л до 46,04±2,11 ммоль/л, що вказує на відновлення показників обміну заліза та зменшення глибини проявів анемічного синдрому у хворих на ХП під впливом загальноприйнятої програми терапії. Результати лікування у 2-й групі хворих на ХП також достовірно були кращими, ніж у 1-й групі. Рівень гемоглобіну у 2-й групі переважав над таким у 1-й на 7,49 г/л, еритроцитів – відповідно на 0,31×10^{12} /л, загального білка – на 9,44 г/л, сироваткового заліза – на 4,16 мкмоль/л, НТЗ – на 9,32%, феритину – на 13,62 нг/мл; значення ШОЕ у 2-й групі було нижчим, ніж у 1-й, на 2,87 мм/год, ЗЗЗС – на 9,48 ммоль/л, ЛЗЗС – на 13,63 ммоль/л, трансферину – на 49,20 мг/дл. Отже, застосування Опефери достовірно підвищило ефективність комплексного лікування хворих на ХП із супутнім ДБК.

Черговим етапом дослідження було вивчення ефективності впливу комплексної терапії на стан ЯЖ у хворих на ХП за шкалами опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS. Отримані результати наводимо в таблиці 4.

Проаналізувавши динаміку рівня ЯЖ за шкалами спеціалізованого гастроентерологічного опитувальника при застосуванні комплексної терапії із включенням ППП Опефера, встановили статистично значимі ($p<0,05$) зміни у 2-й групі стосовно таких до лікування за всіма параметрами, на відміну від 1-ї групи, де статистично значимими виявилися зміни лише за трьома шкалами (АП, RS і IS). При порівнянні ефективності лікувальних програм у 1-й та 2-й групах виявили, що значення шкали АП у першому випадку знизилося на 13,7%, а в другому – на 17,1% ($p<0,01$), RS – на 14,4% і на 18,4% ($p<0,05$), DS – на 5,0% і на 23,9% ($p<0,001$), CS – на 4,1% і на 19,0% ($p<0,01$), IS – на 15,0% і на 24,6% ($p<0,01$) відповідно. Це довело вищу статистично значиму ефективність комплексної терапії із використанням про- та пребіотика (синбіотика) Опефера.

Таким чином, включення синбіотика Опефера до стандартно-протокольної терапії хворих на ХП із супутнім ДБК сприяло достовірному зростанню рівня ЯЖ на 16,5% за параметрами опитувальника GSRS, відновленню зовнішньосекреторної функції ПЗ, поліпшенню показників анемії в середньому на 33,9%; повній нормалізації стану мікрофлори товстої кишки (лише у 10 хворих спостерігалися дисбіотичні зміни 1 ступеня) ($p<0,05$), що довело доцільність включення Опефери для корекції виявлених трофологічних порушень в комплексне лікування ХП із супутнім ДБК за наступною схемою: по 1 капсулі тричі на день після їди, запиваючи водою, упродовж 10 днів з переходом на одноразовий прийом Опефери терміном до одного місяця.

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця 2. **Динаміка досліджуваних лабораторно-інструментальних показників у хворих на ХП під дією різних схем лікування**

Показник	Група хворих на ХП				p_4
	До лікування ССЛ (n=37)	Після лікування ССЛ (n=37)	До лікування ССЛ + ППП Опефера (n=33)	Після лікування ССЛ + ППП Опефера (n=33)	
ІМТ, кг/см^2	24,26±0,67	24,36±0,64 p_2>0,05	25,20±0,48 p_1>0,05	25,31±0,42 p_2>0,05	p_3>0,05
ТШЖС, мм	14,24±0,76	14,35±0,75 p_2>0,05	15,38±0,68 p_1>0,05	15,97±0,55 p_2>0,05	p_3>0,05
ОМП, см	24,39±0,54	24,65±0,54 p_2>0,05	25,62±0,63 p_1>0,05	26,22±0,64 p_2<0,001	p_3>0,05
Діастаза сечі, г/(год×л)	132,78±6,49	101,30±5,12 p_2<0,01	141,67±4,15 p_1>0,05	84,24±5,31 p_2<0,001	p_3<0,05
Амілаза крові, мг/(год×мл)	29,35±1,42	26,94±0,73 *p_2<0,05	31,68±1,39 p_1>0,05	23,42±1,23 p_2<0,001	p_3<0,05
Глюкоза крові, ммоль/л	4,87±0,09	4,91±0,08 p_2>0,05	5,05±0,10 p_1>0,05	4,17±0,05 p_2<0,001	p_3<0,001
Копрограма, балів	3,35±0,15	2,49±0,14 p_2<0,05	3,30±0,15 p_1>0,05	2,00±0,12 p_2<0,001	p_3<0,001
Панкреатична α-еластаза, мкг/г	141,22±5,83	157,14±4,78 p_2<0,01	149,03±5,04 p_1>0,05	183,58±4,43 p_2<0,001	p_3<0,01
УЗД ПЗ, балів	3,78±0,18	2,78±0,15 p_2<0,01	3,48±0,16 p_1>0,05	1,79±0,11 p_2<0,001	p_3<0,001

Примітки: p_1 – достовірна відмінність даних до лікування у 1-й та 2-й групі; p_2 – достовірна відмінність даних до і після лікування у своїй групі; p_3 – достовірна відмінність даних після лікування у 1-й та 2-й групі; ОМП – окружність м'язів плеча; ТШЖС – товщина шкірно-жирової складки; ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 3. **Динаміка показників анемічного синдрому у хворих на ХП під дією лікування із застосуванням ППП Опефера**

Показник обміну заліза	Група хворих на ХП				p_3
	до лікування ССЛ (n=37)	Після лікування ССЛ (n=37)	До лікування ССЛ + ППП (n=33)	Після лікування ССЛ + ППП (n=33)	
Гемоглобін, г/л	110,08±2,37	122,24±1,71 p_2<0,05	110,85±2,85 p_1>0,05	129,73±1,67 p_2<0,0001	p_3<0,01
Еритроцити, ×10^{12}/л	3,54±0,05	3,86±0,05 p_2<0,05	3,64±0,06 p_1>0,05	4,17±0,07 p_2<0,0001	p_3<0,001
ШОЕ, мм/год	10,76±0,88	8,81±0,69 p_2<0,01	10,70±0,79 p_1>0,05	5,94±0,49 p_2<0,0001	p_3<0,01
Загальний білок, г/л	66,99±1,40	67,01±1,36 p_2>0,05	66,30±1,54 p_1>0,05	76,45±1,08 p_2<0,0001	p_3<0,001
Сироваткове залізо, ммоль/л	12,13±0,73	13,19±0,96 p_2>0,05	10,98±0,76 p_1>0,05	17,35±1,03 p_2<0,0001	p_3<0,01
НТЗ, %	17,02±1,13	19,10±1,65 p_2<0,05	15,65±1,22 p_1>0,05	28,42±2,05 p_2<0,0001	p_3<0,001
ЗЗЗС, ммоль/л	72,90±1,43	72,87±1,54 p_2>0,05	72,83±1,48 p_1>0,05	63,39±1,26 p_2<0,0001	p_3<0,001
ЛЗЗС, ммоль/л	60,77±1,76	59,67±2,34 p_2<0,05	61,85±2,04 p_1>0,05	46,04±2,11 p_2<0,0001	p_3<0,001
Трансферин, мг/дл	365,73±13,05	346,26±13,42 p_2>0,05	358,43±13,61 p_1>0,05	297,06±8,16 p_2<0,0001	p_3<0,01
Феритин, нг/мл	41,07±4,35	48,00±5,14 p_2<0,01	40,58±4,51	61,62±2,30 p_2<0,0001	p_3<0,05

Примітки: p_1 – достовірна відмінність даних до лікування у 1-й та 2-й групі; p_2 – достовірна відмінність даних до і після лікування у своїй групі; p_3 – достовірна відмінність даних після лікування у 1-й та 2-й групі; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

Таблиця 4. **Динаміка показників рівня ЯЖ у хворих на ХП під дією лікування із застосуванням ППП Опефера**

Шкала опитувальника GSRS	Група хворих на ХП				p_3
	До лікування (n=37)	Після лікування ССЛ (n=37)	До лікування (n=33)	Після лікування ССЛ + ППП (n=33)	
АР (абдомінальний біль)	10,24±0,28	8,84±0,25 p_2<0,01	9,55±0,31 p_1>0,05	7,91±0,24 p_2<0,001	p_3<0,01
RS (гастральний рефлюкс)	11,49±0,34	9,84±0,29 p_2<0,01	10,88±0,33 p_1>0,05	8,88±0,22 p_2<0,001	p_3<0,05
DS (діарея)	10,86±0,71	10,32±0,60 p_2>0,05	10,00±0,71 p_1>0,05	7,61±0,32 p_2<0,001	p_3<0,001
CS (закреп)	8,59±0,60	8,24±0,51 p_2>0,05	7,67±0,57 p_1>0,05	6,21±0,30 p_2<0,001	p_3<0,01
IS (диспепсія)	14,38±0,43	12,22±0,37 p_2<0,01	14,39±0,42 p_1>0,05	10,85±0,33 p_2<0,001	p_3<0,01

Примітки: p_1 – достовірна відмінність даних до лікування у 1-й та 2-й групі; p_2 – достовірна відмінність даних до і після лікування у своїй групі; p_3 – достовірна відмінність даних після лікування у 1-й та 2-й групі.

А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Роль лактата в клинической практике

Лактат или молочная кислота (2-гидроксипропановая кислота) является нормальным продуктом метаболизма и образуется из пировиноградной кислоты в анаэробных условиях в тканях скелетных мышц (25%), мозге (20%), коже (25%), эритроцитах (20%), лейкоцитах, слизистой оболочке тонкой кишки и мозговом веществе почек.

Преимущественно лактат метаболизируется в печени (60%), почках (30%), и лишь небольшое его количество утилизируется в других тканях (10%). Определение уровня лактата в крови предоставляет ценную информацию для дифференциального диагноза и менеджмента гиперлактемии при таких состояниях, как шок (септический, кардиогенный, гиповолемический, дистрибьютивный), при осложнении системных заболеваний (сахарный диабет (СД), алкоголизм, панкреатит, рак, инфекции), заболеваниях сердца, гипоксемии, тяжелой анемии, инфаркте кишечника, интерференции лекарственных препаратов, асфиксии новорожденных, физических нагрузках, редких врожденных нарушениях обмена веществ.

Эволюция представлений о лактате

Первое описание лактата относится к 1780 г., когда шведский аптекарь и химик Carl Wilhelm Scheele обнаружил его в кислом молоке. Новая кислота получила название mjolksyra, что означает «молочная кислота». Период между открытием лактата (1780) и исследованием мышц W. Fletcher и F. Hopkins (1907) назван «эрой премолочной кислоты». В это время наиболее важным для физиологии был результат, полученный J. Berzelius в 1807 г. Он обнаружил повышение лактата в мышцах только что убитых оленей. Ученый сделал вывод о том, что количество молочной кислоты пропорционально нагрузке, которую выполняли мышцы. J. Berzelius полагал, что лактат, найденный в мышцах, аналогичен таковому, обнаруженному C. Scheele в 1780 г. в кислом молоке. Однако в 1848 г. H. Engelhardt, а затем в 1873 г. J. Wislicenus сообщили о различных свойствах молочной кислоты в мышцах и кислом молоке. Сейчас известно, что ткани человека и животных продуцируют почти исключительно L(+) лактат, в то время как микроорганизмы могут производить D(-) лактат или иногда комбинацию D(-) и L(+), что может привести к рацемическим смесям, например в ферментированном молоке (рис. 1).

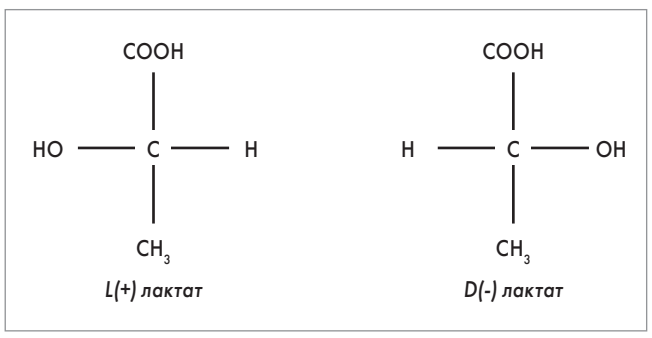


Рис. 1. Изомеры лактата L(+) и D(-)

Наличие лактата в крови человека при патологических состояниях после смерти впервые отметил Johann Joseph Scherer (1843). Он обнаружил повышенный уровень молочной кислоты в крови у двух женщин, умирающих от родильной горячки (послеродовый септический шок). Через несколько лет аналогичные данные были получены у пациентов с различными заболеваниями. В 1847 г. немецкий химик von Liebig (основатель мировой школы химии) отметил присутствие лактата в мышечной ткани у мертвых организмов. Вскоре после этого W. Fletcher и F. Hopkins обнаружили, что повышение лактата приводит к увеличению кислотности в мышцах и фактически связали это с данными, полученными ранее J. Berzelius. Лактатацидоз как клинический синдром был впервые описан W. Huckabee в 1958 г. – это повышение уровня лактата в крови вследствие его гиперпродукции или снижения элиминации, или сочетание этих факторов. После проведения ряда важных физиологических экспериментов были определены различные уровни лактата в крови и отношение лактат/пируват при различных кислорододефицитных состояниях, а также при экстремальных упражнениях, низком содержании кислорода в воздухе, с нарушением сердечного выброса. R. Cohen и H. Woods в 1976 г. выделили 4 типа лактатацидоза: A, B1, B2, B3.

Метаболизм лактата

Лактат является продуктом метаболического пути – гликолиза, состоящего из 10 стадий, катализируемых ферментами, находящимися в цитозоле клеток человека, где происходит окисление глюкозы без потребления кислорода, т. е. в анаэробных условиях. На последнем этапе гликолиза пируват восстанавливается до лактата с помощью фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а кофермент никотинамидадениндинуклеотида (NAD) окисляется до NAD^+. При этом происходит выделение 2 молей аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), которая является основным источником энергии и используется клетками как топливо. В аэробных условиях пируват диффундирует в митохондрии клетки и через цикл Кребса продуцирует дополнительно 36 молей АТФ (рис. 2).

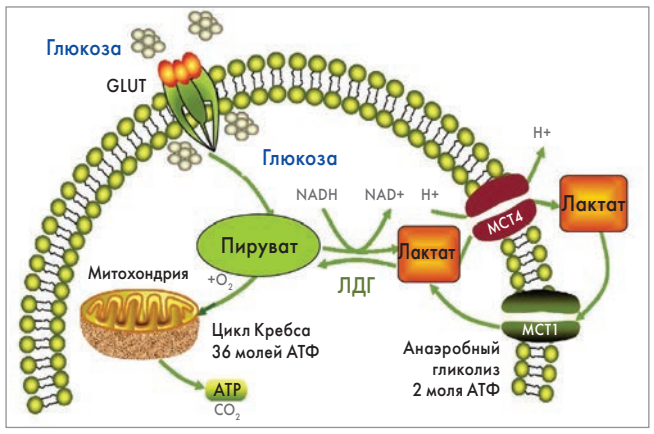


Рис. 2. Метаболизм глюкозы до лактата

Примечания: GLUT – транспортер глюкозы, MCT – монокарбоксилатный транспортер.

В клетках, которые не содержат митохондрий (например, эритроциты), пируват под действием ЛДГ превращается в лактат, который перемещается из клеток и транспортируется в другие ткани для производства энергии. В почках, сердце и печени лактат превращается обратно в пируват, а затем транспортируется в митохондрии для производства АТФ. Около половины образовавшегося лактата конвертируется в глюкозу (глюконеогенез), а половина окисляется до пирувата и далее метаболизируется по пути аэробного гликолиза. Обмен лактата и глюкозы между мышцами и печенью известен как цикл Кори или глюкозо-лактатный цикл. Избыточное количество лактата выделяется клетками в межклеточное вещество и поступает в кровь. Движение молочной кислоты между клетками и межклеточным веществом происходит благодаря существованию механизма межклеточного лактатного шунта (Cell-Cell Lactate Shuttle) (рис. 3).

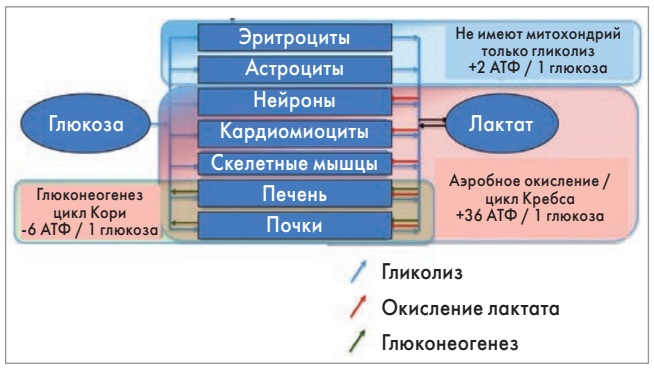


Рис. 3. Обмен лактата в организме

В современной клинической практике измерение лактата обычно осуществляется у пациентов с целью выявления гипоксии тканей. Однако, учитывая метаболизм лактата и влияние различных заболеваний на метаболизм глюкозы, повышенные уровни лактата могут отражать значительно больший спектр патологических состояний пациента.

Клиническое использование лактата

Сепсис и септический шок

Измерение уровня лактата в крови особенно важно в случаях тяжелого сепсиса и септического шока. В этом контексте лактат используется для оценки тяжести заболевания, анализа ответа на лечение и дальнейшего прогноза. В соответствии недавним руководством Sepsis-3 лактат, содержащийся в сыворотке >2 ммоль/л, должен быть включен в качестве нового критерия при клиническом определении септического шока. Эта рекомендация основана на том, что уровень лактата сильно и положительно коррелирует с тяжестью заболевания и смертностью при сепсисе. Так, в исследовании N. Shapiro и соавт. было обнаружено, что уровень лактата может правильно стратифицировать пациентов в соответствии со смертностью. Повышение уровней лактата при значениях 0-2,4, 2,5-3,9 и ≥4 ммоль/л ассоциировано со смертностью 4,9, 9,0 и 28,4% соответственно. Недавно опубликованные научные работы показывают, что высокие концентрации лактата могут быть предиктором смертности, в то время как снижение свидетельствует о благоприятном исходе. В связи с этим некоторые авторы предпочитают использовать термин «кинетика лактата», который больше отражает его продуцирование, чем клиренс.

Травма

Среди пациентов с травмой отмечается гипоперфузия, которая чаще всего связана с кровопотерей. Повышенные уровни лактата могут идентифицировать больных, у которых изначально нормальные показатели жизнедеятельности маскируются гипоперфузией ткани. Было обнаружено, что начальные уровни лактата значительно выше среди невыживших пациентов по сравнению с выжившими после травмы. Уровень увеличения лактата и его скорость выведения сильно коррелируют с риском полиорганной дисфункции и выживания после травмы.

Кардиогенный, обструктивный и геморрагический шок

У больных с дисфункцией миокарда, которая вызвала шок после операции на сердце, значительно повышен уровень лактата. Это связано в первую очередь с увеличением продуцирования последнего в тканях без снижения клиренса. У пациентов с кардиогенным шоком, которым требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация, лактат является полезным параметром для прогнозирования смертности. Больные после инфаркта миокарда с кардиогенным шоком с подъемом сегмента ST имели неэффективный клиренс лактата (<10%) и более низкую выживаемость. Повышение уровней лактата также можно наблюдать при легочной эмболии. S. Vanni и соавт. показали, что увеличение лактата (>2 моль/л) связано с повышенной смертностью независимо от гемодинамического статуса и дисфункции правого желудочка. Геморрагический шок является еще одной причиной повышения уровня лактата. S. Akkose и соавт. измеряли уровни лактата у 60 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи, и обнаружили, что они были значительно повышены при травматическом и нетравматическом геморрагическом шоке по сравнению с контрольной группой.

Остановка сердца

Роль лактата была изучена при остановке сердца. Вероятной причиной повышения лактата в таком случае является ишемия из-за нарушения кровотока, а также воспаления в результате ишемически-реперфузионного повреждения. Этиология персистентного повышения лактата после остановки сердца включает системный воспалительный ответ и продолжающуюся гипоксию тканей, что вызывает кардиогенный шок, а также дисфункцию микроциркуляции. Смертность у пациентов после остановки сердца при исходном лактате <5 ммоль/л составила 39%, тогда как при начальном лактате >10 ммоль/л – 92%.

Судорожный припадок

Судороги (в зависимости от вида) могут привести к значительному повышению уровня лактата. Однако, что важно для клиницистов, это явление временное. Как только судороги прекращаются, содержание лактата возвращается к норме. Постоянно повышенный уровень лактата после судорог свидетельствует о сопутствующей причине заболевания и требует дальнейшего рассмотрения.

Чрезмерная мышечная активность

Уровни лактата увеличиваются при тяжелых физических нагрузках главным образом из-за анаэробного метаболизма глюкозы. A. Siegel и соавт. обнаружили,

что уровень лактата был повышен у 95% участников марафона от 1,1 до 11,2 ммоль/л. Увеличенные цифры лактата при острой тяжелой астме могут объясняться (частично) интенсивной работой мышц. A. Rabbat и соавт. продемонстрировали, что повышенный уровень лактата часто встречается при тяжелой астме с увеличением в первые 6 ч после поступления пациента в медицинское учреждение. Однако они не обнаружили связь со смертностью или прогрессированием дыхательной недостаточности. Бета-агонисты, используемые для лечения астмы, могут играть роль в адренергической стимуляции. Тем не менее для установления этой связи необходимы дальнейшие исследования.

Спирты

Связь между увеличением уровня лактата и этанолом остается спорной, так как исследования показывают различные результаты. Хотя этанол может повышать уровень лактата в экспериментальных условиях, значимое повышение редко наблюдается у пациентов без каких-либо жалоб или сопутствующих заболеваний. Другие спирты, такие как пропиленгликоль, этиленгликоль и метанол, способствуют повышению лактата.

Дефицит тиамина

Тиамин служит кофактором для многих клеточных ферментов, включая пируватдегидрогеназу и α-кетоглутаратдегидрогеназу, компонентов, необходимых для цикла трикарбоновых кислот, и метаболизма углеводов в аэробных условиях. При отсутствии тиамина преобладает анаэробный метаболизм и увеличивается продуцирование лактата. Факторами риска недостаточности тиамина являются дефицит питательных веществ, алкоголизм, хронические заболевания печени, нервная анорексия, шунтирование желудка. Повышенный уровень лактата из-за дефицита тиамина часто упускается из виду, однако его необходимо учитывать.

Дисфункция печени

Печень является главным органом, ответственным за клиренс лактата. Поэтому при дисфункции печени может быть нарушен его клиренс. Кроме того, непосредственно сама печень при остром повреждении служит источником лактата. При этом клиницистам необходимо рассматривать другие причины его повышения.

Диабет

У пациентов с СД как первого, так и второго типов уровень лактата повышен в плазме натощак. Диабетические пациенты с ожирением имеют более высокий уровень лактата по сравнению с лицами с ожирением, но без диабета. A. Barnett и соавт. предположили, что связанная с диабетом гиперлактемия может быть ранним признаком начала заболевания. Аналогичные данные предыдущих исследований сообщают о повышенных концентрациях лактата на ранних стадиях диабета, преддиабета и гиперинсулинемии. Кроме того, M. Brouwers и соавт. обнаружили увеличение лактата у пациентов с плохо контролируемым СД 1 типа и гликогенной гепатопатией. Они пришли к выводу, что увеличение лактата является частью клинического спектра этого заболевания. Поэтому лактат может выступать как показатель раннего возникновения диабета. Механизмы, лежащие в основе диабетассоциированной гиперлактатемии, включают существенные изменения метаболизма внутриклеточной глюкозы в чувствительных к инсулину тканях (например, снижение синтеза гликогена, нарушение метаболизма окисления глюкозы и увеличение скорости неокислительного гликолиза). Инсулинорезистентность играет важную роль в патогенезе СД 2 типа и может быть использована в качестве раннего маркера для диагностики заболевания. Под инсулинорезистентным состоянием подразумевают высокий уровень инсулина, способствующий гликолизу через активацию двух ферментов, ограничивающих скорость, а именно фосфофруктокиназы и пируватдегидрогеназы. Таким образом, у пациентов с инсулинорезистентностью/диабетом проявляется повышенная активность гликолиза, что приводит к образованию NAD, пирувата и снижению уровня NAD+. Происходит превращение пирувата в лактат с помощью ЛДГ путем генерации NAD+ из NAD в окислительно-восстановительной реакции, которая усиливается инсулинорезистентностью, так как гиперинсулинемия вызывает усиленный гликолиз.

Рак

Общей чертой первичного и метастатического рака является повышение скорости гликолиза, что приводит к увеличению усвоения глюкозы и образованию лактата даже при нормальном содержании кислорода. Этот процесс известен как аэробный гликолиз или эффект Варбурга (описан в 1920-х гг. Варбургом). В дальнейшем экспериментальные исследования показали повышение гликолиза при раке и в нормоксических условиях. При пролиферации раковых клеток происходит переключение гликолиза на повышенное потребление глюкозы и накопление лактата.

К примеру, уровни лактата при раке шейки матки могут варьировать от 4 до 40 ммоль/л, в то время как физиологические значения составляют до 2 ммоль/л. Молекулярные механизмы, лежащие в основе активизации гликолиза при раке, до конца не ясны. Предполагается, что это результат нарушения клеточного дыхания, изменения онкогенов, избыточного метаболизма транспортеров и гликолитических ферментов, например транспортеров глюкозы и гексокиназ, которые являются решающими регуляторными молекулами для гликолиза.

Асфиксия новорожденных

Важной причиной неонатальной смертности и последующих неврологических нарушений у выживших новорожденных является перинатальная асфиксия, в результате чего наблюдаются долговременные неврологические нарушения, которые начинаются в первые дни жизни. В этот период очень важно идентифицировать высокий риск гипоксически-ишемической энцефалопатии для назначения нейропротекторной терапии. Вследствие затрудненной диагностики данного состояния большинство новорожденных с перинатальной асфиксией такое лечение не получают. Недавно было показано, что высокие уровни лактата в крови являются надежным инструментом для оценки тяжести асфиксии плода. Увеличение концентрации лактата после рождения – лучший предиктор тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Лекарственные препараты и токсические вещества

Ряд лекарственных средств и токсических агентов связаны с повышением уровня лактата в крови. К ним относят метформин, ацетаминофен, линезолид, β_2-агонисты, пропофол, адреналин, теофиллин, этанол, кокаин, угарный газ, цианиды. Клиницистам особое внимание следует обратить на метформин и алкоголь из-за их частого использования.

Методы измерения лактата

Нормальные цифры лактата в крови у взрослых составляют 0,5-2,2 ммоль/л. Клиническое значение имеет лишь повышение концентрации в крови. Например, при значительной физической нагрузке содержание лактата достигает уровня 10-15 ммоль/л, а у пациентов в критическом состоянии – 4,0-8,0 ммоль/л.

Уровни лактата в крови могут быть измерены с помощью различных приборов (биохимические анализаторы в центральной лаборатории, анализаторы газов крови, портативные приборы или Point of Care). На преаналитическом этапе следует обращать внимание на повышенный лейкоцитоз и гематокрит (эритроциты не имеют митохондрий). Поэтому такие образцы необходимо исследовать в течение 15 мин или хранить в т. н. ледяной бане, т. е. охлажденными до 1-4 °С, что позволяет в несколько раз снизить уровень метаболизма. Рекомендуется для определения лактата применять пробирки с фторидом, который является сильным ингибитором гликолиза. Кроме того, полученные конечные результаты при использовании различных типов крови (артериальная, венозная, капиллярная) не сильно отличаются друг от друга.

Впервые возможность определения лактата в крови млекопитающих продемонстрировал G. Gaglio в 1866 г. Он определял содержание молочной кислоты в крови собак и кроликов после вскрытия у них вен. Позже (1877) M. Berlinerblau подтвердил эти наблюдения у млекопитающих и впервые определил концентрацию лактата в венозной крови человека. Тогда для анализа требовалось почти 200 мл крови (сейчас несколько микролитров). В 1941 г. S. Barker и W. Summerson предложили колориметрическое определение лактата в биологических пробах. В присутствии серной, фосфорной кислот и солей меди из лактата образуется уксусный альдегид, который реагирует с параоксидифенилом с образованием окрашенного в фиолетовый цвет соединения. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации лактата в пробе, что регистрируют спектрофотометрически при длине волны 340 нм. Данный метод долгое время применялся в лабораторной практике, однако требовал длительной пробоподготовки и сложного аппаратного обеспечения.

На современном этапе для определения лактата используют коммерчески доступные наборы с колориметрическим ферментативным методом определения и биосенсорные методы.

Ферментативный колориметрический метод

Ферментативные методы определения лактата основаны на каталитическом действии ферментов лактатоксидазы и пероксидазы. Они просты в применении и обеспечивают высокую специфичность, точность и воспроизводимость.

Лактатоксидаза катализирует окисление молочной кислоты до пирувата и перекиси водорода. Затем пероксидаза катализирует реакцию перекиси водорода с донором водорода в присутствии 4-аминофеназона с образованием красителя. Интенсивность цвета, измеренная при 550 нм, пропорциональна концентрации лактата в образце.

$$\text{Лактат} + O_2 \xrightarrow{\text{лактатоксидаза}} \text{пируват} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{4-аминофеназон} \xrightarrow{\text{пероксидаза}} \text{окрашивание (550 нм)}$$

Биосенсоры лактата

Методы для определения лактата с помощью биосенсоров являются сравнительно простыми, чувствительными, быстрыми и экономичными. Биосенсор представляет собой аналитическое устройство с элементом биологического распознавания, имеющего прямой пространственный контакт с преобразовательным элементом. Биосенсоры лактата разделяют на 5 основных классов: электрохимические, электрохемилюминисцентные, флуоресцентные, микрополосные, безреагентные.

Электрохимические биосенсоры в дальнейшем были классифицированы на потенциометрические и амперометрические. Потенциометрические лактатные биосенсоры измеряют накопление потенциала заряда на рабочем электроде по сравнению с электродом сравнения. Они имеют определенные недостатки, ведь на их работу влияют эндогенные ионы аммония крови или мочи. Также они отличаются низким пределом обнаружения и плохой стабильностью ферментативного электрода. Амперометрические биосенсоры измеряют ток, пропорциональный концентрации молочной кислоты. Эти биосенсоры имеют высокую чувствительность, низкую стоимость, быстро работают.

Электрохемилюминисцентные лактатные биосенсоры основаны на образовании H_2O_2 из лактата с помощью ЛДГ и пируватоксидазы с использованием люминола для усиления сигнала. Работа этих биосенсоров зависит от pH и температуры. Они не обладают достаточной специфичностью и селективностью.

Флуоресцентные биосенсоры очень чувствительны и специфичны, но имеют недостатки. В случае использования органического флуоресцентного красителя происходит потеря химического сопряжения при конъюгировании с лактатом.

Микрополосные лактатные биосенсоры на основе углеродных микрополосных электродов изготавливаются из чернил на водной основе, которые легко обнаруживают H_2O_2. Такие чернила с добавлением лактатоксидазы используются для создания микрополосных биосенсоров для определения лактата.

Безреагентные лактатные биосенсоры основаны на применении электрополимеризированной сополимерной пленки (5-гидрокси-1,4-нафтохинон-со-5-гидрокси-3-уксусная кислота-1,4-нафтохинон). Хининовая группа этого полимера электроактивна и действует как иммобилизованный медиатор для рециркуляции ферментов. Эти биосенсоры не требуют каких-либо реагентов, однако имеют определенные погрешности в работе из-за влияния молекулярного кислорода.

Существуют различные типы анализаторов для определения лактата:

- биохимические анализаторы (полуавтоматические, автоматические);
- анализаторы кислотно-основного состояния (с электродом для определения лактата);
- анализаторы глюкоза/лактат;
- анализаторы Point of Care.

Выводы

Повышенный уровень лактата наблюдается при многих клинических патологиях, что подвергает пациентов значительному риску развития болезни и служит предиктором смертности. Измерение уровня лактата (кроме отделений реанимации и неотложной терапии) рекомендуется при рутинных лабораторных исследованиях, так как данный лабораторный тест может помочь в дифференцировке диагноза больного.

Список литературы находится в редакции.

Римские триумфы героического материнства

«Он спал, весь сияющий» – эти слова из знаменитого стихотворения «Рождественская звезда» Бориса Пастернака почти зримо и вместе с тем пророчески перекликаются с эмоциями коллектива отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» (г. Киев), когда в мир вопреки мыслимым и немыслимым препятствиям входит «хороший ребенок».

Именно так этой плеядой энтузиастов всякий раз после долгой борьбы за благополучное материнство воспринимается появление здорового доношенного младенца. Этим тихим флагманом противостояния демографическим угрозам руководит в легендарном институте **член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь.**

Большой каждодневный опыт конкретной помощи будущим матерям, которые самоотверженно побороли ряд недугов, перечеркивающих обретение этого дара жизни, он сочетает с глубокой научной эрудицией, публицистическими способностями и тяготениями популярнейшего вектора на подобные злободневные темы. Так, вслед за монографическими трудами, в которых освещается, что даже у очень больной женщины может родиться абсолютно здоровый полноценный ребенок, возникла данная новая книга.

Начиная с 2013 года рождаемость в Украине значительно сократилась, отмечает В.И. Медведь. В силу различных социальных обстоятельств страна за этот период «недосчиталась» около 150 тыс. новорожденных. Однако странный момент: если нежелание ряда женщин, преимущественно молодого возраста, планово забеременеть и рожать в целом объяснимо и индивидуально оправдано, то своеобразными их антиподами являются женщины различного возраста, у которых инстинктивная страсть стать мамой, продолжив таким образом род человеческий, преодолевает ту или иную, как правило, серьезную внутреннюю соматическую ущербность. С научной точки зрения речь идет об экстрагенитальной патологии у беременных. Для Института педиатрии, акушерства и гинекологии (ИПАГ) данное волнующее направление – и притча, и осуществленный вызов.

На особую важность преодоления внутренней патологии у женщин, решивших бороться за личностные биологические триумфы, начиная с состояния плода, впервые обратил просвещенное внимание великий отечественный терапевт и кардиолог Николай Дмитриевич Стражеско. В созданном им Институте клинической медицины (символично, что сейчас в этом комплексе зданий по ул. Саксаганского, 75 в г. Киеве вслед за Мариинско-Благовещенской общиной сестер милосердия Красного Креста располагается ГУ «Институт медицины труда им. Ю.И. Кундиева НАМН Украины») была впервые учреждена как раз такая клиника, причем еще в период до Второй мировой войны. Этот мудрый порыв и прорыв сразу же после перехода Киева вновь на мирные рельсы получил действенное воплощение в Институте охраны материнства и детства, как первоначально именовался ИПАГ. Хочется перечислить лишь несколько имен фундаторов и научных зодчих этого института, таких как Е.М. Хохол, А.Г. Пап, Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Л.Б. Гутман, и вы, коллеги-читатели, с благодарностью поймете, что связь времен не прервалась!

Автор новой книги, о которой идет речь, вошел в эти ряды более четырех десятилетий назад. В начале как кардиолог, вдумчивый и одаренный врач, выросший в медицинской семье, сотканной из трех поколений (достаточно сказать, что его дед, первый министр здравоохранения УССР, академик АМН СССР Лев Иванович Медведь, заслуженно высится как титан здравоохранения, а отец – видный ученый в области медицины труда и профессиональной токсикологии, патриарх и создатель научной школы, достижения которой мы недавно отмечали на его впечатляющем юбилее). Возвращаясь к герою настоящего очерка, следует отметить, что В.И. Медведь сразу же при разработке основополагающих положений проблемы, которой он посвятил свою врачебную и научную деятельность, почти безошибочно выделил контрапункты, когда недуги сердца у женщин не только резко усложняют течение созревания будущего ребенка, но и угрожают нередко фатальными последствиями женщине, решившейся на такое героическое материнство. Его докторская диссертация, защищенная в 1992 году, включала анализ 9300 прецедентов беременности у женщин с оперированным сердцем. Нельзя не добавить, что сегодня Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова и ИПАГ в лице их руководителей В.В. Лазоришенца и Ю.Г. Антипкина данную рыцарскую миссию усовершенствовали и активизировали. Скажем, сочетание беременности с наиболее сложными вариантами пороков сердца и сердечной недостаточности находит необходимые хирургические решения непосредственно в стенах легендарного института Амосова.

Что касается клинической палитры В.И. Медведя, то уже два десятилетия он возглавляет данную службу нелегких надежд. Новая его книга, словно фокусирующее зеркало, отражает многолетний накопленный опыт и стремление к своеобразным этическим новациям на данном поприще.

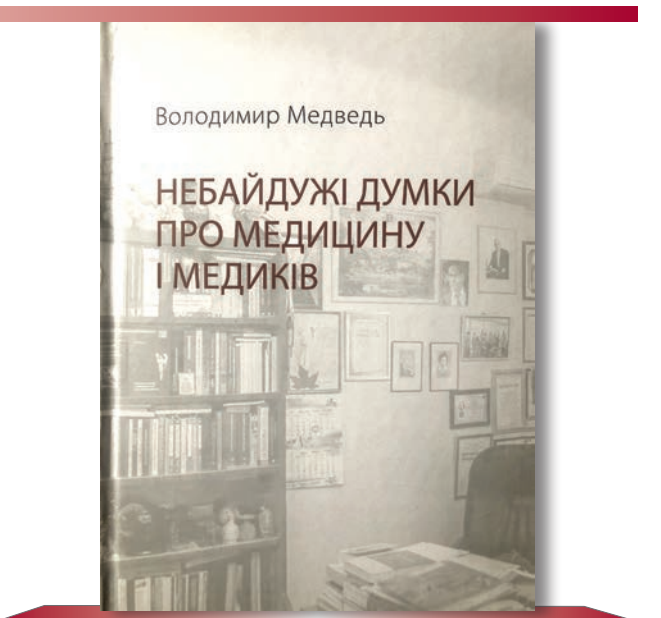
Книга состоит из трех частей: «Краткие этюды о медицине», «Профессиональные диалоги» и «Видные коллеги, встречи на житейских перекрестках». Весьма самобытен и вместе с тем чрезвычайно интересен первый раздел книги. Это эскизы, порожденные Facebook, которые в последние годы профессор стал вести первоначально в рамках своей клиники. И вдруг оказалось, что эти лаконичные, профессиональные, но вместе с тем дисталогические эскизы вызвали у многих и многих коллег в различных акушерско-гинекологических заведениях страны самое пристальное внимание, можно даже сказать, что сквозь матрицу этого раздела автор как бы беседует наедине с сотнями коллег. Объективности ради, особо отметим, что в действительности беседует с коллегами практически всех регионов Украины, будучи уникальным и увлеченным лектором и популяризатором современных направлений и концепций, разрабатываемых им и его научным и клиническим коллективом. О чем же повествует этот раздел книги? Вот лишь несколько заголовков: «Материнство и болезни матери», «Больная мама – здоровый ребенок», «Зачем врачу нужно быть образованным?», «Плечо или ножка – что подставить?», «Про полипрагмазию», «Кое-что о взаимоотношениях акушеров и репродуктологов, кто виноват и что делать». В самих этих названиях встает без приукрашивания весь сложный портрет синтетической специальности.

Уместно подчеркнуть, что как раз усилиями В.И. Медведя традиционная медицина внутренних болезней и парадигмы акушерства слились в единую дисциплину, единую стратегию, и это обеспечивает успех. О конкретике последнего говорят множество свидетельств счастливых мам, с волнением демонстрирующих выхоженных при помощи коллектива клиник ИПАГ детей. Вдумчивый клиницист В.И. Медведь в своих эскизах отмечает, что в медицине существует явление выздоровления, которое вдруг манифестирует само по себе. Автор обращается к истории, достойной, пожалуй, и булгаковского пера в его «Записках юного врача». Однажды провинциальный врач, заехав к одному из пациентов и обнаружив, что его состояние, мягко говоря, крайне тягостное, на всякий случай выписал рецепты на необходимые лекарства и поехал дальше, не очень то веря, что букет снадобий спасет больного. На обратном пути доктор заехал в этот же дом и счастливо убедился, что пациенту стало гораздо лучше. При этом больной признался, что лекарства не были использованы, поскольку некого было послать в аптеку.

Есть в книге и другие примечательные новеллы. Конечно же, каждый такой эскиз можно было бы развернуть в небольшую повесть, но и сказанного и проанализированного В.И. Медведем достаточно. Не может не взволновать или хотя бы заставить задуматься еще и такая ситуация, описанная автором – сторонником физиологических родов. Одна из женщин с весьма выраженной внутренней патологией стала в клинике мамой в данном благодатном ключе, но вот спустя некоторое время пациентка вместе с мужем снова пришли на прием и муж признался, что в случае беременности вторым ребенком жена родоразрешиться лишь способом кесарева сечения. Как бы не был обескуражен профессор таким выбором, он состоялся. Что же, такова жизнь.

У Владимира Исааковича, как у специалиста особых качеств, в избранной отрасли есть несколько стратегических установок, которых он неизменно придерживается. Он является убежденным сторонником четкого соблюдения нормативов, формулируемых Министерством здравоохранения совместно с НАМН Украины. По мнению В.И. Медведя, такие нормативы, в том числе и международные концепты, требуют постоянного обновления. Вне нормативов акушерство, включая круг пограничных дисциплин, рискует предстать хаотичным. Профессор не устает подчеркивать, что нормативы должны быть обязательными и нерушимыми. В этом смысле В.И. Медведь, лекции которого в ряде клиник Украины всегда производят некий взрывной этический эффект, – строгий педант. И тут следует обратиться ко второму разделу книги, где помещены его интервью с рядом медицинских журналистов, в частности Мартыненко, Стасенко, Торновой, Чуприных, Анименко.

И в первом, и во втором разделах книги ее автор резко и клинически обоснованно выступает против полипрагмазии (полифармации) – излишней аптеке каждой беременной женщине с внутренней патологией. Как известно, классики медицины обосновано считали, что такой арсенал не должен превышать трех разновидностей медикаментов. Между тем многие врачи, среди которых и акушеры-гинекологи, умножают такой опасный арсенал, назначая, к примеру, антибиотики при вирусной инфекции и т. п. И если в заключениях автора читатель разделит убежденность во многообразном



вреде полипрагмазии, хотя бы это оправдает появление тихого меморандума. К слову, в таком сравнении скромная работа В.И. Медведя перекликается с классическим трудом Б.Е. Вотчала об аспектах клинической фармакологии.

С какими же недугами приходится сражаться Владимиру Исааковичу и его ученикам, коллегам. Весьма опасны – сахарный диабет при беременности (при этом сама беременность оказывается нередко диабетогенной), почечная болезнь, заболевания щитовидной железы, что может сказаться на синдроме гипертиреоза у родившегося ребенка. Серьезными факторами риска являются артериальная гипертензия и ряд других кардиологических патологий.

Реальную опасность представляют и онкологические заболевания у будущих мам. Несмотря на необходимость химиотерапии, такие женщины далеко не всегда соглашаются на прерывание беременности. К слову, в институте с помощью симультанных операций успешно развязывают и подобные головоломки. С другой стороны, на фоне беременности некоторые патологические проявления переходят в стадию ремиссии. И это тоже физиологический факт. Например, «консервируются» ревматоидный артрит или язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

Что касается дальнейших положений, рассматриваемых в книге, следует обратить внимание на положение о том, что в рамках акушерской агрессии и, как ни парадоксально, даже акушерского грубого нарушения требований морали в ряде родительных заведений, как подчеркивает В.И. Медведь, все еще нередко проявляется недопустимый казарменный стиль, тогда как перинатальные учреждения должны противостоять ему. Автор касается и индукции родов, когда акушер-гинеколог, стремясь добиться родоразрешения в рамках своего дежурства, излишне стимулирует такой акт.

Мои заметки – это взгляд на первый и второй разделы книги с самых общих позиций. Основное слово об этом труде, изданном «Авиценной» во главе с Натальей Данкевич, – за специалистами в области акушерства и гинекологии, а данный обзор – определенная визитная карточка новой книги. Но в то же время это и неравнодушные заметки об издании, которое представляет несомненный общемедицинский интерес с позиций этических, точнее биоэтических, а также трактует проблемы духовного облика врачебной профессии.

А еще нельзя не обратиться в заключение к разделу о наших учителях – вдохновителях звезд на перекрестках врачебной жизни. Это очерки о В.В. Фролькисе, Н.М. Амосове, Ю.И. Кундиеве, В.И. Грищенко, А.С. Коломийченко. С каждым из них у автора сложились свои манускрипты, начиная с Владимира Вениаминовича Фролькиса, давшему В.И. Медведю, одному из первых своих учеников, идеологический фундамент. А Николай Михайлович Амосов собственно учил своего юного собеседника: далеко не все подлежит переносу на печатную страницу с диктофона. Юрий Ильич Кундиев – ближайший ученик и продолжатель начинаний Льва Ивановича Медведя – также нашел на этих страницах трогательное словесное отражение. Заставляют задуматься о смысле жизни, ее координатах и ударных позициях очерки о жизни и труде харьковского спасителя жизни В.И. Грищенко и киевского чародея – восстановителя слуха А.С. Коломийченко. Добавим в эпилоге, что В.И. Медведь, редактируя журнал «Лечение и диагностика», блистательно развернул подобные портреты в различных последующих своих книгах. Но как раз великолепная плеяда должным образом завершает книгу, о которой я попытался рассказать. В.И. Медведь, не желая быть лицеприятным, избегает термина «героическое материнство», но именно он создал и развивает в рамках своего призвания эту замечательную ветвь современной медицины.

Подготовил ***Юрий Виленский***

Роль і місце фіксованої комбінації атенолол/ніфедипін/хлорталідон (Тонорма®) у сучасній терапії артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається вагомою медико-соціальною проблемою, а її поширеність продовжує зростати. У світі підвищення артеріального тиску (АТ) зафіксовано в 1,13 млрд осіб, серед яких понад 150 млн – жителі Центральної та Східної Європи (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). За прогнозами, у найближчі 10 років кількість людей з АГ зросте на 15-20%; отже, до 2025 року популяція гіпертоніків становитиме 1,5 млрд (Kearney P. et al., 2005). В Україні на АГ страждає понад 12 млн осіб, тобто майже половина дорослого населення (Коваленко В.М. і співавт., 2016).

До основних механізмів підвищення АТ відносять збільшення серцевого викиду (СВ) і/або загального периферичного опору судин (ЗПОС), яке реалізується внаслідок численних нейрогуморальних впливів, залежить від об'єму циркулюючої плазми (ОЦП), стану ендотелію, реактивності судинної стінки тощо. Незалежно від причини та механізмів АГ її потенційна небезпека полягає в ураженні органів-мішеней, що значно підвищує ризик виникнення гострих і хронічних гіпертензивних ускладнень (рис. 1). Саме тому застосування комбінацій антигіпертензивних препаратів із різними механізмами дії не лише ефективніше знижує АТ, а й забезпечує органопротекцію та зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (Ettehad D. et al., 2016).

Важливим аспектом ведення пацієнтів з АГ є стратифікація ризику (табл. 1). За наявності документованих серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС), пацієнта відносять до категорії дуже високого ризику незалежно від рівня АТ та інших факторів ризику.

Результати проведених в Україні досліджень ТРІУМФ 1 та 2 (антигіперТензивна теРапІя в Україні – оптиМізація артеріального тиску у Фокусі) свідчать, що більшість пацієнтів із неконтрольованим АТ на тлі застосування монотерапії або двох антигіпертензивних препаратів мають високий і дуже високий серцево-судинний ризик, супутні захворювання та перенесені кардіоваскулярні ускладнення: стенокардія – у кожного третього, перенесений інфаркт міокарда – у кожного дев'ятого-десятого пацієнта (Лутай М.І., 2016; Лутай М.І., Лисенко Г.Ф., 2017).

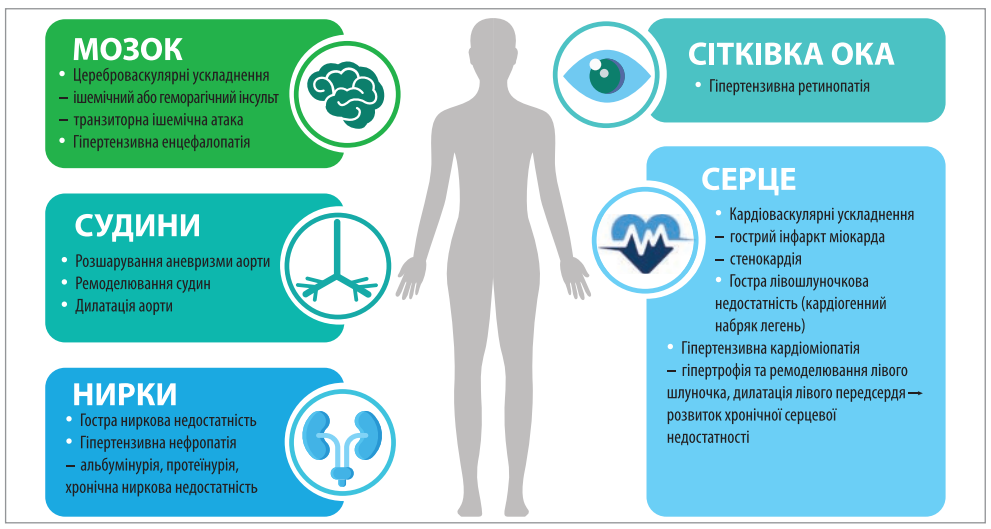


Рис. 1. Гіпертензивне ураження органів та ускладнення

Таблиця 1. **Визначення ризику при АГ (ESC/ESH, 2018)**

Ризик	Будь-яка з наступних ознак для кожної групи ризику
Низький	• Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE <1%
Середній	• АГ 2 ступеня • Середній вік (більшість людей середнього віку належать до цієї категорії, якщо немає критеріїв вищого ризику) • Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE – 1-5%
Високий	• Істотне підвищення одного з факторів ризику: АТ >180/100 мм рт. ст. або холестерин >8 ммоль/л, зокрема при сімейній гіперхолестеринемії • Більшість інших осіб із цукровим діабетом (за винятком деяких молодих людей із діабетом 1 типу без основних факторів ризику, що можуть мати середній ризик) • Гіпертензивна гіпертрофія лівого шлуночка (електрокардіографічні критерії: індекс Соколова – Лайона >35 мм або R_{aVL} ≥11 мм; добуток Корнелла >2440 мм×мс або >28 мм у чоловіків і >20 мм у жінок; ехокардіографічні критерії: індекс маси міокарда лівого шлуночка >50 г/м^{2,7} у чоловіків і >47 г/м^{2,7} у жінок; індексація до площі поверхні тіла можлива лише в пацієнтів із нормальною масою тіла: >115 г/м^2 у чоловіків і >95 г/м^2 у жінок) • Помірна хронічна хвороба нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації – 30-59 мл/хв/1,73 м^2) • Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE – 5-10%
Дуже високий	**Задокументовані серцево-судинні захворювання (як клінічно, так і за допомогою методів візуалізації)** • Клінічні: гострий інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, коронарна чи інша артеріальна реваскуляризація, інсульт, транзиторна ішемічна атака, аневризма аорти та захворювання периферичних артерій • Серцево-судинні захворювання, задокументовані за допомогою методів візуалізації: бляшка, що створює >50% стенозу при ангіографії чи ультрасонографії; сюди не належить збільшення товщини комплексу інтима-медіа • Цукровий діабет з ураженням органів-мішеней (наприклад, протеїнурія) чи наявністю великого фактора ризику (АГ 3 ступеня, гіперхолестеринемія) • Тяжка хронічна хвороба нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м^2) • Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE ≥10%

В Україні зареєстровано майже 8 млн хворих на ІХС, причому 75% із них мають підвищений АТ (Лутай М.І. і співавт., 2013). Хоча показник захворюваності може бути завищеним через гіпердіагностику ІХС, її поєднання з АГ значно погіршує перебіг та прогноз, що актуалізує потребу ефективної й адекватної антигіпертензивної терапії. Встановлено, що зниження АТ на 10/5 мм рт. ст. зменшує ризик коронарних подій на 20%, інсульту – на 35%, серцевої недостатності – на 40%, рівень загальної смертності – на 10-15% незалежно від початкового рівня АТ і ступеня ризику (Thomopoulos C. et al., 2014; Brunstrom M., Carlberg B., 2018).

Відповідно до рекомендацій ESC/ESH (2018), при поєднанні АГ з ІХС як початкова терапія показана фіксована комбінація в одній таблетці будь-яких двох препаратів із таких класів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β-адреноблокатори (ББ), блокатори кальцієвих каналів (БКК); тіазидні/тіазидоподібні діуретики (рис. 2). Цей вибір зумовлений тим, що вказані класи продемонстрували ефективне зниження АТ та серцево-судинних ускладнень у рандомізованих контрольованих дослідженнях – рівень доказів ІА (Ettehad D. et al., 2016). Метою терапії є досягнення цільових рівнів АТ ≤130/80 мм рт. ст. (Williams B. et al., 2018).

Якщо для досягнення цільових рівнів АТ цього недостатньо, переходять до кроку 2 – трикомпонентної комбінації препаратів указаних класів (рис. 2).

Зазначено, що за відсутності ІХС специфічними показаннями до призначення ББ на будь-якому етапі лікування хворих на АГ є: серцева недостатність, стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз, фібриляція передсердь чи потреба в контролі частоти серцевих скорочень (ЧСС), вагітність або планована вагітність (Thomopoulos C. et al., 2015; Williams B. et al., 2018). Слід зауважити, що 2018 року до традиційних факторів ризику додано низку нових (табл. 2). Зокрема, тахікардія у спокої >80/хв вважається фактором ризику, тому може розглядатися як показання для включення ББ до комбінованої терапії.

У світлі останніх рекомендацій цікавим є трикомпонентний вітчизняний лікарський засіб **Тонорма®** виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», що випускається у вигляді подільних таблеток по 10 або 30 в упаковці та містить кардіоселективний ББ без внутрішньої симпатоміметичної активності **атенолол** (0,1 г), дигідропіридиновий БКК **ніфедипін** (0,01 г) і тіазидоподібний діуретик **хлорталідон** (0,025 г).

Атенолол – один із ББ, які найчастіше призначаються в країнах Європи. Завдяки блокаді β_1-адренорецепторів зменшує автоматизм синусового вузла та ЧСС, сповільнює атріовентрикулярну провідність, знижує скоротливість і потребу міокарда в кисні, пригнічує активність симпатоадреналової системи, зменшує продукцію реніну в нирках, знижуючи таким чином активність ренін-ангіотензинової системи. Вказані механізми забезпечують його антигіпертензивний, антиангінальний і антиаритмічний ефекти, причому фармакологічна активність атенололу щодо зниження АТ і ЧСС триває до 24 год (Leonetti G. et al., 1980).

Таблиця 2. **Фактори ризику серцево-судинних ускладнень**

Попередні (ESH/ESC, 2013)
• Вік понад 55 років у чоловіків і понад 65 років у жінок • Ранній початок серцево-судинних захворювань у членів родини (до 55 років у чоловіків і до 65 років у жінок) • Дисліпідемія: загальний холестерин >4,9 ммоль/л; тригліцериди >1,7 ммоль/л; холестерин ліпопротеїнів низької щільності >3,0 ммоль/л; холестерин ліпопротеїнів високої щільності <1,0 ммоль/л у чоловіків і <1,2 ммоль/л у жінок • Рівень глюкози в плазмі крові 5,6-6,9 ммоль/л натще та/або 7,8-11 ммоль/л на 120-й хвилині орального глюкозотолерантного тесту • Ожиріння (індекс маси тіла >30 кг/м^2), абдомінальний тип (окружність талії ≥102 см у чоловіків і ≥88 см у жінок) • Куріння
Нові (ESC/ESH, 2018)
• Куріння в анамнезі • Обтяжена спадковість щодо АГ • Раннє настання менопаузи • Малорухомий спосіб життя • Психосоціальні та соціально-економічні чинники • ЧСС у спокої >80 уд./хв • Гіперурикемія

Продовження на стор. 60.

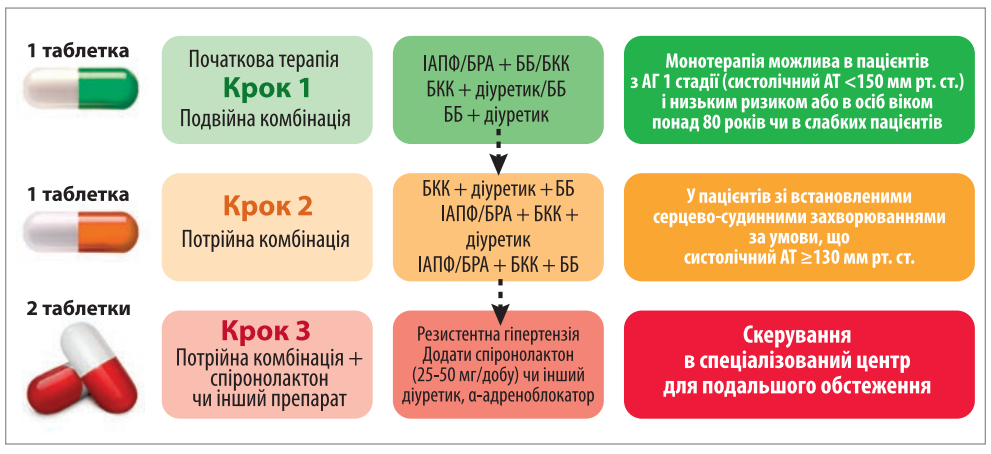


Рис. 2. Стратегія терапії при АГ у поєднанні з ІХС

Роль і місце фіксованої комбінації атенолол/ніфедипін/хлорталідон (Тонорма®) у сучасній терапії артеріальної гіпертензії

Продовження. Початок на стор. 59.

Ніфедипін зменшує трансмембранний потік іонів кальцію в клітину, блокуючи повільні кальцієві канали в кардіоміоцитах і міоцитах коронарних і периферичних артерій. Розширює вінцеві судини, насамперед епікардіальні, включаючи інтактні сегменти частково стенозованих артерій; знижує тонус коронарних артерій, усуває ангіоспазм, збільшує коронарний кровоток. При тривалому застосуванні запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок і зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок зниження післянавантаження. Це зумовлює його антиангінальний вплив. Механізмами антигіпертензивної дії є зниження тонусу непосмугованих м'язів артеріол, а отже, зменшення ЗПОС, а також збільшення виведення натрію та рідини з організму. У препараті Тонорма® ніфедипін міститься в мінімальній діючій дозі, що зменшує можливість проявів його несприятливих ефектів, але забезпечує швидкий початок дії – максимальна концентрація в плазмі крові виявляється вже через 30 хв після прийому.

Хлорталідон – тіазидоподібний діуретик тривалої дії (24-36 год). Діуретичний ефект розпочинається через 2-4 год після прийому та триває протягом доби. Блокує реабсорбцію іонів натрію, хлору та рідини в проксимальному сегменті дистального звивистого канальця нефрону шляхом блокування котранспортера хлориду натрію з меншим впливом на калійурез. При цьому зменшується вміст натрію не тільки в крові, а й у судинній стінці, що сприяє зниженню її чутливості до впливу катехоламінів. Антигіпертензивна дія зумовлена зменшенням ОЦП, СВ, а також ЗПОС і реактивності судин при тривалому застосуванні.

Препарат Тонорма® – це єдина зареєстрована в Україні потрійна фіксована комбінація, що включає ББ + БКК + діуретик. Характеризується потрійним синергічним антигіпертензивним ефектом із впливом на різні ланки патогенезу АГ, а також антиангінальною й антиаритмічною дією.

Особливості фармакокінетики складових компонентів цього лікарського засобу забезпечують ефективний контроль АТ протягом доби при одноразовому застосуванні 0,5-1 таблетки: швидкий початок дії впродовж 30 хв після перорального застосування за рахунок ніфедипіну й утримання антигіпертензивного ефекту до 24 год за рахунок атенололу та хлорталідону (рис. 3).

Вказані властивості зумовлюють такі показання до застосування: 1) поєднання АГ зі стабільними формами ІХС: стабільна стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз, що відповідає рекомендаціям ESC/ESH (2018) (рис. 2) та вітчизняним клінічним настановам (Міністерство охорони здоров'я України / Асоціація кардіологів України, 2016); 2) АГ у разі неефективності терапії одним або двома компонентами – крок 2 відповідно до рекомендацій ESC/ESH (2018), особливо в пацієнтів із ЧСС >80/хв; 3) у разі непереносимості ІАПФ та БРА (ангіоневротичний набряк, сухий кашель, стеноз ниркових артерій), коли поєднання ББ із БКК і діуретиком залишається єдиною можливою комбінацією на етапі кроку 2.

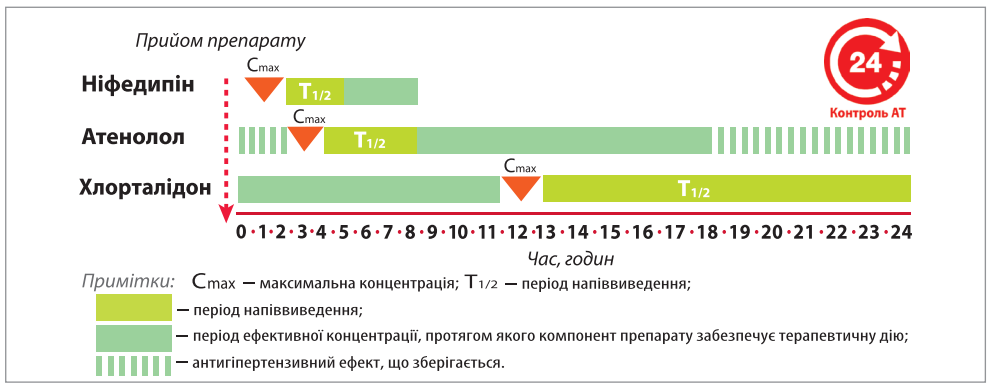


Рис. 3. Добовий профіль фармакокінетики складових компонентів препарату Тонорма®

Клінічні випробування препарату Тонорма® показали, що одноразовий прийом 0,5-1 таблетки на добу ефективно покращує стан хворих на АГ II стадії, 2-3 ступеня: зменшує головний і ангінозний біль, запаморочення, усуває гіпертонічні кризи, загальну втому та розлади сну; забезпечує істотне зниження середньодобового (денного та нічного) АТ, при цьому досягнення цільового АТ відзначено у 82% пацієнтів; позитивно впливає на показники варіабельності серцевого ритму, нормалізуючи симпато-парасимпатичний баланс; чинить кардіопротекторну дію, істотно зменшуючи гіпертрофію лівого шлуночка; не призводить до достовірних змін біохімічних параметрів крові та сечі, добре переноситься хворими та значно підвищує прихильність до лікування (Фуштей І.М. і співавт., 2007; Заремба Є.Х. і співавт., 2013).

Ще однією перевагою препарату Тонорма® є вартість, що вигідно вирізняє цю трикомпонентну комбінацію з-поміж інших потрійних комбінацій антигіпертензивних засобів, наявних на вітчизняному ринку, та є одним із найважливіших чинників прихильності до лікування більшості українців.

Підготувала ***Ольга Королюк***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці –375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
**ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005**

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
**ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005**

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Тонорма®

ГОЛОВНЕ – ДОСЯГТИ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ!

- **Оригінальна фіксована комбінація** [1]
- **Потужна тривала гіпотензивна дія** [1]
- **Досягнення цільового рівня АТ у 86 % пацієнтів з АГ*** [1]
- **Хороша переносимість підтверджена** [1]
- **Всього 1 таб. на добу**** [1]

Показання:
Артеріальна гіпертензія, у разі, коли терапія одним або двома з компонентів лікарського засобу є неефективною [2]

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ТОНОРМА® (TONORMA)
Реєстраційне посвідчення: UA/0516/01/01
Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить атенололу 100 мг, хлорталідону 25 мг, ніфедипіну 10 мг; Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Селективні β1-адреноблокатори у комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Код АТХ С07F В03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, у разі, коли терапія одним або двома з компонентів лікарського засобу є неефективною. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атенололу, хлорталідону, ніфедипіну, до інших дигідропіридинів та β-адреноблокаторів або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовувати дорослим внутрішньо під час або після їди, не розжовуючи, переважно завжди в один і той же самий час. Доза препарату та тривалість лікування встановлюються лікарем індивідуально. Середня доза для дорослих становить 1-2 таблетки на добу. **Побічні реакції.** Брадикардія, тахікардія, відчуття серцебиття, погіршення серцевої недостатності, порушення атріовентрикулярної провідності, стенокардія, припливи, набряки, головний біль, вертиго, сонливість. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 або по 3 контурні чарункові упаковки у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

1 Свіщенко Є.П., «Комбінована антигіпертензивна терапія: оригінальний препарат Тонорма®», Журнал «Провізор» №8, 2005 р. 2 Інструкція для медичного застосування препарату Тонорма®. ** У пацієнтів з 2 стадією артеріальної гіпертензії. *** Для пацієнтів з вираженою артеріальною гіпертензією. *За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення[1]

Дименгідринат + цинаризин

№1 У НІМЕЧЧИНІ[2]

ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення[4]

- *Швидка дія* [4,5,*]
- **№1** *у Німеччині* [2]
- *Ефективніший за бетагістин та інші препарати* [4]
- *Добре переноситься* [3,4]

По

1 таб.

3 рази на день[1]

* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №509 від 12.05.2017. Р.П. UA/14331/01/01.
2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017
3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov: 18 (5): 355-368.
4. Trinus K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec: 4 (35): 3,6-8.
5. Scholtz et al., Clin Drug Investig, 2012; 32(6): 387-399

АРЛЕВЕРТ® . 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;
Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. ***Показання.*** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. ***Протипоказання.*** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. ***Спосіб застосування та дози.*** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. ***Побічні реакції.*** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.
Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник .**Хенніг Арцнаймітель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрасе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.
За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №509 від 12.05.2017. Р.П. UA/14331/01/01.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-01-2018_V1_Poster. Затверджено 27.04.2018

BERLIN-CHEMIE MENARINI