



Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 2 (471) січень 2020 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com



Доктор медичних наук, професор
Михайло Лутай



**Медикаментозна
антиангінальна терапія у світлі
нових рекомендацій із хронічного
коронарного синдрому**

Читайте на сторінці **6**

Доктор медичних наук
Лариса Міщенко



**Когнітивні порушення на тлі
артеріальної гіпертензії:
особливості та шляхи корекції**

Читайте на сторінці **40**

Професор
Рабія Кахвечі



**Реімбурсація препаратів інсуліну:
версія 2.0**



Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **20**

Берліприл[®]

еналаприлу малеат

- Лікування артеріальної гіпертензії^{1,2}
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами^{1,2}
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$)^{1,2}



Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ[®]

Склад.

1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ C09A A02.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до одного з інших компонентів препарату або інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневроз.
- Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказано призначати Берліприл одночасно з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Спосіб застосування та дози.

Прийом їжі не впливає на процес всмоктування Берліприлу[®]. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза препарату становить 5-10 мг.

Побічні реакції.

Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі, та інші.



**Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів
для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності^{3, *}**

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ № 2283 від 14.11.2019; ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 10, Берліприл 20 Наказ №1186 від 28.05.2019;

³ WHO Model List of Essential Medicines 21th List (2019) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>; * як монопрепарат

Виробник. Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл[®]. Р. П. МОЗ України № UA/7553/01/01, № UA/7553/01/02. Наказ № 1186 від 28.05.2019; № UA/7553/01/03. Наказ № 2283 від 14.11.2019.

UA_Ber-01-2020_V1_press. Затверджено до друку 30.01.2020.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ПРЕНЕЛІЯ НА СТОРОЖІ СТАБІЛЬНОСТІ

НОВИЙ
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИЙ
ПРЕПАРАТ*

КО-ПРЕНЕЛІЯ®

Діючі речовини: периндоприл, індапамід. 1 таблетка містить: периндоприлу тербутиламін — 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу) та індапамід — 1,25 мг; або периндоприлу тербутиламін — 8 мг (що відповідає 6,676 мг периндоприлу) та індапамід — 2,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл і діуретики. Код АТС C09B A04. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. **Протипоказання.** Пов'язані з периндоприлом: гіперчутливість до периндоприлу або до будь-якого іншого інгібітору АПФ; ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; вагітність або планування вагітності; одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²); одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном; екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями; значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерій єдиної функціонуючої нирки. Пов'язані з індапамідом: гіперчутливість до індапаміду або до будь-яких інших сульфонамідів; порушення функції нирок важкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); печінкова енцефалопатія; порушення функції печінки важкого ступеня; гіпокаліємія; даний лікарський засіб не слід призначати в комбінації з неантиаритмічними препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»; період годування груддю. Пов'язані з препаратом Ко-пренелія®: гіперчутливість до будь-якої допоміжної речовини. Через відсутність достатнього клінічного досвіду Ко-пренелія® не слід застосовувати: пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі; пацієнтам із нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю. **Побічні реакції.** Застосування периндоприлу інгібує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та сприяє зменшенню втрати калію у плазмі крові, зумовленої індапамідом. У 6% пацієнтів, які лікуються препаратом Ко-пренелія®, виникає гіпокаліємія (рівень калію < 3,4 ммоль/л). Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій: пов'язані з периндоприлом: запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, болі у животі, запор, диспепсія, діарея, нудота, блювання, свербіж, висипання, судими м'язів та астенія; пов'язані з індапамідом: реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у пацієнтів зі схильністю до алергічних та астматичних реакцій, і макулопальпозні висипання. Р.П. UA/17442/01/01 від 12.08.2019 до 12.08.2024; Р.П. UA/17442/01/02 від 12.08.2019 до 12.08.2024.

*В портфелі корпорації Артеріум. Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Інформація призначена виключно для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського 139. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 11.02.2020 р.

БІ-ПРЕНЕЛІЯ®

Діючі речовини: периндоприл, амлодіпін. 1 таблетка 4 мг/5 мг містить: периндоприлу тербутиламін — 4,00 мг, що відповідає 3,34 мг периндоприлу; амлодіпін бесилату — 6,94 мг, що відповідає 5,00 мг амлодіпіну. 1 таблетка 8 мг/10 мг містить: периндоприлу тербутиламін — 8,00 мг, що відповідає 6,68 мг периндоприлу; амлодіпін бесилату — 13,87 мг, що відповідає 10,00 мг амлодіпіну. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та блокатори кальцевих каналів. Периндоприл та амлодіпін. Код АТС C09B B04. **Показання:** Артеріальна гіпертензія та/або ішемічна хвороба серця (якщо необхідне лікування периндоприлом та амлодіпіном). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до периндоприлу (або до будь-яких інших інгібіторів АПФ), до амлодіпіну (або до похідних дигідропіридину) або до будь-якої допоміжної речовини; ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; артеріальна гіпотензія важкого ступеня; шок, включаючи кардіогенний шок; значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерій єдиної функціонуючої нирки; обструкція вихідного тракту з лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти важкого ступеня); гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда; вагітність або планування вагітності; екстракорпоральне лікування, яке призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями; одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²); одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій: пов'язані з периндоприлом: запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, болі у животі, запор, диспепсія, діарея, нудота, блювання, свербіж, висипання, судими м'язів та астенія; пов'язані з амлодіпіном: сонливість, запаморочення, головний біль, порушення зору, пальпітація, припливи, задишка, біль у животі, нудота, диспепсія, зміна ритму дефекації, діарея, запор, судими в м'язах, набряки голюнок, периферичні набряки, підвищена втомлюваність, астенія. Р.П. UA/17826/01/02 від 17.12.2019 до 17.12.2024; Р.П. UA/17826/01/01 від 17.12.2019 до 17.12.2024.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум»

Ближче до людей



Лікування артеріальної гіпертензії у хворих на бронхіальну астму

У світі понад 300 млн людей хворіють на бронхіальну астму (БА), близько 250 тис. щороку вмирають, а витрати, пов'язані з астмою, становлять 80 млрд доларів на рік. Артеріальна гіпертензія (АГ) – найпоширеніший у світі модифікований фактор ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті. Показники систолічного артеріального тиску (САТ) перевищують 140 мм рт. ст. у 874 млн дорослих жителів планети (Whelton P. et al., 2018), а його контроль є основним способом запобігання смерті (GBD 2015 Risk Factors Collaborators).

Незалежно від традиційних факторів ризику, хворі на БА більше схильні до розвитку АГ, ніж інші люди (Dogra S. et al., 2007). Гіпертензія асоціюється з тяжким перебігом астми (Christiansen S. et al., 2016), а знижена функція легень корелює з вищою смертністю від ССЗ (Sin D. et al., 2005). Зважаючи на тісний взаємозв'язок між дисфункцією дихальної та серцево-судинної систем, адекватне лікування й контроль АГ у хворих на БА є особливо важливими. Хоча вплив контролю тиску на перебіг астми недостатньо досліджений, ризик смерті від ССЗ знижується за умови зниження САТ <130 мм рт. ст. (Williamson J. et al., 2016; Ettehad D. et al., 2016; Berlowitz D. et al., 2017).

Зв'язок між гіпертензією й астмою

До формування гіпертензивного астматичного фенотипу призводять генетичні фактори, стрес, вік, дієта, спосіб життя та запальні механізми (рис. 1). Спільним для обох станів є системне запалення, що є головним патогенетичним механізмом астми, спричиняє виникнення АГ та її ускладнень (Hotamisligil G., 2017; Gauthier M. et al., 2015; Wenzel U. et al., 2016). Велике крос-секційне дослідження за участю хворих на БА середнього віку показало, що поширеність АГ вища серед осіб із нижчими показниками об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), при цьому ризик гіпертензії обернено пропорційний до ОФВ₁ (Ferguson S. et al., 2014). Крім того, швидкість зменшення ОФВ₁ корелює з рівнем С-реактивного протеїну (СРП) – маркером системного запалення, пов'язаним з інтерлейкіном (ІЛ) 6 і ССЗ (Rasmussen F. et al., 2009).

За сучасними уявленнями, в патогенезі БА домінує 2 ендотип із високою чи низькою активністю запалення. Ці підтипи мають різні механізми, котрі значною мірою залежать від того, які клітини в них задіяні – Т-клітини чи вроджені лімфоцити та цитокіни (Israel E., Reddel H., 2017). Кожен з ендотипів, своєю чергою, поділяється на декілька фенотипів із різними клінічними особливостями, патологічними ознаками та біомаркерами (табл. 1). Через відсутність єдиних критеріїв класифікації ендотипів БА їх поширеність чітко не визначена, хоча є думка про рівномірний розподіл (Gauthier M. et al., 2015).

У рамках Програми вивчення тяжкої астми проведено багато досліджень, у яких пацієнтів групували на кластери на підставі аналізу клінічних характеристик, біомаркерів, клітинних профілів, функції легень, атопічного статусу, відповіді на лікування, експресії генів і супутніх станів (Moore W. et al., 2010, 2014; Modena B. et al., 2014). Два дослідження продемонстрували, що АГ переважно поєднується з астматичним профілем, характерним для 2 ендотипу з низькою активністю запалення (Moore W. et al., 2010, 2014). В одному з досліджень більше шансів на АГ мали пацієнти старшого віку, з вищими показниками індексу маси тіла, пізнішим виникненням астми, але тяжчим її перебігом, низьким рівнем атопії (n=48; 27%), порівняно з пацієнтами з 2 ендотипом і високою активністю запалення (n=50; 9%) (Moore W. et al., 2010). Схожі результати продемонструвало й інше дослідження: 31 проти 11% (Moore W. et al., 2014).

Ступінь запалення в пацієнтів з АГ та БА відображає суміжні впливи обох станів. Гіпертензія спрямовує Т-хелпери 1 типу (Th1) на прозапальний фенотип, який характеризується підвищеною відповіддю ІФ-γ та зниженням реакцій Th2 (Shao J. et al., 2003).

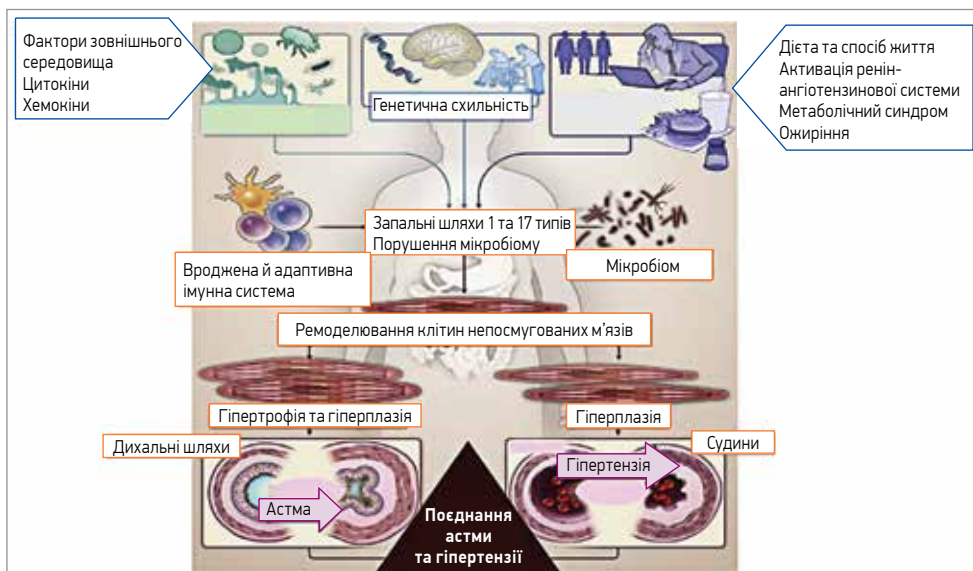


Рис. 1. Патолофізіологія й експресія хвороби в пацієнтів із поєднанням астми та гіпертензії

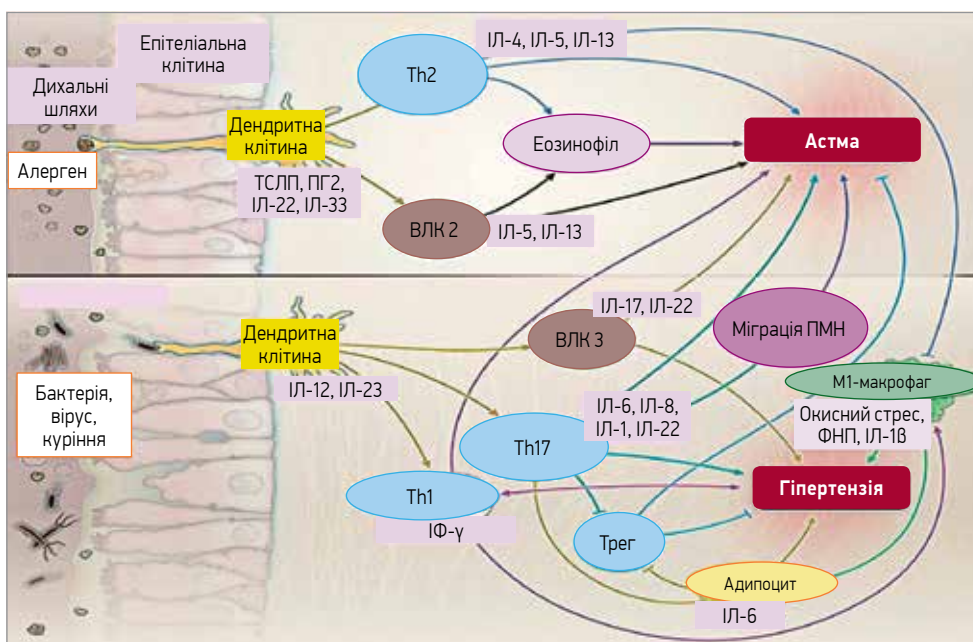


Рис. 2. Запальні шляхи в пацієнтів з астмою та гіпертензією

Примітки: ТСЛП – тимічний стромальний лімфопоетин; ПМН – поліморфно-ядерний нейтрофіл; ВЛК – вроджена лімфоцитарна клітина.

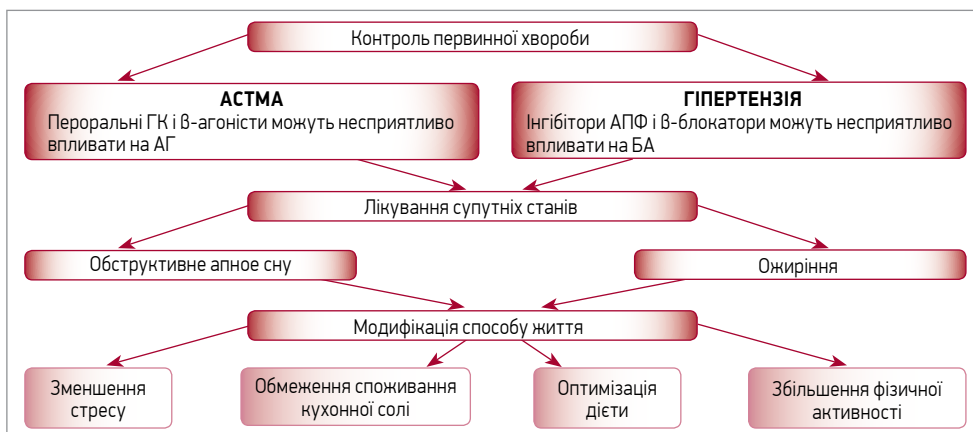


Рис. 3. Підходи до лікування хворих на БА й АГ

Значна гіперреактивність дихальних шляхів і тяжкий перебіг астми асоціюються з підвищеним рівнем ІФ-γ (Raundhal M. et al., 2015). Своєю чергою, ІФ-γ та Th1 зумовлюють підвищення АГ і пов'язані з ним ускладнення (Wenzel U. et al., 2016).

Як у дослідженнях на тваринах, так і в моделях in vitro показано, що ІЛ-17 відіграє важливу роль у виникненні АГ та гіпертензивному ураженні органів-мішеней. Саме ІЛ-17 індукує прозапальний фенотип у клітинах непосмугованих м'язів судин, посилюючи вивільнення

таких медіаторів, як СРП, ІЛ-6 і хемокинів CXCL8 та CXCL10 (Chen S., Agrawal D., 2015). У дослідженнях на тваринах застосування антитіл до ІЛ-17 або генетична делеція зменшували гіпертензію (Chen S., Agrawal D., 2015; Wenzel U. et al., 2016). Роль ІЛ-17 також очевидна в деяких пацієнтів із тяжкою БА, оскільки його рівень корелює з нейтрофільною інфільтрацією, гіперреактивністю дихальних шляхів і відсутністю чутливості до ГК. У цих пацієнтів ІЛ-17 здатний індукувати секрецію прозапальних цитокінів зі структурних клітин

легень і непосмугованих м'язів дихальних шляхів, включаючи ФНП, ІЛ-1β, ГКСФ та ІЛ-6, а також хемокини CCL11 (еотаксин) і CXCL8 (ІЛ-8), які відіграють важливу роль у процесах запалення дихальних шляхів і ремоделювання (Wang Y., Wills-Karp M., 2011; Chesné J. et al., 2014).

Утім, як свідчать результати одного дослідження, спрямована на ІЛ-17 терапія не покращила симптомів у пацієнтів із тяжкою астмою (Busse W. et al., 2013). Докладний аналіз виявив підгрупу з істотним збільшенням зниженого ОФВ₁ та певне покращення симптомів за Анкету контролю астми. Сприятливий ефект у цій підгрупі, очевидно, зумовлений впливом ІЛ-17 на скорочення гладком'язових клітин (Kudo M. et al., 2012).

Експериментальні дані вказують на те, що підвищений рівень ІЛ-6 сприяє диференціації Т-клітин CD4⁺ через взаємодію з ТФР-β, що забезпечує перехід у бік Th17. Як наслідок, зменшується кількість регуляторних Т-клітин (Трег), які відіграють захисну роль при АГ. Ці процеси частково пов'язані з утворенням ІЛ-10 (Kudo M. et al., 2012) і відіграють вирішальну роль у виникненні астми (Lloyd C., Hawrylowicz C., 2009). Взаємодія між ІФ-γ, ІЛ-17 та ІЛ-6 може впливати на прояви як астми, так і гіпертензії (рис. 2), оскільки вказані цитокіни стимулюють запалення, активують непосмуговані м'язи й утворення фібрину, котрі відіграють важливу роль у патогенезі обох станів.

Отже, особи з поєднанням астми та гіпертензії становлять особливу підгрупу пацієнтів із високим ризиком ураження органів-мішеней і поганою відповіддю на терапію.

Ожиріння та метаболічні розлади

Підвищений рівень ІЛ-6 і системне запалення порушують обмін речовин, що збільшує захворюваність як на астму, так і на гіпертензію. Секреція прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, адипоцитами та запальними макрофагами в білій жировій тканині має патогенне значення при БА; цей цитокін є біомаркером метаболічної дисфункції та тяжкості астми (Weisberg S. et al., 2003; Peters M. et al., 2016). У дослідженнях за участю пацієнтів і на тваринних моделях підвищення рівнів ІЛ-6 асоціюється з виникненням АГ (Lee D. et al., 2004; Gibas-Dorna M. et al., 2015).

Ремоделювання непосмугованих м'язів і біологія судин

Ремоделювання непосмугованих м'язів значною мірою зумовлене запальними цитокінами та є важливою складовою як БА, так і АГ (Simcock D. et al., 2008; Rzuclidlo E. et al., 2007; Wetttschureck N., Offermanns S., 2002). Гіперплазія й анормальне скорочення м'язів дихальних шляхів відіграють важливу роль в обструкції бронхів. З іншого боку, анормальне скорочення та проліферація м'язів є чітко визначеними особливостями гіпертензивного ремоделювання судин і дисфункції ендотелію.

Генетичні фактори мають визначений вплив на експресію обох захворювань; однак відповідні взаємозв'язки доволі складні, їх важко виокремити. Є повідомлення про поліморфізм β-адренергічних рецепторів на клітинах непосмугованих м'язів у пацієнтів з АГ та БА, що визначає реакцію на антагоністи й агоністи, а отже, і на результати лікування (Leineweber K., Heusch G., 2009). Модифікація фенотипу м'язів судин під впливом зовнішніх факторів відіграє важливу роль у патогенезі АГ, БА й атеросклерозу (Rzuclidlo E., 2009).

Дієтичне споживання кухонної солі

Відомий патогенетичний чинник АГ, а саме субпопуляції гіпертоніків, чутливих і нечутливих до солі (Chrysant G. et al.,

Продовження на стор. 4.

Лікування артеріальної гіпертензії у хворих на бронхіальну астму

Продовження. Початок на стор. 3.

1999). За умови чутливої до солі гіпертензії спостерігається чутливість нирок, симпатичної нервової системи та судин (Coffman T., 2011).

Важливе значення у відповіді на сіль може мати імунна система. Цей зв'язок, очевидно, реалізується через Th17 (Wenzel U. et al., 2016; Chen S., Agrawal D., 2015). У тваринній моделі дієта з високим вмістом солі сприяла утворенню цих клітин через вплив на мікробіом кишечника та виснаження *Lactobacillus murinus*. І навпаки, через модулювальний вплив на Th17 застосування *L. murinus* запобігає виникненню чутливої до солі АГ. З'ясувалося, що це зумовлено метаболітами триптофану, котрі виробляють указані мікроорганізми (Wilck N. et al., 2017). У здорових людей, які вживають багато солі, також спостерігається зниження кількості лактобактерій, підвищення рівнів Th17 і АТ (Afsar B. et al., 2018; Rucker A. et al., 2018). Хоча такі впливи поки що не досліджувалися у хворих на астму, зазначені факти підтримують гіпотезу, що високий вміст солі в харчовому раціоні спричиняє виникнення запалення в людини.

Ведення пацієнтів з астмою та гіпертензією має бути багатофакторним і включати контроль обох захворювань, лікування супутніх станів і модифікацію способу життя (рис. 3).

Фармакотерапія АГ у хворих на БА

Оскільки 2017 року в США зменшено рівень тиску, що визначає АГ, часткадорослих із гіпертензією збільшилася з 32 до 46%. За американськими стандартами, АГ класифікується на дві стадії: 130-139/80-89 мм рт. ст. – І стадія, >140/90 мм рт. ст. – II стадія. Фармакотерапія рекомендована пацієнтам із І стадією за наявності ССЗ або високого ризику й усім пацієнтам із II стадією (Whelton P. et al., 2018).

Що має на меті лікування АГ і як це може вплинути на пацієнтів із БА? На сьогодні загальна смертність хворих на АГ, котрі отримували будь-який із чотирьох основних класів антигіпертензивних препаратів (АГП) І ряду суттєво не відрізнялася. Результат насамперед залежить від ступеня зниження АТ, а не від АГП (Law M. et al., 2009). Однак у пацієнтів з астмою слід урахувувати додаткові проблеми, пов'язані з АГП (табл. 2).

Бета-адреноблокатори (ББ) виправдано призначати в разі специфічних показань (табл. 2), а не як монотерапію. Що стосується хворих на астму, то ББ треба призначати з обережністю через можливість звуження бронхів і зменшення терапевтичної відповіді на β_2 -агоністи. Крім того, є неселективні (вплив на β_1 - та β_2 -адренорецептори) та кардіоселективні ББ (переважний вплив на β_1 -адренорецептори, вплив на β_2 -адренорецептори значно варіює). За умови використання високих доз селективність знижується. Є повідомлення про загострення БА

й навіть летальні наслідки після лікування глаукоми очними краплями, котрі містили неселективні ББ (Fraunfelder F., Barker A., 1984; Taniguchi M. et al., 1990).

Метааналіз рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих досліджень вказує на порівняно невелике, але значуще зниження ОФВ₁ ($\geq 20\%$) у пацієнтів, які отримували короткочасне лікування будь-якими ББ, і значне посилення симптомів астми в пацієнтів, які отримували неселективні ББ. Відзначено також зменшення відповіді на β_2 -агоністи короткої дії (SABA), причому селективні ББ її притуплюють, а неселективні – цілком усувають. Тривале застосування ББ асоціюється з меншим ризиком бронхоспазму, ніж короткочасне (Morales D. et al., 2014).

У клінічній практиці ББ застосовують у пацієнтів зі стабільним перебігом астми без зниження ОФВ₁ за відсутності потреби в частому застосуванні SABA чи в разі посилення симптомів на тлі терапії ББ (Salpeter S. et al., 2002). Однак їх застосування хворими з нестабільною астмою чи тяжкою обструкцією дихальних шляхів потребує особливої обережності.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) чинять багато позитивних впливів не лише в загальній популяції хворих на АГ, а й у хворих на БА, котрим вони не протипоказані. Проте через можливість виникнення кашлю у 2,8-40% пацієнтів застосування ІАПФ може спричинити проблеми з диференціацією клінічних симптомів (Mukae S. et al., 2002; Omboni S., Borghi C., 2011; Vukadinović D. et al., 2019).

Є також повідомлення, що ІАПФ можуть посилити тяжкість проявів астми в деяких пацієнтів (Lunde H. et al., 1994). У дослідженні випадок-контроль ІАПФ посилювали тяжкість астми, збільшували потребу в SABA чи системних ГК, а також частоту звернення до відділення невідкладної допомоги чи госпіталізації (Christiansen S. et al., 2016). З огляду на те, що ІАПФ вважаються основним класом АГП, лікарі повинні пам'ятати про можливість появи несприятливих ефектів у певної частки хворих на БА.

Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) є кращою альтернативою блокади ренін-ангіотензинової системи в пацієнтів з астмою. Відомо, що при тяжкому загостренні БА циркулюючі рівні реніну й ангіотензину II підвищуються. Експериментальна інфузія ангіотензину II призводить до зниження ОФВ₁ і посилює симптоми стискання в грудях і кашлю навіть у пацієнтів із легким перебігом (Millar E. et al., 1994). Пригнічення рецепторів ангіотензину II 1 типу значно зменшує гіперреактивність бронхів (Myou S. et al., 2000). Отже, БРА впливають на шляхи, задіяні в патогенезі обох станів. Окрім того, БРА не спричиняють кашлю та не посилюють чутливість дихальних шляхів навіть у пацієнтів, які не толерують до ІАПФ (Tanaka H. et al., 2001; Caldeira D. et al., 2012).

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) зменшують скорочення непосмугованих м'язів, запобігаючи звуженню бронхів у відповідь на різні подразники, зокрема гістамін, антигени, холодне повітря та фізичне навантаження, а також чинять м'яку бронхолітичну дію (Patakas D. et al., 1983), що теоретично робить їх потенційно корисними у хворих на БА з АГ. Однак у клінічній практиці їх сприятливий вплив на наслідки астми не доведено (Chiu K. et al., 2017). Утім, зважаючи на фізіологічний профіль та ефективність, БКК можна вважати сприятливими для лікування цієї категорії пацієнтів (Flack J. et al., 2010; Qi H. et al., 2018).

Тіазиди часто призначають для лікування АГ у вигляді монотерапії або в комбінації з ІАПФ, БРА чи БКК (Harman J. et al., 2013). Проте застосування високих доз β_2 -агоністів збільшує ймовірність гіпокаліємії. Ризик стає ще вищим за умови супутнього застосування тіазидів, що може мати аритмогенний ефект (Lipworth B. et al., 1989), особливо якщо на додачу пацієнт приймає ГК або теофілін.

Фармакотерапія БА в пацієнтів з АГ

Гіпертензія є одним із головних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, які лікуються системними ГК (Sholter D., Armstrong P., 2000). В осіб із поєднанням астми та гіпертензії контроль АТ особливо проблематичний, оскільки саме ці особи мають тяжкий фенотип астми, що потребує

тривалої терапії системними ГК у високих дозах. Часте використання SABA для зняття нападів астми також посилює серцево-судинний ризик (Salpeter S. et al., 2004). Отже, важливо мінімізувати дози системних ГК та SABA. Нещодавно переглянуто терапевтичні підходи в разі тяжкої та резистентної до лікування БА (Israel E., Reddel H., 2017). Сучасні варіанти біологічної терапії переважно спрямовані на 2 ендотип із високим рівнем запалення. Проте вивчаються також препарати для лікування 2 ендотипу з низьким рівнем запалення (Manka L., Wechsler M., 2018).

Обструктивне апное сну асоціюється з АГ та зумовлює активацію запальних шляхів, які мають значення як при ССЗ, так і при БА. Періодична гіпоксія, типова для обструктивного апное, активізує шляхи, опосередковані ядерним фактором каппа В (NF- κ B), посилювачем легкого ланцюга активованих В-клітин. Це призводить до вивільнення медіаторів, які відіграють важливу роль у патогенезі системного запалення та судинної патології. Хоча вплив лікування обструктивного апное на контроль АТ потребує подальшого вивчення, воно впливає на зменшення маркерів запалення, котрі можуть спричиняти виникнення АГ (Ryan S. et al., 2002).

Ожиріння на сьогодні сягає масштабів епідемії (Ng M. et al., 2014). Дві треті населення США мають надмірну масу тіла або ожиріння (Health, United States, 2015). Збільшення маси тіла на кожні 5% підвищує ризик АГ на 20-30% (Drøystvold W. et al., 2005). Кожен втрачений кілограм маси тіла знижує тиск приблизно на 1 мм рт. ст., а також зменшує ризик серцево-судинної смерті. Ожиріння також безпосередньо пов'язане з тяжкістю астми (Quinto K. et al., 2011; DeMarco V. et al., 2014), а зменшення маси тіла покращує клінічний перебіг БА в осіб з ожирінням (Peters U. et al., 2018). Відтак, у пацієнтів із поєднанням астми та гіпертензії дуже важливо контролювати масу тіла, хоча лікування ожиріння є надзвичайно складним і потребує мультидисциплінарного підходу (Heymsfield S., Wadden T., 2017).

Спосіб життя. Загальний популяції притаманні тенденції до надмірного споживання кухонної солі, калорій з інших джерел, окрім овочів і фруктів, низької фізичної активності й ожиріння. Це зумовлює збільшення поширеності АГ та, можливо, БА (Ng M. et al., 2014). Тому пацієнтам із поєднанням астми та гіпертензії показана модифікація способу життя, що включає зміни в харчуванні, обмеження споживання солі, підвищення споживання калію та збільшення фізичних навантажень (Sacks F. et al., 2001; Ma J., et al., 2016). Кожне з цих нефармакологічних втручань знижує САТ на 3-8 мм рт. ст., а діастолічний тиск – на 1-4 мм рт. ст. (Neter J. et al., 2003; Whelton P. et al., 2018).

Здорове харчування та фізичні вправи також позитивно впливають на наслідки астми, навіть у пацієнтів без ожиріння (Toennesen L. et al., 2018). Стрес підвищує сприйнятливості до різних захворювань, включаючи АГ та БА (Chen E., Miller G., 2007; Spruill T., 2010; Rosenberg S. et al., 2014). Хоча результати контрольованих досліджень щодо впливу стресу на пацієнтів з АГ та БА відсутні, було б цікаво дослідити нефармакологічні підходи, зокрема вплив трансцендентальної медитації на зменшення стресу.

Отже, особи з поєднанням АГ та БА становлять особливу підгрупу пацієнтів, кількість яких прогресивно збільшується в цілому світі. Експериментальні докази досліджень на тваринах і клінічні спостереження за пацієнтами вказують на те, що основними характеристиками цієї підгрупи є активація непосмугованих м'язів, дисфункція судин і системне запалення. Вплив запальних шляхів 1 та 17 типів посилює тяжкість астми й гіпертензії, збільшує ризик ожиріння та метаболічної дисфункції. Лікування таких пацієнтів має бути комплексним і включати фармакотерапію та зміни способу життя. Найбезпечнішими АГП у цієї категорії хворих є БРА та БКК.

Christiansen S.C., Zuraw B.L. Treatment of hypertension in patients with asthma. N. Engl. J. Med. 2019; 381: 1046-1057. DOI: 10.1056/NEJMr1800345.

Переклала з англ. **Ольга Королюк**

Таблиця 1. Основні риси та характеристики фенотипів астми 2 ендотипу		
Характеристики	Активність запалення	
	висока	низька
Фенотип і клінічні особливості		
Початок	Часто в молодому віці, але з віком тяжкість астми посилюється	Переважно в старшому віці
ранній	Часто atopічна форма, чутливі до ГК	Часто неатопічна форма, що дебютує в дорослому віці
пізній	Часто поєднується із синуситами	Часто нечутливі до ГК
Інші особливості	Поліпоїдний риносинусит із респіраторною реакцією на ацетилсаліцилову кислоту чи інші НПЗП	Часто поєднується з ожирінням, особливо в жінок
Тяжкість	Варіабельна, може бути тяжка	Переважно тяжка
Реакція на ГК	Добра, особливо за умови легкого чи середньотяжкого перебігу	Часто рефрактерність
Маркери		
Цитокіни	ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, ГМ-КСФ	ТФР- β , ІФ- γ , ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-18, ІЛ-8, ФНП
Клітини	Еозинофіли	Нейтрофіли / незначна кількість гранулоцитів
Примітки: ГК – глюкокортикоїди; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулювальний фактор; ТФР – трансформувальний фактор росту; ІФ – інтерферон; ФНП – фактор некрозу пухлини.		

Таблиця 2. Фармакотерапія гіпертензії			
Клас	Показання	Побічна дія, застереження	Застереження при астмі
Тіазидні діуретики	Засіб І лінії чи додаткова терапія	Контроль натрію й калію крові; гіпонатріємія в осіб старшого віку	Гіпокаліємія за умови застосування β -агоністів, теофіліну, ГК
Інгібітори АПФ	Засіб І лінії чи додаткова терапія при хронічній хворобі нирок, застійній СН та ІМ	Контроль калію та креатиніну крові. Уникати у вагітних. В осіб негроїдної раси у 2-4 рази вищий ризик ангіоневротичного набряку	Кашель; можливе посилення симптомів астми
Блокатори рецепторів ангіотензину II		Контроль калію та креатиніну крові. Уникати у вагітних	Зменшення гіперреактивності бронхів
Блокатори кальцієвих каналів			
дигідропіридиноні	Засіб І лінії чи додаткова терапія	Набряк, посилення протеїнурії або обструкції вихідного тракту лівого шлуночка	Можливий сприятливий ефект на скорочення непосмугованих м'язів і тригери астми
недигідропіридиноні		Порушення провідності, закрепи за умови поєднання з β -блокаторами	
β -блокатори	Не рекомендовані як монотерапія. У пацієнтів віком ≥ 60 років посилення втоми, зменшення толерантності до навантаження. Показання: СН, ІМ, аритмії	Можливі брадикардія, слабкість, СН, безсоння, порушення периферичного кровообігу, зниження толерантності до навантажень, порушення ліпідного й вуглеводного обміну	Бронхоспазм, обережно в пацієнтів із нестабільною астмою та тяжкою обструкцією
Примітки: АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; СН – серцева недостатність; ІМ – інфаркт міокарда.			

ЗМІСТ



Современные алгоритмы назначения сахароснижающей терапии пациентам с СД 2 типа: важное обновление консенсуса ADA и EASD (2019)..... 9-12

Эндокринологія • Дайджест.....13

Лікування діабету в пацієнтів віком понад 65 років: настанови Ендокринного товариства для клінічної практики.....14-15

Подолання бар'єрів для застосування метформіну: думка пацієнтів і спеціалістів охорони здоров'я J.H. Flory, S. Keating, D. Guelce, A.I. Mushlin..... 17

Реімбурсація препаратів інсуліну: версія 2.0 Р. Кахвечі, Т.П. Кірієнко, І.В. Ліштаба та ін.....20-21

За матеріалами експертного форуму, 12 грудня 2019 року, м. Київ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Виробничий завод ACINO в Україні отримав сертифікат EU GMP..... 7

Медичні кадри України: аналіз за 2018 рік І.П. Мазур, К.О. Надутый, А.В. Ананьєва.....22-23

Оперативно про головне 37, 42

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Клінічні рекомендації Іспанського товариства медичної онкології з первинної профілактики раку (2018) J. Bayo, R. Molina, J. Perez та ін.....38-39

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Медикаментозна антиангінальна терапія у світлі нових рекомендацій із хронічного коронарного синдрому М.І. Лутай.....6

За матеріалами XIII щорічного засідання Українського товариства з атеросклерозу, 20 листопада 2019 року, м. Київ

Ревматологія • Дайджест.....32

Кардіологія • Дайджест.....33

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Лікування артеріальної гіпертензії у хворих на бронхіальну астму.....3-4

Усе, що необхідно знати лікарю про вітамін D. Практичні рекомендації Національних інститутів здоров'я США (NIH, 2019).....28-29

Харчування, остеоартрит і метаболізм суглобового хряща: чи є зв'язок?.....30-31

Предиктори залізодефіцитної анемії в осіб похилого віку на первинній ланці медичної допомоги: європейське мультицентрове дослідження D.L. Vetrano, A. Zucchelli, E. Marconi та ін.....34-35

Когнітивні порушення на тлі артеріальної гіпертензії: особливості та шляхи корекції Л.А. Міщенко, О.В. Гулкевич, І.Л. Ревенько..... 40-42

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Пульмонологія • Дайджест.....27

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности сочетанного применения ирригации солевым раствором и фитопрепарата Синупрет® сироп в лечении острого вирусного риносинусита у детей в возрасте от 6 до 11 лет В.И. Попович, Г.В. Бекетова.....25-26

АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Альтернативные гликированному гемоглобину маркеры контроля СД А.А. Мельник.....18-19

ЗВИЧНО М'ЯКИЙ,
НАДЗВИЧАЙНО ДІЄВИЙ



НЕБИАР® діюча речовина: небіволон, гідрохлортіазид; 1 таблетка містить: небіволону (у формі небіволону гідрохлориду) — 5 мг; гідрохлортіазиду — 12,5 мг. Селективні блокатори бета-адренорецепторів із тiazидними діуретиками. Код АТХ C07B B12. Показання: лікування есенціальної гіпертензії. Протипоказання: підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів лікарського засобу; підвищена чутливість до інших субстанцій; печінкова недостатність або порушення функції печінки; анурія, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); гостра серцева недостатність. Побічні реакції: наведені окремо для кожної активної субстанції. Небіволон. Головний біль, запаморочення, парестезії. Запор, нудота, діарея. Підвищена втомлюваність, набряки. Гідрохлортіазид. Ортостатична гіпотензія, сухість у роті, нудота. Відпускається за рецептом лікаря. РП: № UA/17352/01/01 від 26.04.2019 до 26.04.2024. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (виробництво (фасування) з продукції in bulk фірми-виробника Балканфарма-Дупніца АД, Болгарія). Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Заявник, ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД». Місцезнаходження заявника. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

НЕБИАР® ПЛЮС діюча речовина: небіволон; 1 таблетка містить: небіволону (у формі небіволону гідрохлориду) — 5 мг. Селективні блокатори β-адренорецепторів. Код АТХ C07A B12. 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 діючих речовин або до інших компонентів лікарського засобу; підвищена чутливість до інших субстанцій; печінкова недостатність або порушення функції печінки; анурія, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); гостра серцева недостатність. Побічні реакції: головний біль, запаморочення, парестезії. Запор, нудота, діарея. Підвищена втомлюваність, набряки. Відпускається за рецептом лікаря. РП: № UA/17235/01/01 від 26.04.2019 до 26.04.2024. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (виробництво з продукції in bulk фірми-виробника АКТАВІС ЛТД, Мальта, фірми-виробника «Балканфарма-Дупніца» АД, Болгарія). Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Заявник, ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД». Місцезнаходження заявника та/або представника заявника. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування лікарських засобів НЕБИАР® ПЛЮС і НЕБИАР®. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 11.02.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM



VIII міжнародна
науково-практична конференція

**Психіатрія XXI століття:
глобальний вплив
на сучасне суспільство
та нові практики на місцях**



**22–24/04/2020
КИЇВ, УКРАЇНА**

www.projects-inn.com/psyconference2020/



Медикаментозна антиангінальна терапія у світлі нових рекомендацій із хронічного коронарного синдрому

За матеріалами XIII щорічного засідання Українського товариства з атеросклерозу, 20 листопада 2019 року, м. Київ

Темою заходу стали новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу й ішемічної хвороби серця (ІХС), що можуть покращити підходи до ведення пацієнтів із зазначеними станами та популяційне здоров'я в цілому.



У рамках засідання з доповіддю «Нові можливості антиангінальної терапії» виступив завідувач відділення ішемічної хвороби серця ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Сіражеска»

НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Михайло Лярунович Лутай.

На початку виступу доповідач підкреслив несприятливе прогностичне значення болювого синдрому в пацієнтів із верифікованою ІХС. На підставі 2-річного спостереження за 8908 хворими встановлено, що більш виражені симптоми фізичного обмеження внаслідок стенокардії за шкалою SAQ (Seattle Angina Questionnaire) суттєво погіршують виживаність (Mozaffarian D. et al., 2003). У пацієнтів, які відчувають ангінозний біль, особливо за умов супутньої депресії сегмента ST при виконанні дозованих фізичних навантажень, значно вищий ризик смерті, інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту. На це вказують дані Міжнародного реєстру спостереження CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), яке включало понад 33 тис. амбулаторних пацієнтів зі стабільною ІХС із 45 країн (Steg P. et al., 2014). Загалом 59% учасників реєстру перенесли ІМ, у 20% мала місце стенокардія, натомість серед українців 81% перенесли ІМ і у 86% ставалися ангінозні напади (в обох випадках $p < 0,0001$), з-поміж них у 36% діагностовано стенокардію III функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадської асоціації кардіологів (Лутай М.І. і соавт., 2013). Відтак, перебіг хвороби в наших пацієнтів значно тяжчий, оскільки їм рідше проводять реваскуляризацію.

Далі професор М.І. Лутай зупинився на сучасних принципах антиангінальної терапії (ААТ), запропонованих Європейським товариством кардіологів (ESC) у 2013 та 2019 роках, наголосивши на деяких нюансах і проблемних ситуаціях, які можуть виникати в практикуючих лікарів.

По-перше, нітрати короткої дії – це засіб невідкладної допомоги при нападі стенокардії. Для тривалої терапії застосовують лише нітрати тривалої дії (НТД), проте дуже мало досліджень доводять їхні переваги над іншими класами засобів ААТ чи здатність покращувати прогноз. Утім, 50-річна історія використання НТД вказує на їхню ефективність за умов стенокардії навантаження. У таких випадках прийом ізосорбиду динітрату перед навантаженням може зменшити чи усунути напад. Що стосується блокувальних кальцієвих каналів (ББК), які знижують частоту серцевих скорочень (ЧСС), – верапамілу, дилтіазему, – то вони показані для лікування вазоспастичної стенокардії. При стабільній стенокардії в Україні вони застосовуються рідко, що пов'язано з високими дозами, необхідними для ефективної антиангінальної дії (240-320 мг). Лікування такими дозами часто супроводжується виникненням атріовентрикулярної блокади I ст., особливо в пацієнтів похилого віку, та закріпів, передусім у жінок.

По-друге, засоби ААТ поділено на препарати I-ї та 2-ї лінії. До останніх віднесено НТД, івабрадин, ранолазин і триметазидин. Рекомендації 2019 року передбачають 4 кроки. Постає питання, як їх реалізувати в реаліях амбулаторної практики, якщо досліджень, які б вивчали чи порівнювали ефективність призначення антиангінальних препаратів у різній послідовності, немає.

Нещодавно опубліковано коментарі до рекомендацій 2019 року. У них зазначено, що

β-блокатори (ББ) та/або ББК залишаються першим кроком (терапією I-ї лінії), який перевершує всі інші засоби (клас доказів I, рівень A), проте рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які б порівнювали їх з іншими препаратами, немає. Нові антиангінальні препарати (івабрадин, ранолазин і триметазидин) призначають тільки після застосування НТД, які не мають доказової бази (Gamici P., Crea F., 2019). Це означає, що разом із ББ можна призначити триметазидин, ранолазин чи івабрадин, якщо лікар вважає це доцільним.

Ще однією проблемною ситуацією є поєднання ІХС із дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) або серцевою недостатністю. Тут ББ правильно зазначені як 1-й крок, за яким ідуть НТД або івабрадин, хоча доказів ефективності НТД немає, а переваги івабрадину на фоні терапії ББ підтверджено двома великими РКД (Gamici P., Crea F., 2019).

Нарешті, цілком неприйнятним є додавання івабрадину пацієнтам із тахікардією (ЧСС >80/хв) або гіпотензією (рівень артеріального тиску (АТ) не визначено) як 3-й крок до ББ і негідрипрідинових ББК, що є явним протипоказанням за результатами великого РКД SIGNIFY (The Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease) та відображено в інструкції для медичного застосування івабрадину (Gamici P., Crea F., 2019).

Чого ж можна досягнути під впливом ААТ? Встановлено, що стентування збільшує тривалість навантаження при виконанні тредміл-тесту на 96 с, тоді як призначення одного антиангінального засобу – на 55 с, а додавання другого препарату – ще на 15-30 с.

Продовжуючи тему ААТ, професор М.І. Лутай зупинився на антиангінальному засобі ранолазин, механізмом антиішемічної дії якого є блокада пізнього току Na^+ в клітину та, як наслідок, зменшення Na -залежного надходження Ca^{++} у кардіоміоцити (рис.). Перевантаження клітини Ca^{++} спостерігається при ІХС, цукровому діабеті та серцевій недостатності.

Отже, ранолазин зменшує електричну дисфункцію та діастолічне напруження, до певної міри посилює скоротливість міокарда та покращує його метаболізм. Антиангінальний ефект ранолазину доведено в дослідженні MARISA, в якому було показано збільшення на 29 с часу до появи нападу стенокардії для максимальних і мінімальних плазмових концентрацій для дози 500 мг двічі на добу та на 50 с – для доз 1000 і 1500 мг двічі на добу (Chaitman B. et al., 2004). Як свідчать результати дослідження CARISA,

додавання ранолазину до ББ або ББК збільшує тривалість навантаження на максимальній і мінімальній ефективності дії на 25-32 та 22 с відповідно (Chaitman B. et al., 2004). Цікаво, що в учасників дослідження CARISA із супутнім діабетом додавання ранолазину впродовж 2 років забезпечило суттєве зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, практично зрівняв з таким на тлі терапії дапагліфлозином у дозі 10 мг (Tommasi A., 2006).

Продемонстровано також позитивний вплив ранолазину на мікроциркуляторне русло шляхом оцінки перфузії міокарда методом однофотонної емісійної комп'ютерної томографії. У хворих на ІХС додавання до базисної ААТ препарату Ранекса® по 1000 мг двічі на добу впродовж 4 тиж підвищувало тривалість навантаження при виконанні тредміл-тесту з 393 ± 116 с до 425 ± 106 с; $p = 0,017$, зменшувало симптоми стенокардії в 75% пацієнтів і покращувало перфузію у 70% пацієнтів, зменшуючи розмір дефекту перфузії (Venkataraman R. et al., 2009).

Антиаритмічна дія ранолазину – здатність достовірно зменшувати відносний ризик виникнення надшлуночкових і шлуночкових аритмій – доведена в дослідженні MERLIN TIMI-36, учасниками якого були пацієнти з гострим коронарним синдромом (Scirica B.M. et al., 2007). Відтак, ранолазин фігурує в класифікації антиаритмічних засобів в американських рекомендаціях.

На завершення свого виступу доповідач зупинився на проблемі рефрактерної стенокардії (РС). За визначенням, це хронічний стан, спричинений клінічно підтвердженою рекурентною ішемією міокарда за наявності ураження коронарних судин, яка не може бути адекватно контрольована комбінацією медикаментозної ААТ, ангіопластики чи аортокоронарного шунтування (Стабільна ІХС. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016).

Встановлено, що вже через 1-12 міс після проведення стентування 14-20% пацієнтів мають стенокардію або депресію сегмента ST (Лутай М.І., 2012). Є також хворі, які відмовляються від повторних реваскуляризацій, тож формується чимала група пацієнтів із РС.

У канадських рекомендаціях щодо лікування РС ранолазин віднесено до препаратів із помірною ефективністю, який, проте, за цим показником перевершує триметазидин, нікорандил і менш поширені методи лікування, як ударно-хвильова терапія, криотерапія міокарда (McGillion M. et al., 2012).

За даними обсерваційного дослідження, проведеного у Великій Британії, додавання ранолазину пацієнтам із РС III-IV ФК покращувало

симптоми в 60% випадків. За відсутності покращення в половині випадків біль зумовлювали позасерцеві причини (Khan K., Jones M., 2011).

Нещодавно проведене дослідження встановило, що однорічна терапія ранолазином у хворих на РС сприяла покращенню симптомів стенокардії на ≥ 2 ФК у 43% випадків. Відзначено добру переносимість препарату та позитивний вплив на такі віддалені клінічні результати, як смерть, ІМ, потреба в реваскуляризації чи госпіталізації (Bennett N. et al., 2014).

Основні положення доповіді професор М.І. Лутай проілюстрував випадком із власної клінічної практики.

Клінічний випадок

Чоловік, 68 років, з артеріальною гіпертензією 3 ступеня впродовж 20 років і цукровим діабетом 2 типу впродовж 30 років із 39-річного віку має стенокардію навантаження; двічі переніс ІМ (2010, 2014) по задній стінці ЛШ. Тричі проведено черезшкірну балонну коронарну ангіопластику (1999, 2002, 2010) і встановлено 7 покритих стентів у праву коронарну артерію (2002, 2004, 2007, 2014). Цікаво, що в лівій коронарній артерії був лише один стеноз з оклюзією 50%. Діагностовано також облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок із двобічною оклюзією стегново-підколінних сегментів.

Результати лабораторних тестів: дещо знижений гемоглобін, незначна гіперурикемія, дисліпідемія (підвищення рівня тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності), глікемія в межах 7,2-9,6 ммоль/л за відсутності глюкозурії та протеїнурії.

ЕКГ у стані спокою: ритм синусовий, правильний, 87/хв, PQ=180 мс, QRS=100 мс, QT=340 мс. Ознаки гіпертрофії ЛШ із систолічним перевантаженням, рубцевий кардіосклероз задньої стінки ЛШ. Добовий моніторинг ЕКГ виявив синусовий ритм із середньою ЧСС 74/хв (60-140/хв), нечасту шлуночкову і надшлуночкову екстрасистолію, депресію сегмента ST у V_5 до 1 мм при ЧСС >85/хв; загальна тривалість ішемії – 13 хв.

Проба з навантаженням за модифікованим протоколом Вгусе: початкові ЧСС 71/хв, АТ 130/70 мм рт. ст. При навантаженні 2,3 MET (25 Вт) упродовж 138 с збільшення ЧСС до 110/хв (72%), АТ до 150/80 мм рт. ст., поява болю 2 бали в поєднанні з косонизхідною депресією ST в aVF , V_5 - V_6 до 1 мм та болю в гомілкових м'язах. Реституція на 5-й хвилині відпочинку.

Результати ЕхоКГ: аорта 3,2 см, кальциноз аортального клапана, помірна недостатність мітрального клапана. Розмір лівого передсердя 5,0 см. Кінцево-діастолічний розмір / об'єм ЛШ 7,0 см / 262 мл, кінцево-систолічний розмір / об'єм ЛШ 6,1 см / 155 мл, міжшлуночкова перегородка 1,2 см, стінка ЛШ 0,9 см, індекс маси міокарда ЛШ 158 г/м², фракція викиду ЛШ 41%, порушення сегментарної скоротливості (акінез задньої-нижньої та гіпокінез передньої стінки ЛШ). Рестриктивний тип діастолічної дисфункції ЛШ.

Пацієнту призначено препарат Ранекса® 500 мг двічі на добу. Через 7 днів тредміл-тест виявив підвищення часу навантаження на 56 с. Через 2 тиж покращилася діастолічна функція ЛШ – III тип перейшов у I тип.

Отже, ранолазин – це антиангінальний препарат з особливим механізмом дії та доведеними антиішемічним, антиаритмічним і метаболічним ефектами. У дозах 1000 або 2000 мг/добу лікарський засіб Ранекса® доцільно призначати як пацієнтам із хронічним коронарним синдромом, так і хворим на рефрактерну стенокардію, оскільки він значно зменшує клінічні симптоми, збільшує толерантність до навантажень, покращує перфузію і діастолічну функцію міокарда та позитивно впливає на прогноз.

Підготувала Ольга Королюк

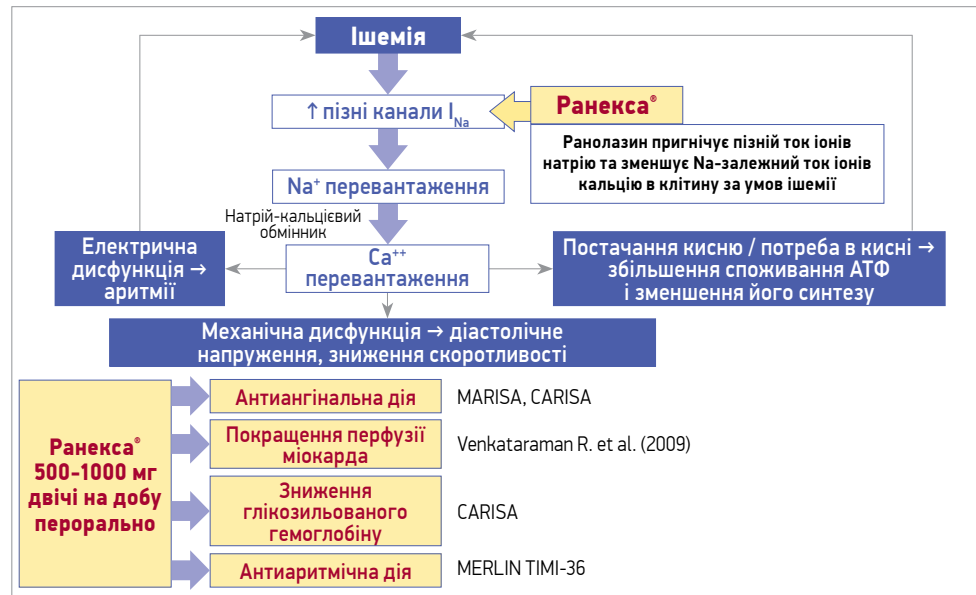


Рис. Механізми дії ранолазину

«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
- 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. Майданик**, 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. Пасечнікова**, 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 «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

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

Свідоцтво KB № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Контактні телефони

Редакція +380 (44) 521-86-86

Відділ маркетингу +380 (44) 521-86-93

Відділ передплати..... +380 (44) 364-40-28

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 31.01.2020.

Замовлення № 599075. 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 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

ПРЕСРЕЛІЗ



Виробничий завод ACINO

в Україні отримав сертифікат EU GMP

На початку грудня 2019 року виробничий завод ACINO в Україні – «Фарма Старт» – успішно пройшов сертифікацію Державної інспекції лікарських засобів Республіки Латвії та підтвердив свою відповідність принципам і правилам Належної виробничої практики (GMP) Європейського Союзу.



Компанія отримала сертифікат терміном від 3 років, який охоплює виробництво лікарських засобів (тверді капсули, таблетки), первинну та вторинну упаковку й контроль якості (мікробіологічний: нестерильний; хімічний або фізичний). Отже, європейська база EudraGMDP поповнилася новим сертифікатом.

GMP є обов'язковим стандартом сертифікації фармацевтичних виробництв у Європі та загальноновизнаним у світі. Він висуває вимоги до системи управління якістю, персоналом, використовуваного обладнання та виробничих будівель, а також ведення документації. В Україні стандарти GMP гармонізовані з чинними на території Європейського Союзу.

«Для швейцарської фармацевтичної групи компаній ACINO високі стандарти якості важливі в усіх бізнес-процесах, тому сертифікація виробництва за стандартом GMP ЄС – це вагомий здобуток, якого компанія прагнула протягом останніх років. Від моменту придбання фармацевтичного заводу «Фарма Старт», а це вже майже 5 років діяльності на локальному фармацевтичному ринку, компанія постійно вдосконалює систему якості та впроваджує інноваційні технології у виробництво для гарантування безпеки, ефективності та стабільно високої якості продукції й забезпечення сталості виробництва. Так, у модернізацію виробництва, розвиток R&D напругу, вдосконалення системи якості та впровадження енергоефективних рішень ACINO в Україні інвестувала понад 13 млн євро.

Отримавши цей сертифікат, ми довели, що рівень якості продукції заводу «Фарма Старт» відповідає високим регуляторним вимогам Європейської Співдружності, на ринках якої ми плануємо збільшувати експортний потенціал нашого продуктового портфеля вже найближчим часом. Також відповідність європейським нормам GMP є запорукою співпраці з підприємствами світового співтовариства», – зазначив Євген Заїка, генеральний директор ACINO в Україні, регіональний директор ACINO в країнах СНД.

Окрім того, в червні 2018 року завод «Фарма Старт» отримав сертифікат ISO 22 000 (система менеджменту безпеки харчових продуктів, що об'єднує вимоги ISO 9001 і HACCP), виданий європейською компанією TUV NORD, для таких сфер діяльності: розробка, виробництво, контроль якості, реалізація та транспортування дієтичних добавок.

ACINO прагне стати брендом, який обирають пацієнти та фахівці охорони здоров'я на ринках країн, що розвиваються. Відповідність вимогам стандартів GMP та ISO гарантує найвищий рівень якості, ефективності та безпеки продукції ACINO в процесі розробки, виробництва, зберігання, дистрибуції та проведення постмаркетингових заходів.

Швейцарська фармацевтична компанія ACINO зі штаб-квартирою в Цюриху фокусує свою діяльність на обраних ринках країн Близького Сходу, Африки, СНД і Латинської Америки. Ми пропонуємо високоякісні лікарські засоби для забезпечення доступної медичної допомоги на ринках країн, які розвиваються. Як світовий партнер фармацевтичних компаній, ACINO надає готові рішення, починаючи від розробки та реєстрації препаратів до контрактного виробництва, упаковки та логістики.

ACINO в Україні входить у швейцарську групу компаній ACINO та є сучасною фармацевтичною компанією в галузі розробки та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів із додатковими властивостями, котра провадить діяльність на території України. Головний офіс ACINO в Україні розташований у м. Київ і виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу ACINO в країнах СНД. Виробничий завод ACINO в Україні – «Фарма Старт», який знаходиться в м. Київ, сертифікований відповідно до стандартів GMP та оснащений науково-дослідною лабораторією з розробки генеричних препаратів. На сьогодні в компанії працюють більш як 780 висококваліфікованих співробітників. Портфель лікарських препаратів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення ACINO в Україні налічує понад 60 продуктів як власного виробництва, так і на умовах дистрибуційних угод, що використовуються, зокрема, в неврології, психіатрії, кардіології, терапії й ендокринології. Обираючи ACINO, ви обираєте якість, на яку можна покластися. Докладніша інформація про ACINO в Україні розміщена на веб-сайті www.acino.ua.

Служба зв'язків із громадськістю ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»
тел.: +38 (044) 281 23 33; e-mail: pr_ua@acino.swiss

VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги
для пацієнтів
з цукровим
діабетом 2 типу^{1,2}



Істотне зниження
маси тіла²



Глюкозозалежне
зниження HbA1c²



Зниження ризиків
серцево-судинних
катастроф^{1,2*}

✓ Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу
2019 ADA^{***}/EASD консенсус рекомендує арГПП-1
з доведеним серцево-судинними перевагами³

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®)[#]

Реєстраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. **Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тіазолідиндіону. При цьому дози метформіну і тіазолідиндіону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з глімепіридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною — дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. **Порушення метаболізму і живлення:** часто — гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто — зневоднення*. **Розлади нервової системи:** часто — головний біль, запаморочення. **Розлади травної системи:** дуже часто — нудота, діарея; часто — блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко — кишкова непрохідність; дуже рідко — (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). **Розлади серцево-судинної системи:** часто — підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). **Розлади імунної системи:** рідко — анафілактичні реакції. **Інфекції та інвазії:** часто — назофарингіт, бронхіт. **Загальні розлади та стан місця введення:** часто — втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто — нездужання. **Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів:** нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. **Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин:** часто — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. **Розлади з боку печінки та жовчних проток:** нечасто — жовчнокам'яна хвороба, холецистит. **Лабораторні дослідження:** часто — підвищений рівень ліпази*, підвищений рівень амілази*. * Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювались. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C — 8°C) подалі від морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C — 8°C). Не заморозувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза®.
3. Buse, John B., et al. "2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." Diabetologia (2019): 1-8.

* У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Ново Нордск. *** Віктоза® — ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ТОВ «Ново Нордск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.

Современные алгоритмы назначения сахароснижающей терапии пациентам с СД 2 типа: важное обновление консенсуса ADA и EASD (2019)

В последнее время взгляды на цели лечения сахарного диабета (СД) 2 типа претерпели существенные изменения: если еще недавно главным фокусом внимания выступало достижение целевых уровней гликемии, то сейчас наряду с этим важнейшее значение придается раннему и активному предупреждению развития осложнений, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы и почек. Подобная трансформация парадигмы менеджмента пациентов с СД 2 типа стала возможной благодаря проведению в последние годы целого ряда масштабных клинических исследований, результаты которых вывели на приоритетные позиции такие современные противодиабетические препараты, как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2). Именно представители этих двух классов продемонстрировали способность не только снижать уровень глюкозы крови, но и достоверно уменьшать риск развития сердечно-сосудистых событий и замедлять темпы снижения почечной функции у пациентов с СД 2 типа.

Безусловно, получение доказательных данных такого рода не могло не сказаться на содержании современных клинических рекомендаций. Так, уже в конце августа 2019 г. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) выпустили новые совместные рекомендации по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД либо предиабетом (Cosentino F. et al., 2019). В этом документе указывается на необходимость обязательно оценивать степень сердечно-сосудистого риска (средний, высокий, очень высокий) и в качестве сахароснижающей терапии первой линии рекомендовать пациентам с очень высоким / высоким сердечно-сосудистым риском (например, лицам с поражениями органов-мишеней или наличием сразу нескольких факторов риска) арГПП-1 либо ингибиторы SGLT2, причем независимо от того, принимают уже они метформин или еще не получали лечения.

Совместно с европейскими экспертами свои подходы к стартовой сахароснижающей терапии оперативно скорректировали и американские диabetологи: 19 декабря прошлого года в онлайн-версии известного журнала Diabetologia был опубликован (Buse J.B. et al., 2019) обновленный краткий алгоритм коррекции гипергликемии при СД 2 типа, являющийся неотъемлемой частью консенсусных рекомендаций Американской диабетологической ассоциации (ADA) и EASD. Появление данного обновления, вносящего важные изменения в предыдущую редакцию документа, датированную 2018 г. (Davies M.J. et al.), основывается на результатах важнейших исследований по оценке кардиоваскулярных исходов у пациентов с СД 2 типа, которые были опубликованы в течение 2019 г. Авторы новой редакции начали работу над ней в июле прошлого года и уже в октябре подали соответствующую статью для публикации в журналах Diabetes Care и Diabetologia. Ключевые изменения этих доказательных рекомендаций, а также результаты положенных в их основу клинических исследований, безусловно, заслуживают подробного рассмотрения. Итак, какие же именно исследования привлекли столь пристальное внимание экспертов в области диабетологии и заставили их внести принципиальные изменения в консенсус, принятый менее года назад?

К числу таких основополагающих клинических испытаний, бесспорно, относится исследование REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes), в ходе которого оценивалось применение арГПП-1 дулаглутида (Gerstein H.C. et al., 2019). В это исследование было включено значительное количество пациентов с СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском, но без ранее диагностированного ССЗ – 68,5% от общего числа участников. В большинстве же других исследований по оценке кардиоваскулярных исходов, в которых применялись арГПП-1, пациенты с наличием лишь факторов сердечно-сосудистого риска составляли меньшинство участников. Кроме того, важной особенностью данного исследования явилась значительная длительность периода последующего наблюдения за пациентами: ее медиана (5,4 года) существенно превысила таковую в предшествующих клинических исследованиях по оценке кардиоваскулярных исходов у лиц с СД 2 типа. Частота развития первичных тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (major adverse cardiovascular event, MACE) в исследовании REWIND составила 2,7 на 100 пациенто-лет с показателем относительного риска (ОР) 0,88 (95% ДИ 0,79-0,99) в пользу дулаглутида. При этом не отмечалось какого-либо различия во влиянии на частоту развития MACE в подгруппах пациентов с ССЗ в анамнезе и без такового. Следует уточнить, что в исследовании REWIND предшествующее ССЗ определялось как анамнестические сведения об инфаркте миокарда (ИМ), ишемическом инсульте, нестабильной стенокардии с соответствующими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), ишемии миокарда, подтвержденной при проведении визуализационных исследований или стресс-тестов, а также о выполненной ранее реваскуляризации коронарных, сонных либо периферических артерий.

 Таким образом, если ранее рекомендация экспертов ADA и EASD заключалась в том, что у пациентов с СД 2 типа убедительным показанием для лечения арГПП-1 или ингибиторами SGLT2 является диагностированное ССЗ, то в настоящее время они также считают, что назначение арГПП-1 может рассматриваться и с целью снижения риска MACE у пациентов с СД 2 типа без диагностированного ССЗ,

но с наличием индикаторов высокого риска, а именно у пациентов в возрасте ≥ 55 лет со стенозом ($>50\%$) коронарных артерий, сонных артерий или артерий нижних конечностей, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м² либо альбуминурией.

Что касается ингибиторов SGLT2, то интересные данные в отношении их эффектов были получены в исследовании DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 58), в ходе которого ингибитор SGLT2 дапаглифлозин сравнивали с плацебо. В это исследование также было включено большее относительное количество участников с СД 2 типа без ранее диагностированного ССЗ атеросклеротического генеза (ССЗАГ), но с наличием многочисленных сердечно-сосудистых факторов риска (59,4%), и оно также характеризовалось более длительным периодом последующего наблюдения (медиана – 4,2 года), чем другие испытания по оценке ингибиторов SGLT2 (Wiviott S.D. et al., 2019). Дапаглифлозин продемонстрировал сердечно-сосудистую безопасность, но не привел к статистически значимому снижению частоты MACE (8,8% в группе дапаглифлозина и 9,4% в группе плацебо; ОР 0,93; 95% ДИ 0,84-1,03; $p=0,17$). Однако применение дапаглифлозина обеспечило статистически значимое снижение частоты достижения другой комбинированной первичной конечной точки оценки эффективности, включавшей сердечно-сосудистую смерть либо госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (СН) (4,9% в сравнении с 5,8%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,73-0,95; $p=0,005$). Кроме того, в исследовании DECLARE-TIMI 58 было установлено благоприятное влияние терапии дапаглифлозином и на вторичные почечные конечные точки оценки эффективности.

Метаанализ результатов клинических исследований по оценке кардиоваскулярных исходов на фоне терапии ингибиторами SGLT2, проведенный Т.А. Zelniker и соавт. (2019), свидетельствует о наличии у этих препаратов классового эффекта, заключающегося в снижении частоты госпитализаций по поводу СН и замедлении прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) в подгруппах высокого и низкого риска ССЗ без влияния на частоту MACE

в условиях отсутствия диагностированного ССЗАГ.

Анализ результатов 2 клинических исследований по оценке кардиоваскулярных исходов на фоне применения ингибиторов SGLT2 – DECLARE-TIMI 58 (Kato E.T. et al., 2019) и программы CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) (Figtree J.A. et al., 2019) – указывает на то, что преимущества терапии ингибиторами SGLT2 в плане влияния на частоту госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистую смертность наиболее выражены у лиц с предшествующей СН со сниженной ФВ (СНсФВ) в сравнении с лицами без СНсФВ. Важно отметить, что госпитализация по поводу СН являлась вторичным исходом, относительно низкое количество пациентов имели СН исходно, и данные в отношении ФВ были доступны только у части больных. В исследовании DECLARE-TIMI 58 лица с СН, но без снижения ФВ, а также пациенты без СН, по-видимому, не получали преимуществ от лечения дапаглифлозином в плане снижения частоты таких исходов, как MACE и сердечно-сосудистая смерть. Преимущество в снижении частоты госпитализаций по поводу СН было наиболее выраженным у пациентов с исходной ФВ $<30\%$, выраженным у пациентов с ФВ $<45\%$ и пограничным у пациентов с ФВ $\geq 45\%$ или у участников без СН.

Исследование DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) по изучению эффектов дапаглифлозина стало первой работой по оценке такого исхода, как СН, на фоне применения данного противодиабетического препарата (McMurray J.J. et al., 2019). Следует особо подчеркнуть, что в него были включены пациенты с СН со значением ФВ $\leq 40\%$, причем как с СД 2 типа, так и без этого эндокринологического заболевания. Результаты исследования продемонстрировали преимущества дапаглифлозина в плане снижения частоты достижения первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу СН и срочные обращения к врачу по причине СН), а также частоты связанных с СН событий и смертности (как сердечно-сосудистой, так и общей) у пациентов со сниженной ФВ независимо от наличия/отсутствия СД 2 типа.

 Поэтому в настоящее время эксперты ADA и EASD рекомендуют назначение ингибиторов SGLT2 пациентам с СД 2 типа и СН (в особенности у больных с СНсФВ) с целью снижения частоты госпитализаций по поводу СН, MACE и сердечно-сосудистой смертности.

Значительное внимание экспертов было уделено также рассмотрению вопроса о том, при каком уровне

Продолжение на стр. 10.

Современные алгоритмы назначения сахароснижающей терапии пациентам с СД 2 типа: важное обновление консенсуса ADA и EASD (2019)

Продолжение. Начало на стр. 9.

гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) будут реализовываться показанные в исследованиях кардиоваскулярные преимущества арГПП-1 и ингибиторов SGLT2. Следует отметить, что в исследовании REWIND по оценке арГПП-1 дулаглутида не было установлено нижнего порогового значения HbA_{1c} для определения пригодности пациентов к участию в нем. Результаты REWIND продемонстрировали эквивалентную эффективность препарата в плане снижения частоты MACE при уровне HbA_{1c} выше и ниже медианного значения – 55 ммоль/моль (7,2%) (Gerstein H.C. et al., 2019). Ни одно из клинических исследований по изучению кардиоваскулярных исходов на фоне применения ингибиторов SGLT2, в которых оценивались MACE в качестве первичных конечных точек, не включало пациентов с уровнем HbA_{1c} <48 ммоль/моль (<6,5%), и имеется лишь незначительное количество данных для обоснования принятия клинического решения о назначении указанных противодиабетических препаратов у пациентов с уровнем HbA_{1c} <53 ммоль/моль (<7%) (Inzucchi S.E. et al., 2018). Однако кардиоваскулярные преимущества ингибиторов SGLT2, по-видимому, не ограничиваются группой пациентов с повышенным уровнем HbA_{1c}. Как уже отмечалось, для участия в исследовании DAPA-HF были отобраны пациенты с СНсФВ как с СД 2 типа, так и без него (Inzucchi S.E. et al., 2018). При этом преимущество в плане снижения сердечно-сосудистой смертности и событий, связанных с СН, на фоне применения дапаглифлозина было достоверным в обеих этих подгруппах, свидетельствуя о том, что эффекты дапаглифлозина на данные конечные точки не зависят от уровня HbA_{1c} (Inzucchi S.E. et al., 2018).

В связи с этим в настоящее время эксперты ADA и EASD рекомендуют рассматривать решение о лечении пациентов группы высокого риска

с установленным диагнозом СД 2 типа препаратом из класса арГПП-1 или ингибитором SGLT2 с целью снижения частоты MACE, госпитализаций по поводу СН, сердечно-сосудистой смертности или замедления прогрессирования ХБП независимо от исходного уровня HbA_{1c} либо индивидуального целевого уровня HbA_{1c}.

При этом эксперты по-прежнему придерживаются рекомендации о том, что замена лекарственного средства с доказанными преимуществами в отношении риска ССЗ, ХБП и частоты госпитализаций по поводу СН на препарат без таковых у пациентов высокого риска является обоснованной тогда, когда для них установлены индивидуализированные целевые уровни гликемии.

Первым исследованием, в ходе которого в качестве первичной конечной точки оценивался именно почечный исход терапии противодиабетическим препаратом, стало CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), в ходе которого применялся ингибитор SGLT2 канаглифлозин (Perkovic V. et al., 2019). Первичная комбинированная конечная точка включала терминальную стадию болезни почек (диализ, трансплантация почки либо стойкое значение рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²), удвоение уровня сывороточного креатинина или смерть в результате патологии почек либо от сердечно-сосудистых причин. В исследование CREDENCE были включены пациенты с СД 2 типа и ХБП, получавшие максимально переносимую дозу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторов рецепторов ангиотензина, с соотношением альбумин/креатинин (А/К) в моче 300-5000 мг/г и значением рСКФ в диапазоне от 30 до <90 мл/мин/1,73 м². Это исследование продемонстрировало

четкое преимущество канаглифлозина (100 мг) в плане влияния на множественные почечные конечные точки (включая прогрессирование ХБП до терминальной стадии), а также на сердечно-сосудистую смертность, MACE и частоту госпитализаций по поводу СН. Более того, результаты исследования CREDENCE продемонстрировали, что преимущества, обеспечиваемые канаглифлозином в снижении частоты MACE, госпитализаций по поводу СН, сердечно-сосудистой смертности и почечных конечных точек, были аналогичными независимо от исходного состояния сердечно-сосудистой системы или исходного наличия ХБП 2-3 стадии (Mahaffey K.W. et al., 2019).

На основании доступных в настоящее время данных эксперты ADA и EASD рекомендуют использовать ингибиторы SGLT2 с целью профилактики госпитализаций вследствие СН, MACE и сердечно-сосудистой смерти, а также с целью замедления прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа.

На основании анализов вторичных конечных точек, выполненных в клинических исследованиях с оценкой кардиоваскулярных исходов, можно уверенно утверждать, что преимущества терапии ингибиторами SGLT2 в плане почечных исходов являются очевидными у пациентов со значением соотношения А/К в моче >300 мг/г и значениями рСКФ в диапазоне 30-90 мл/мин/1,73 м² и менее изучены – при более ранних стадиях ХБП.

В рамках реализации программы CANVAS возникла определенная озабоченность в отношении повышенного риска ампутаций на фоне применения канаглифлозина в сравнении с плацебо (Figtree G.A. et al., 2019). В исследовании CREDENCE было показано (Perkovic V. et al., 2019), что на фоне применения канаглифлозина в дозе 100 мг не наблюдалось значимого повышения

риска ампутаций в сравнении с плацебо (ОР 1,11; 95% ДИ 0,79-1,56), хотя в целом их риск был выше, чем в исследованиях по оценке других ингибиторов SGLT2. Это могло быть связано с используемыми стратегиями снижения риска: исключение пациентов с анамнезом травматической ампутации в течение 12 мес скрининга или с активной язвой стопы, остеомиелитом, гангреной либо критической ишемией нижней конечности в течение 6 мес скрининга; кроме того, предусматривалось прерывание терапии в случае возникновения любого из вышеперечисленных явлений с тщательным рассмотрением индивидуальных рисков и преимуществ до возобновления применения канаглифлозина после разрешения явления.

В настоящее время эксперты ADA и EASD придерживаются рекомендации о том, что пациенты с язвами на стопах или больные с высоким риском ампутации должны получать лечение ингибиторами SGLT2 только после тщательно взвешенного консенсусного решения специалистов с учетом рисков и преимуществ, а также при условии всестороннего обучения уходу за стопами и принятия соответствующих мер по профилактике ампутации.

Основываясь на данных опубликованных к настоящему времени исследований, эксперты ADA и EASD считают, что у пациентов с СД 2 типа и диагностированным ССЗ (таких как лица, перенесшие ИМ, ишемический инсульт, нестабильную стенокардию с изменениями на ЭКГ, ишемию миокарда, подтвержденную данными визуализационных исследований или стресс-тестов, либо реваскуляризацию коронарных, сонных или периферических артерий), для которых MACE представляют собой наиболее серьезную угрозу, самым высоким

Ключевые изменения, внесенные в консенсусные рекомендации ADA и EASD (2019)

Предыдущие рекомендации состояли в том, что при наличии СД 2 типа установленный диагноз ССЗ считался убедительным показанием для лечения арГПП-1 или ингибитором SGLT2. Теперь же экспертами предлагается следующий подход.

♦ Общие рекомендации

- У пациентов группы высокого риска с диагностированным СД 2 типа решение о лечении арГПП-1 или ингибитором SGLT2 с целью снижения риска развития MACE, госпитализаций по поводу СН, сердечно-сосудистой смерти или прогрессирования ХБП должно рассматриваться независимо от исходного либо индивидуального целевого уровня HbA_{1c}.
- Специалисты здравоохранения должны участвовать в совместном принятии решений относительно стартовой комбинированной терапии в случаях впервые выявленного СД 2 типа.

♦ Рекомендации в отношении применения арГПП-1

- У пациентов с СД 2 типа и диагностированным ССЗ (больные, перенесшие ИМ, ишемический инсульт, нестабильную стенокардию с изменениями на ЭКГ, ишемию миокарда, подтвержденную результатами визуализационных исследований либо стресс-тестов, или реваскуляризацию коронарных, сонных либо периферических артерий), для которых MACE представляют собой самую серьезную угрозу, наиболее высоким уровнем доказательности в плане снижения их риска обладают арГПП-1.

- Назначение арГПП-1 с целью снижения риска MACE также может рассматриваться у пациентов с СД 2 типа без диагностированного ССЗ, но с наличием индикаторов высокого риска, а именно у пациентов в возрасте ≥55 лет с наличием стеноза (>50%) коронарных артерий, сонных артерий либо артерий нижних конечностей, ГЛЖ, рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² или альбуминурии.

♦ Рекомендации в отношении применения ингибиторов SGLT2

- У пациентов с диагностированным ССЗ (либо без такового, но с наличием СНсФВ (ФВ <45%), ХБП (рСКФ от 30 до ≤60 мл/мин/1,73 м² или соотношения А/К в моче >30 мг/г, в особенности при значении А/К >300 мг/г) наиболее высоким уровнем доказательности в отношении замедления прогрессирования указанных патологических состояний характеризуются ингибиторы SGLT2.
- Ингибиторы SGLT2 рекомендованы пациентам с СД 2 типа и СН (в особенности с СНсФВ) с целью снижения частоты госпитализаций по поводу СН, частоты развития MACE и сердечно-сосудистой смертности.
- Ингибиторы SGLT2 рекомендованы пациентам с СД 2 типа при наличии ХБП для профилактики ее прогрессирования, а также для уменьшения частоты госпитализаций по поводу СН, снижения риска развития MACE и сердечно-сосудистой смерти.
- Пациентам с язвами на стопах или больным с высоким риском ампутаций лечение ингибиторами SGLT2 следует назначать только после тщательного коллегиального обсуждения с учетом всех рисков и преимуществ, а также при условии комплексного обучения уходу за стопами и принятия соответствующих мер по профилактике ампутаций.

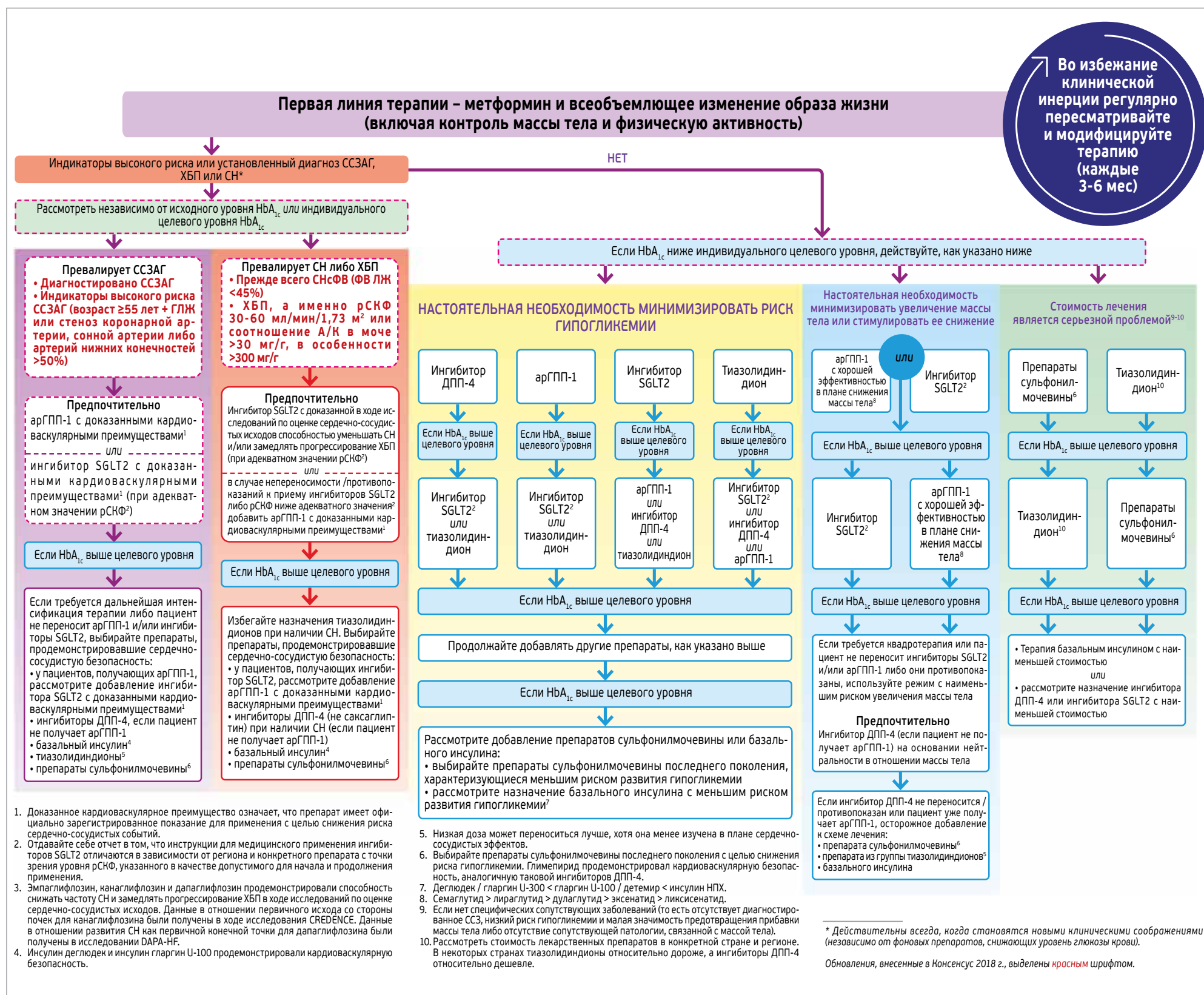


Рис. 1. Сахароснижающая терапия при СД 2 типа: общий подход (Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al., 2018)

уровнем доказательности в плане снижения их риска характеризуются арГПП-1.

Исследование PIONEER 6 (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6), которое представляло собой клинической испытание по оценке кардиоваскулярной безопасности перорального арГПП-1 семаглутида, включало 3183 пациента с СД 2 типа и продемонстрировало кардиоваскулярную безопасность этой лекарственной формы, а также значимое снижение сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,49; 95% ДИ 0,27-0,92) (Husain M. et al., 2019). Пероральная лекарственная форма семаглутида, внедрение которой в клиническую практику, несомненно, улучшит приверженность пациентов к терапии, уже получила разрешение на маркетинг в США. Ожидается, что в скором времени аналогичное решение будет принято и регуляторными органами ЕС.

 У пациентов с диагностированным ССЗАГ или без такового, но с наличием СНсФВ либо ХБП (рСКФ от 30 до ≤ 60 мл/мин/1,73 м² или А/К в моче >30 мг/г, в особенности при его значении >300 мг/г), наиболее высоким

уровнем доказательности характеризуется применение ингибиторов SGLT2.

При этом с участием пациентов с СД 2 типа и низким сердечно-сосудистым риском, не имеющих ХБП, к настоящему времени пока не было проведено исследований по оценке кардиоваскулярных либо почечных преимуществ арГПП-1 или ингибиторов SGLT2.

Некоторые метаанализы (Zelniker T.A. et al., 2019; Giugliano D. et al., 2019; Kristensen S.L. et al., 2019) свидетельствуют о наличии гетерогенности в оценках частоты МАСЕ и сердечно-сосудистой смерти на фоне применения арГПП-1, хотя это обосновано результатами единственного исследования, в котором изучался ликсисенатид. Аналогичным образом, существует некоторая гетерогенность в оценке сердечно-сосудистой смертности при применении ингибиторов SGLT2. Неясно, являются ли различия в точечных оценках преимуществ и опасностей результатом различий в эффектах препаратов, дизайне и особенностях проведения исследований или же они представляют собой случайные эффекты. При принятии индивидуализированного клинического решения о назначении тех или

инных препаратов из этих классов специалисты здравоохранения должны учитывать специфические характеристики и предпочтения конкретных пациентов, внимательно изучать инструкции для медицинского применения препаратов, а также результаты метаанализов и первичных исследовательских отчетов. Нужно также понимать, что для многих пациентов лечение арГПП-1 или ингибитором SGLT2 в некоторых учреждениях здравоохранения сопряжено с ощутимыми прямыми финансовыми издержками, и это обстоятельство также необходимо учитывать врачам при принятии терапевтических решений.

В данном контексте заслуживают внимания результаты исследования CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimepiride in Type 2 Diabetes), для участия в котором были рандомизированы взрослые пациенты с СД 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. Они получали либо ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) линаглиптин, либо производное сульфонилмочевины глимепирид. В качестве первичной конечной точки в данном исследовании оценивалась частота MACE, и по этому критерию

не было продемонстрировано достоверного различия между группами (ОР 0,98; 95% ДИ 0,84-1,14). На момент завершения исследования у линаглиптина в сравнении с глимепиридом были отмечены преимущество в виде снижения массы тела (в среднем на 1,5 кг), а также существенные преимущества в плане снижения частоты гипогликемии, хотя серьезные гипогликемические события реже отмечались на фоне приема глимеперида (0,45 на 100 пациенто-лет) (Rosenstock J. et al., 2019). В сочетании с другими клиническими исследованиями по оценке кардиоваскулярных исходов на фоне применения ингибиторов ДПП-4, включая продемонстрировавшее сердечно-сосудистую безопасность линаглиптина исследование CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin; Rosenstock J. et al., 2019), результаты исследования CAROLINA подали обнадеживающий сигнал о безопасности глимеперида – недорогого и эффективного препарата сульфонилмочевины. Однако остается неясным, могут ли эти результаты быть экстраполированы на другие препараты сульфонилмочевины.

Продолжение на стр. 12.

Современные алгоритмы назначения сахароснижающей терапии пациентам с СД 2 типа: важное обновление консенсуса ADA и EASD (2019)

Продолжение. Начало на стр. 9.

Интересную дополнительную информацию о преимуществах стартовой комбинированной сахароснижающей терапии предоставило также исследование VERIFY (Vildagliptin Efficacy in Combination with Metformin for Early

Treatment of Type 2 Diabetes). Изначальное назначение комбинации ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина и метформина сопровождалось меньшей частотой вторичной неэффективности гликемического контроля ($HbA_{1c} \geq 53$ ммоль/моль,

или $\geq 7\%$) в сравнении с монотерапией метформином либо последовательным включением метформина и вилдаглиптина в схему терапии (Matthews D.R. et al., 2019). В настоящее время эксперты рекомендуют принимать решение

о возможности стартовой комбинированной терапии в случае впервые диагностированного СД 2 типа на основании консенсусного заключения специалистов.

Следует отметить, что, несмотря на ожидаемый прогресс в лечении пациентов с СД 2 типа и профилактике серьезных осложнений этого заболевания, который призвано обеспечить практическое внедрение обновленных клинических рекомендаций, перед клиницистами по-прежнему стоят несколько нерешенных вопросов в отношении оптимального применения инновационных противодиабетических препаратов из классов арГПП-1 и ингибиторов SGLT2. Один из них заключается в том, может ли комбинированное применение арГПП-1 и ингибиторов SGLT2 обеспечить дополнительное преимущество в плане профилактики MACE, сердечно-сосудистой смерти, снижения частоты госпитализации по поводу СН и замедления прогрессирования ХБП. Три ранее проведенных исследования продемонстрировали эффективность такой комбинации для снижения уровня HbA_{1c} и массы тела (Zinman B. et al., 2019; Ludvik B. et al., 2018; Frías J.P. et al., 2016), но ни в одном из них не рассматривалось влияние сочетанного назначения препаратов этих двух классов на кардиоренальные конечные точки. Второй вопрос, который возникает на основании данных последних вторичных анализов исследований ингибиторов SGLT2, заключается в том, существуют ли подгруппы пациентов, которые получают непропорциональные либо очень незначительные преимущества от лечения более современными противодиабетическими препаратами. Появляющиеся доказательства того, что ингибиторы SGLT2 могут быть особенно эффективны в предотвращении неблагоприятных исходов у пациентов с СД 2 типа и СНсФВ, повышают вероятность более целенаправленного использования этих средств. Наконец, остаются неясны механизмы действия, посредством которых арГПП-1 и ингибиторы SGLT2 обеспечивают кардиоренальные преимущества при СД 2 типа. Исследования в этой области, бесспорно, будут очень полезны для оптимизации подходов к применению инновационных противодиабетических препаратов с целью снижения риска развития кардиоваскулярных и почечных осложнений СД 2 типа. На основании изменений, внесенных в 2019 г. в предыдущие консенсусные рекомендации (Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 61 (12): 2461-2498), экспертами ADA и EASD (Buse J.B. et al., 2019) предлагаются обновленные модифицированные алгоритмы ведения пациентов с СД 2 типа (рис. 1, 2).

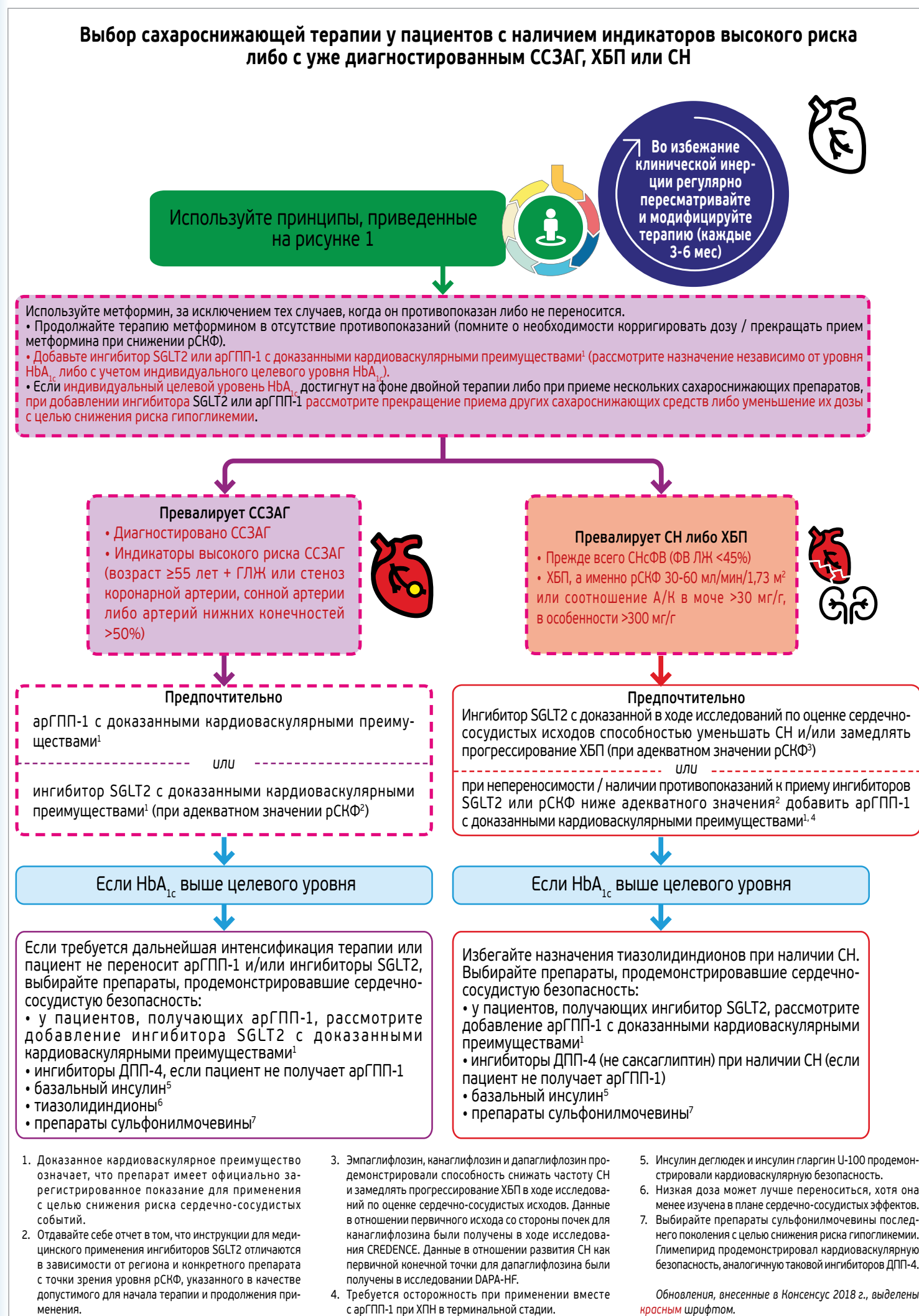


Рис. 2. Ведение пациентов с СД 2 типа: общие положения (Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al., 2018)

Подготовила Елена Зотова

Изолированный аутоиммунный дефицит АКТГ: от редкого заболевания до основной причины надпочечниковой недостаточности, связанной с ингибиторами контрольных точек

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа обусловили возникновение нового гетерогенного класса связанных с иммунитетом побочных эффектов, причем эндокринная система является основной мишенью для аутоиммунных процессов. Аутоиммунные заболевания гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), вызванные ингибиторами контрольных точек, становятся все более распространенными. Целью исследования было охарактеризовать спектр связанных с контрольными точками эндокринопатий ГГНО.

Методы. В ретроспективном когортном исследовании на базе третичного онкологического центра пациенты были охарактеризованы по наличию отклонений со стороны ГГНО на основе оценки клинического состояния и гипоталамо-гипофизарной системы. Риск развития эндокринопатий ГГНО оценивали с помощью логарифмического теста с учетом времени, прошедшего с момента начала введения ингибиторов контрольных точек. Кроме того, риск развития эндокринопатий ГГНО после поправки на ковариаты был оценен с использованием многофакторного регрессионного анализа.

Результаты. Из 1615 пациентов у 14 (0,87%) развился изолированный дефицит адренокортикотропного гормона (АКТГ), у 6 (0,37%) – гипофизит, и не было выявлено ни одного случая адреналита. Дефицит АКТГ проявляется легкими и неспецифическими симптомами, в основном астенией. В многопараметрическом анализе воздействие как PD-1/PD-L1, так и ипилимумаба, а также фактор женского пола были связаны с повышенным коэффициентом рисков для развития дефицита АКТГ (6,98; 95% ДИ 2,38-20,47; $p < 0,001$ и 3,67; 95% ДИ 1,13-11,84; $p = 0,03$ соответственно).

Выводы. Дефицит АКТГ, который был редким заболеванием до эры иммунотерапии, стал преобладающей формой повреждения ГГНО, ассоциированного с контрольными точками иммунного ответа. Несмотря на жизнеугрожающий потенциал, дефицит АКТГ может быть недиагностированным из-за маловыразительных симптомов. Пациенты, подвергшиеся воздействию ипилимумаба и PD-1/PD-L1 в комбинации либо последовательно, и лица женского пола имеют повышенный риск развития дефицита АКТГ.

[Percik R. et al. Isolated autoimmune adrenocorticotrophic hormone deficiency: from a rare disease to the dominant cause of adrenal insufficiency related to check point inhibitors. Autoimmun. Rev. 2019.](#)

Интервальные тренировки высокой интенсивности и минимизация гипогликемии у взрослых с сахарным диабетом 1 типа: рандомизированное перекрестное исследование

Целью данного исследования было изучить возможность и безопасность выполнения интервальных тренировок высокой интенсивности (ИТВИ) с уменьшением дозы базального инсулина в вечернее время при гипогликемии, связанной с физической нагрузкой, по сравнению с непрерывной физической нагрузкой средней интенсивности и контрольным днем без тренировок у взрослых с сахарным диабетом (СД) 1 типа в условиях обычного образа жизни.

Методы. В рандомизированном перекрестном исследовании приняли участие 12 взрослых с СД 1 типа (9 женщин и 3 мужчины, средний возраст – 40,4±9,9 года, средняя продолжительность диабета – 16,5±9,8 года, HbA_{1c} – 8,0±0,8%). Каждый участник выполнял 5 условий: день без тренировок и 4 режима тренировок в разные дни – непрерывные тренировки средней интенсивности и 3 ИТВИ с вечерним снижением дозы базального инсулина на 10, 20 и 30%. Глюкозный ответ после физической нагрузки измеряли в течение 24 ч посредством непрерывного мониторинга уровня глюкозы и сравнивали в разных условиях.

Результаты. ИТВИ с уменьшением дозы базального инсулина на 10, 20 и 30% в вечернее время не были связаны с увеличением гипогликемии по сравнению с непрерывной физической нагрузкой средней интенсивности или днем без физической нагрузки. Не было отмечено различий в уровне гипергликемии, временном интервале или вариабельности глюкозы при всех режимах тренировок и в день без тренировок ($p > 0,05$).

Выводы. Связанная с физической нагрузкой гипогликемия не увеличилась после ИТВИ в вечернее время, когда использовались стратегии лечения СД, включающие вечернее снижение дозы базального инсулина.

[Lee A.S. et al. High-intensity interval exercise and hypoglycaemia minimisation in adults with type 1 diabetes: a randomised cross-over trial. J. Diabetes Complications. 2019.](#)

Уровень GDF15 повышается в условиях дефицита глюкокортикоидов и модулируется путем их замещения

Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF15) – это стресс-индуцированный гормон, действующий в заднем мозге, который активирует нервную систему, участвующую в возникновении негативных реакций и снижении потребления пищи и массы тела. Анорексия, потеря веса, тошнота и рвота являются частыми проявлениями дефицита глюкокортикоидов (ГК). Было сделано предположение, что дефицит ГК может быть связан с повышенным уровнем GDF15. Целью данного исследования было определить влияние первичной недостаточности надпочечников (ПНН) и замещения ГК на уровень циркулирующего GDF15.

Методы. Были измерены циркулирующие концентрации GDF15 у пациентов с болезнью Аддисона после отмены ГК и у здоровых добровольцев. Значительно более высокий уровень GDF15 (среднее значение ± стандартное отклонение) наблюдался в группе болезни Аддисона по сравнению с группой здоровых участников: 739,1±225,8 и 497,9±167,7 пг/мл соответственно ($p = 0,01$). Эффект от замещения гидрокортизона на GDF15 был оценен в 3 независимых группах ПНН с классической врожденной гиперплазией надпочечников или болезнью Аддисона.

Результаты. Внутривенное замещение гидрокортизона способствовало снижению GDF15 во всех группах. Была исследована реакция GDF15 на увеличение замещения ГК у здоровых добровольцев с фармакологически опосредованным дефицитом кортизола. Зависимая от дозы разница в уровнях GDF15 наблюдалась между группами со значениями 491,0±157,7; 427,0±152,1 и 360±143,1 пг/мл при низком, среднем и высоком замещении ГК соответственно ($p < 0,0001$).

Выводы. GDF15 повышен при состояниях дефицита ГК и восстанавливается путем их замещения. Учитывая локализацию действия GDF15 в заднем мозге и его влияние на аппетит, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить влияние GDF15 на возникновение анорексии и тошноты, которые являются общими симптомами дефицита ГК.

[Melvin A. et al. GDF15 is elevated in conditions of glucocorticoid deficiency and is modulated by glucocorticoid replacement. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2019.](#)

Ассоциация между хроническим лимфоцитарным тиреоидитом и развитием папиллярного рака щитовидной железы

Влияет ли хронический лимфоцитарный тиреоидит (ХЛТ) на риск развития и прогрессирования папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ), остается неизвестным. В данном исследовании оценивалось влияние ХЛТ на клинико-патологические особенности и прогноз ПРЩЖ.

Методы. 2928 пациентов с ПРЩЖ, проходившие лечение в период с 2009 по 2017 год, были разделены на 2 группы – участники с ХЛТ и без; 1174 (40%) пациентов имели сопутствующий ХЛТ.

Результаты. При одномерном анализе ХЛТ положительно коррелировал с небольшим размером опухоли, частым экстратиреоидным распространением, многоочаговостью и p53, но отрицательно – с метастазированием в центральный лимфатический узел (ЛУ) и мутацией BRAF. В многофакторном анализе отмечалась ассоциация ХЛТ с экстратиреоидным распространением и многоочаговостью; однако ХЛТ не был прогностическим фактором рецидива. По сравнению с пациентами только с ПРЩЖ, было больше вовлеченных центральных ЛУ в группе ХЛТ + ПРЩЖ, и эти пациенты также подвергались более инвазивным диагностическим процедурам (тонкоигольная аспирационная цитология и криобиопсия ЛУ).

Выводы. У пациентов с ХЛТ и ПРЩЖ отмечались лучшие течение и прогноз, чем у пациентов только с ПРЩЖ, несмотря на частую мультифокальность и экстратиреоидное распространение. Тем не менее могут потребоваться меры предосторожности, чтобы избежать выполнения инвазивных диагностических процедур при метастазировании в латеральные ЛУ и для надлежащего ведения пациентов.

[Lee I. et al. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and the progress of papillary thyroid cancer. World J. Surg. 2020.](#)

Исследование ранних признаков систолической и диастолической дисфункции у лиц с СД 1 типа

Лица с СД 1 типа имеют более высокий риск развития сердечной недостаточности, по сравнению с общей популяцией, и причина этого неясна. В эпидемиологических исследованиях с госпитализацией по поводу сердечной недостаточности в качестве конечной точки HbA_{1c} , индекс массы тела и снижение функции почек являются значительными факторами риска, но непонятно, как они влияют на развитие синдрома.

Методы. При помощи трансторакальной эхокардиографии исследовались ранние признаки систолической и диастолической дисфункции. Был проведен статистический анализ соотношения факторов риска и ранних признаков диастолической и систолической дисфункции.

Результаты. В исследовании приняли участие 287 пациентов с СД 1 типа: 160 мужчин и 127 женщин, средний возраст – 53,8±11,6 года, средняя продолжительность диабета – 36,2±13,5 года. У 23 (8,2%) пациентов была определена систолическая дисфункция (фракция выброса <50% или региональные аномалии движения стенки) и у 24 (9%) – диастолическая дисфункция. При сравнении групп с систолической и диастолической дисфункцией с остальным населением единственными значимыми факторами риска были возраст в обеих группах и предшествующий инфаркт миокарда в группе систолической дисфункции.

Выводы. В ходе исследования у 9% лиц с СД 1 типа были обнаружены признаки диастолической дисфункции и у 8,2% – систолической дисфункции. По сравнению с опубликованными данными по населению в целом этот показатель был несколько выше у более молодого населения. В качестве значительного фактора риска отмечен только возраст.

[Vestberg D. et al. Investigation of early signs of systolic and diastolic dysfunction among persons with type 1 diabetes. Open Heart. 2019.](#)

Случай тяжелого психоза вследствие синдрома Кушинга при первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников

Гиперкортизолизм представляет собой мультисистемное расстройство, которое возникает в результате неправильной и чрезмерной секреции ГК и потери нормальных механизмов обратной связи по оси гипоталамус-гипофиз. Он подразделяется на категории, зависящие и независимые от АКТГ. Первичная двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников (ПДМГН) является редкой причиной АКТГ-независимого гиперкортицизма, составляя менее 2% случаев. Обычно он проявляется в виде гипертензии, метаболических нарушений, тромбозомболических, сердечно-сосудистых или эндокринных расстройств, но редко в качестве психоневрологического заболевания. Следовательно, задержка в диагностике и ведении когнитивных расстройств существенно увеличивает заболеваемость у этих пациентов.

В данном обзоре сообщается о случае тяжелого психоза вследствие синдрома Кушинга при ПДМГН. У 49-летнего мужчины с диабетом и гипертензией в анамнезе возникла острая дезориентация. Неконтролируемая артериальная гипертензия, гипокалиемия, метаболический алкалоз и резистентный к различным психотропным препаратам психоз обусловили подозрение на метаболическое нарушение. Дальнейшее обследование выявило несоответствующее снижение уровня утреннего кортизола после введения дексаметазона и повышенные значения сывороточного утреннего кортизола и кортизола в суточной моче в дополнение к низкому уровню АКТГ. Для оценки надпочечников была выполнена компьютерная томография брюшной полости и таза с внутривенным контрастным усилением. Результаты показали множественные неспецифические узлы надпочечников, билатерально размером от 3,5 до 4,5 см. Был установлен диагноз: вторичный гиперкортицизм вследствие ПДМГН. Пациента лечили с применением кетоконазола после того, как он отказался от оперативного лечения. Отмечено значительное улучшение течения психоза на протяжении недели наряду с коррекцией гипертензии, нарушений электролитного баланса и значительным снижением уровня кортизола в суточной моче.

Нейропсихиатрическое заболевание является редким проявлением и необычным первичным симптомом синдрома Кушинга при ПДМГН. Задержка в постановке диагноза часто приводит к назначению этим пациентам ненужных психотропных препаратов и длительным психиатрическим госпитализациям. Клиницисты должны быть осведомлены об этом редком явлении при проведении диагностической оценки, чтобы предотвратить заболеваемость и смертность.

[Shah K. et al. A case of severe psychosis due to Cushing's syndrome secondary to primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. Cureus. 2019.](#)

Подготовила **Дарья Мазенина**

Лікування діабету в пацієнтів віком понад 65 років: настанови Ендокринного товариства* для клінічної практики

Цукровий діабет (ЦД) – це вікова хвороба, оскільки третина населення США віком ≥ 65 років відповідає її критеріям, серед них $>90\%$ – 2 типу, і майже половина – критеріям предіабету. Уперше діагностований ЦД переважає в осіб віком 65-79 років. Приблизно в 50% пацієнтів віком 60-69 років і в 60-65% осіб старших вікових груп тривалість хвороби перевищує 10 років. Утім, кожен п'ятий пацієнт віком ≥ 80 років повідомляє, що ЦД виник до 5 років: за відсутності регулярного скринінгу хворобу пізно діагностують, тому її тривалість часто недооцінюється. За прогнозами, впродовж наступних 30 років поширеність ЦД істотно зросте через старіння населення, збільшення мінорних груп високого ризику, а також подовження тривалості життя хворих унаслідок зниження ризику серцево-судинної смерті.

Пацієнти старших вікових груп більш схильні до всіх діабетичних ускладнень (рис. 1), серед яких особливе клінічне значення мають хронічна хвороба нирок (ХХН), втрата зору, інфаркт міокарда, серцева недостатність (СН), інсульт, ураження периферичних артерій і нервів.

У половини хворих на ЦД старшого віку виявляють альбумінурію та/або зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що вказує на діабетичну нефропатію, котра спричиняє до 50% усіх випадків термінальної ХХН у США, особливо в осіб віком ≥ 75 років. Ризик ампутації в цій когорті вдвічі вищий, ніж в осіб відповідного віку без діабету.

Патофізіологія гіперглікемії

Унаслідок складної взаємодії між генетичними факторами, способом життя та старінням (рис. 2) особи старшого віку більш схильні до ЦД 2 типу. Складність зумовлена значною гетерогенністю в патофізіології, клінічних особливостях і швидкості прогресування хвороби. З віком істотно погіршується толерантність до глюкози та знижується секреція інсуліну через порушення функції β -клітин підшлункової залози. Такі розлади зменшують адаптацію до інсулінорезистентності (ІР), спричиненої способом життя, та призводять до трансформації предіабету в ЦД 2 типу. Токсичність глюкози внаслідок хронічної гіперглікемії ще більше посилює ІР і погіршує функцію β -клітин. Отже, діабетична гіперглікемія посилюється з віком через погіршення функції та проліферації β -клітин. Замикає хибне коло ліпотоксичності, зумовлена впливом продуктів ліполізу жирових клітин та акумуляцією жиру поза межами жирової тканини, притаманної вісцеральному ожирінню. Неоднорідність ЦД 2 типу, ймовірно, пояснюється індивідуальною особливістю впливу численних гіперглікемічних чинників, розуміння яких у кожному конкретному випадку може сприяти правильному вибору глюкозознижувальних засобів (ГЗЗ).

Скринінг порушень обміну глюкози та профілактика ЦД

Для скринінгу рекомендовано визначати рівень глікемії натще та/або глікований гемоглобін (HbA_{1c}). У певної частки осіб цієї вікової групи визначення HbA_{1c} може бути неточним через супутні хвороби, котрі впливають на тривалість життя еритроцитів. За умови нормальних результатів початкового скринінгу повторне обстеження рекомендовано проводити хоча б раз на 2 роки. Індивідуальне рішення щодо скринінгу залежить і від можливості застосування певних дій, які врешті будуть корисними для пацієнта. Наприклад, скринінг не виправданий у разі тяжкої невиліковної хвороби – термінальної стадії раку чи тяжкої недостатності певних органів або систем. У таких ситуаціях рекомендовано спільне прийняття рішень із пацієнтом.

Якщо результати скринінгу відповідають критеріям предіабету (табл. 1), рекомендовано провести оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ) для визначення глікемії через 2 год після навантаження, особливо за наявності ознак, які відносять пацієнта до категорії високого ризику, – надмір маси тіла / ожиріння, ЦД у родичів 1 ступеня спорідненості, етнічність із високим ризиком (афро-, латино- та корінні американці, азіати,

мешканці островів Тихого океану), серцево-судинне захворювання (ССЗ) в анамнезі, артеріальна гіпертензія (рівень артеріального тиску (АТ) $\geq 140/90$ мм рт. ст. або антигіпертензивна терапія), холестерин ліпопротеїнів високої щільності $\leq 0,9$ ммоль/л (35 мг/дл) і/або тригліцериди крові $\geq 2,82$ ммоль/л (250 мг/дл), апное уві сні, низька фізична активність. Спільне прийняття рішення щодо проведення ОГТТ рекомендовано слабким і виснаженим пацієнтам. Перед ОГТТ проводити стандартну дієтичну підготовку.

Особам із предіабетом рекомендовано модифікацію способу життя (МСЖ), описану в Програмі профілактики для сповільнення прогресування ЦД. Оскільки метформін не затверджений Управлінням

із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для профілактики ЦД, його не рекомендовано призначати особам із предіабетом.

Ведення пацієнтів із діагностованим ЦД

Роль ендокринолога та діабетолога. Рекомендовано, щоб ці спеціалісти співпрацювали з лікарем первинної ланки, мультидисциплінарною командою та пацієнтом у розробленні індивідуальних терапевтичних цілей для осіб із вперше діагностованим діабетом. Ці фахівці також несуть головну відповідальність за ведення хворих у таких випадках: ЦД 1 типу, потреба в комплексному лікуванні гіперглікемії для досягнення

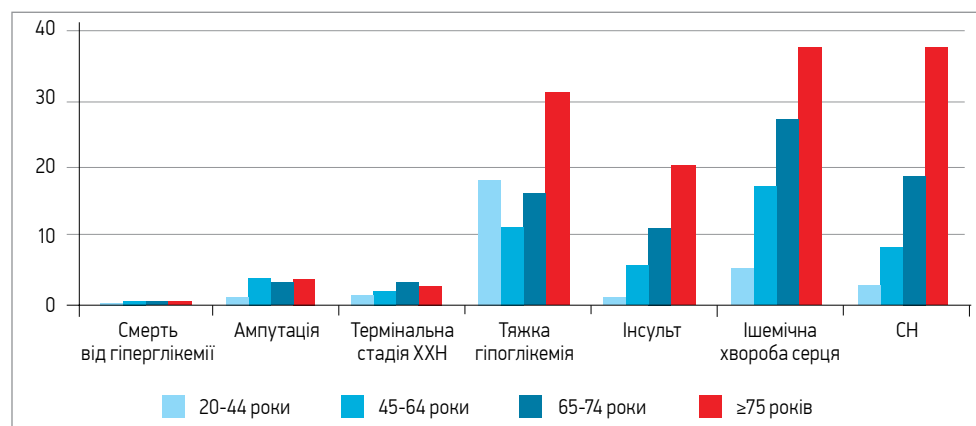


Рис. 1. Частота ускладнень ЦД у дорослих на 1000 осіб у 2009 р.

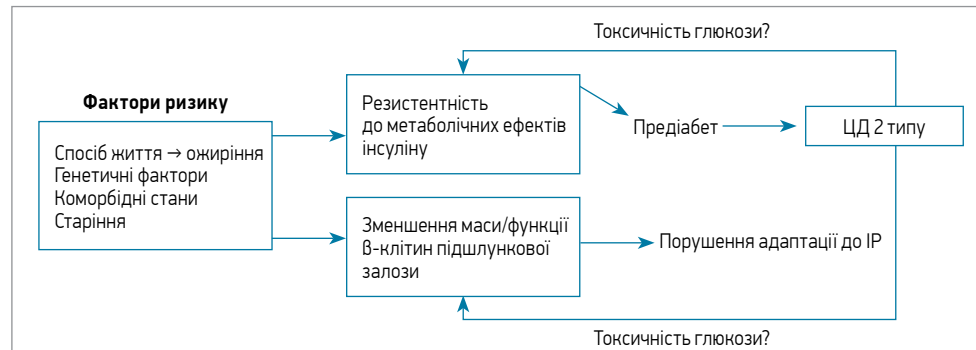


Рис. 2. Модель гіперглікемії, пов'язаної з віком

Оцінка стану загального здоров'я	Діагностичні тести для оцінки загального здоров'я
✓ Функціональний статус¹ (повсякденна активність² / інструментальна активність³) ✓ Слабкість⁴, саркопенія⁵, працездатність ✓ Депресія ✓ Когнітивна функція⁶ ✓ Ризик падіння ✓ Індекс маси тіла ✓ Рівень АТ ✓ Уживання тютюну, алкоголю ✓ Огляд лікарських засобів, які приймає пацієнт ✓ Скринінг раку ✓ Коморбідні стани ✓ Слух і гострота слуху	✓ Електрокардіографія ✓ Ліпидографія ✓ Визначення мінеральної щільності кісток ✓ Ультрасонографія (виявлення аневіризми черевної аорти) ✓ Скринінг діабету (для осіб без діабету)
для оцінки стану здоров'я, пов'язаного з ЦД	
✓ Ретинопатія ✓ Нефропатія ✓ Нейропатія ✓ Лікувальна дієтотерапія ✓ Ведення діабету ✓ Навчання самостійного ведення ЦД	

Рис. 3. Оцінка стану здоров'я у хворих на ЦД віком ≥ 65 років

Примітки. ¹ Здатність виконувати звичні буденні дії для задоволення основних потреб і підтримки здоров'я й добробуту. ² Включає такі види активності: купання, одягання, вживання їжі, відвідування туалету та пересування. ³ Приготування їжі, здійснення покупок, управління грошима, користування телефоном, прийом ліків. ⁴ Стан підвищеної вразливості до фізичних/психологічних стресорів унаслідок зменшення фізіологічних резервів багатьох органів і систем, що обмежує здатність підтримувати гомеостаз, часто супроводжує ЦД і може бути ознакою поганої реакції на втручання. Тести для оцінки: шкала Fried включає проведення 2 процедур (оцінка швидкості ходьби й вимірювання сили стиснення динамометром) і 3 запитання стосовно втрати маси тіла, ступеня виснаження й обсягу фізичного навантаження, що може виконати пацієнт; шкала FRAIL не потребує проведення процедур, включає 5 запитань стосовно втомі, піднімання сходів, ходьби, кількості захворювань і втрати маси тіла. ⁵ Вікова втрата м'язової маси, а отже, сили м'язів і фізичної працездатності, що значно посилюється при ЦД. Методи оцінки: рентгеновська абсорпціометрія, біоелектричний іміданс або швидкий скринінговий тест Sarc-F (включає 5 запитань щодо анамнезу падіння, здатності підняти предмети та проблем із рухливістю). ⁶ Скринінг треба проводити під час діагностики ЦД. За умови нормальних результатів оцінку повторюють кожні 2-3 роки в пацієнтів без когнітивних скарг або через 1 рік після граничного нормального результату тесту. За наявності скарг когнітивні тести треба проводити постійно.

* Європейське товариство ендокринологів, Американське геронтологічне товариство, Товариство з проблем ожиріння.

терапевтичних цілей, періодична тяжка гіпоглікемія, множинні ускладнення ЦД.

Обстеження хворих на діабет передбачає оцінку стану здоров'я (рис. 3), на підставі якої визначають цілі та стратегію лікування (рис. 4). У пацієнтів старших вікових груп важливо оцінювати фізичний стан (слабкість, функціональний статус) і когнітивну функцію, котра часто порушена через хворобу Альцгеймера, судинну деменцію та власне діабет. У пацієнтів із когнітивними розладами чи деменцією запропоновано спростити схему прийому ліків та обирати більш м'які глікемічні цілі (рис. 4) для поліпшення прихильності до терапії та запобігання пов'язаним із нею ускладненням.

Лікування гіперглікемії в амбулаторних умовах

Цільові рівні глікемії мають обиратися так, щоб відповідати стратегіям забезпечення загального здоров'я, знижувати ризик діабетичних ускладнень і мінімізувати ризик гіпоглікемії (рис. 4). У хворих на ЦД старшого віку гіпоглікемія підвищує ризик виникнення травм унаслідок падіння, посилює когнітивні розлади, збільшує захворюваність і смертність. Тяжка гіпоглікемія пов'язана з ускладненнями з боку дихальної системи, травного тракту та практично подвоює ризик мікро- й макроваскулярних діабетичних ускладнень, а також серцево-судинної та загальної смерті. Тому вибір терапії передбачає уникнення призначення ГЗЗ, здатних посилити ризик розвитку гіпоглікемії (табл. 2).

З іншого боку, надто високі рівні глікемії, котрі тривалий час перевищують глюкозурічний поріг >200 мг/дл, збільшують ризик дегідратації, електролітичних розладів, інфекції сечових шляхів, запаморочення й падіння. Гіперглікемічні кризи, спричинені діабетичним кетоацидозом, гіперглікемічним гіперосмолярним синдромом або їх комбінацією (гіперосмолярним кетоацидозом), є тяжкими ускладненнями недиагностованої та нелікованої гіперглікемії, що в пацієнтів похилого віку значно частіше зумовлюють смерть, ніж у молодших осіб. Отже, оптимальне лікування гіперглікемії має балансувати між компенсацією діабету та ризиком гіпоглікемії.

Оцінка глікемії у хворих на діабет, які приймають інсулін, окрім визначення рівня HbA_{1c} , має включати частий моніторинг глюкози в капілярній крові за допомогою глюкометра й тестових смужок і/або тривалий моніторинг глюкози.

Модифікація способу життя вважається терапією першої лінії амбулаторного лікування діабету.

Харчування. В усіх пацієнтів рекомендовано оцінювати харчовий статус для виявлення та корекції порушень, використовуючи перевірені методи оцінки, як-от Короткий опитувальник для оцінки харчового статусу. Слабким пацієнтам пропонується дієта, збагачена білком та енергією, щоб запобігти недоїданню та втраті маси тіла. За неможливості досягнення цільових рівнів глікемії шляхом МСЖ рекомендовано обмежити споживання простих вуглеводів, але уникати будь-яких інших типів обмежувальних дієт, особливо в разі порушень харчового статусу. Слід ретельно контролювати реакцію глікемії на будь-які зміни харчування як у пацієнтів, які проживають удома, так і в тих, які перебувають у соціальних закладах догляду.

Для поліпшення загального стану здоров'я, нормалізації маси тіла, досягнення цільових рівнів глікемії, АТ і ліпідів крові та зменшення ризику діабетичних ускладнень потрібно забезпечити здорове збалансоване харчування та високоякісні харчові продукти. Прикладами здорового харчування є середземноморська дієта чи дієта DASH (дієтичні підходи для припинення гіпертензії). Хворим на ЦД рекомендовано збільшити споживання клітковини з 25 до 35 г/добу за рахунок

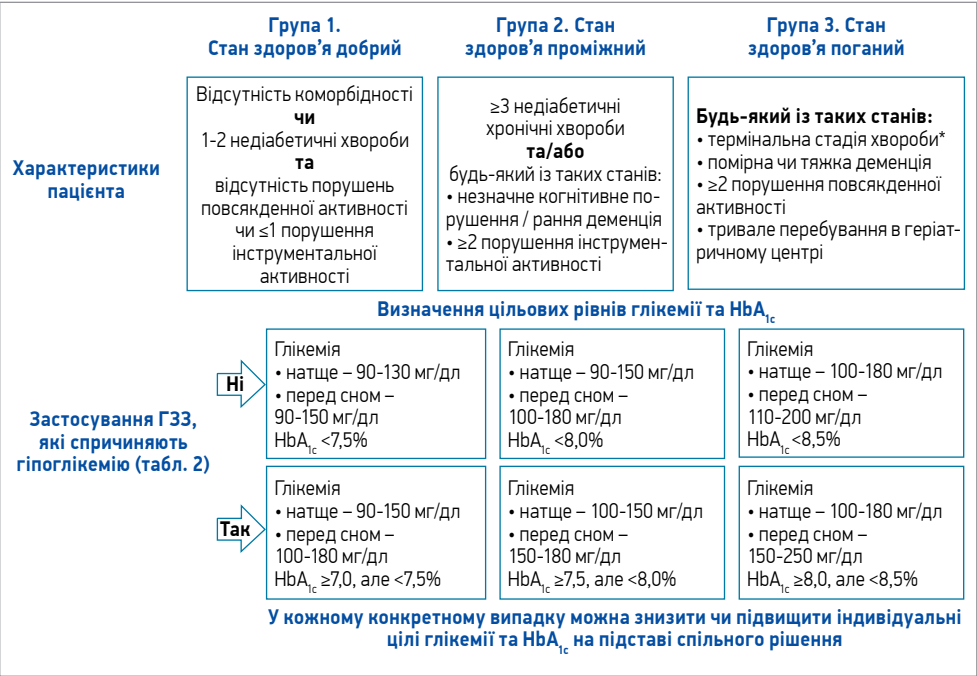


Рис. 4. Визначення групи здоров'я та цільових рівнів глікемії

Примітка: * хвороби з обмеженими можливостями лікування чи короткою очікуваною тривалістю життя.

збільшення кількості овочів, фруктів, бобових і цільнозернових злаків у раціоні, за винятком пацієнтів із гастропарезом. Для запобігання закрепам і каловій інтоксикації особам старшого віку важливо споживати достатньо рідини. Хворим на ЦД рекомендовано обмежити споживання натрію <2300 мг/добу. Важливо також обмежити алкоголь, оскільки в осіб похилого віку він гірше метаболізується та частіше спричиняє ускладнення, особливо в тих, хто приймає багато ліків.

Фармакотерапія. У більшості хворих на ЦД 2 типу рекомендовано починати терапію з перорального застосування метформіну. Проте його не слід призначати пацієнтам зі значною дисфункцією нирок (ШКФ ≤30 мл/хв/1,73 м²) або в разі поганої переносимості внаслідок розладів із боку шлунково-кишкового тракту. За відсутності досягнення цільових рівнів глікемії, незважаючи на МСЖ і лікування метформіном, рекомендовано додати

Таблиця 1. Критерії діабету та предіабету Американської асоціації з вивчення ЦД		
Показники, одиниці	Предіабет	Діабет
Глікемія натще, ммоль/л (мг/дл) або	5,6-6,9 (100-125)	≥6,9 (≥125)
Глікемія після навантаження ¹ , ммоль/л (мг/дл) або	7,8-11,0 (140-199)	≥11,1 (≥200)
Глікований гемоглобін, % (ммоль/моль) або	5,7-6,4 (39-47)	≥6,5% (≥48)
Випадкова глікемія ² , ммоль/л (мг/дл)	–	≥11,1 (≥200)
Примітки: ¹ через 2 год після вживання 75 г глюкози при проведенні ОГТТ; ² за наявності класичних симптомів або гіперглікемічних кризів.		

Таблиця 2. ГЗЗ та специфічні застереження			
Клас лікарських засобів	Застосування		
	у віці ≥65 років	в осіб із ХХН	в осіб із ССЗ
Інсулін	Можлива гіпоглікемія	Зменшення кліренсу, ризик гіпоглікемії. Потрібна корекція дози. У зв'язку з гастропатією після їди застосовувати інсулін швидкої дії	За умови поєднання з тіазолідиндіонами можливе посилення затримки рідини. Гіпоглікемія посилює ризик аритмій та інсульту
Метформін	Можливі шлунково-кишкові розлади чи дефіцит вітаміну В ₁₂ . Не спричиняє гіпоглікемії	Не починати чи зменшити дозу до 1000 мг/добу при ШКФ <45, відмінити при ШКФ <30 або в разі ризику ГПН (уведення контрасту, гіпотензія, сепсис, шок, гіпоксія)	Може бути корисним у пацієнтів з ішемічною хворобою серця; не застосовувати у хворих на ХСН через ризик лактатацидозу
Похідні сульфонілсечовини	Уникати глібуриди. Можливі гіпоглікемія, збільшення маси тіла	Уникати глібуриди при ШКФ <60, глімепіриду при ШКФ <30. Гліпізид обережно призначати при ШКФ <30	Можлива гіпоглікемія, що посилює ризик аритмій та інсульту
Глініди	Можлива гіпоглікемія	Натеглілід відмінити при ШКФ <60, не протипоказаний у разі діалізу. Репаглілід обережно призначати при ШКФ <30	Можлива гіпоглікемія, що посилює ризик аритмій та інсульту
Тіазолідиніони	Не спричиняють гіпоглікемії. Підвищують ризик переломів. Можливі затримка рідини та збільшення маси тіла	Не потрібно коригувати дози. Можлива затримка рідини, ризик переломів	Піоглітазон знижує смертність унаслідок ССЗ. Затримка рідини може посилити ХСН
Інгібітори α-глюкозидази	Не спричиняють гіпоглікемії. Унаслідок шлунково-кишкових розладів знижується прихильність до терапії	Через відсутність досліджень не призначати при рівні креатиніну крові >2,0 мг/дл	–
Інгібітори дипептидилпептидази-4	Не спричиняють гіпоглікемії	Добові дози залежно від ШКФ: ситагліптин >50 → 100 мг, 30-50 → 50 мг, <30 → 25 мг; саксагліптин >50 → 2,5-5 мг, ≤50 → 2,5 мг; алагліптин >60 → 25 мг, 30-60 → 12,5 мг, <30 → 6,25 мг; лінагліптин не потребує корекції дози	Саксагліптин може посилити ризик розвитку ХСН
Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу	Не спричиняють гіпоглікемії, зрідка кетоацидоз. Емпагліфлозин знижує ризик ССУ та прогресування ХХН. Канагліфлозин посилює ризик переломів, ампутації пальців або стопи	Добові дози залежно від ШКФ: канагліфлозин 45-60 → 100 мг, <45 → уникати; дапагліфлозин, ертугліфлозин <60 → уникати; емпагліфлозин <45 → уникати. Канагліфлозин і дапагліфлозин асоціюються з ГПН. Емпагліфлозин і канагліфлозин зменшують прогресування ХХН	Емпагліфлозин і канагліфлозин здатні зменшити ризик основних ССУ та ХСН
Агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1	Можливі шлунково-кишкові розлади. Не спричиняють гіпоглікемії	Добові дози залежно від ШКФ: ексенатид <30 → уникати; ліксенатид <15 → уникати. Ліраглутид, дуаглутид, семаглутид не потребують корекції дози	Ліраглутид і семаглутид зменшують ризик основних ССУ
Бромокриптин	Можлива нудота. Не спричиняє гіпоглікемії	Застосовувати обережно, мало вивчені при ХХН	–
Колсевелам	Можливі шлунково-кишкові розлади. Не спричиняє гіпоглікемії	Не потребує корекції дози, але дані щодо застосування обмежені	–
Примітки: ГПН – гостре пошкодження нирок; ХСН – хронічна (застійна) СН; ССУ – серцево-судинні ускладнення. ШКФ розрахована в мл/хв/1,73 м².			

інший пероральний або ін'єкційний ГЗЗ з огляду на застереження та протипоказання (табл. 2). Для зменшення ризику гіпоглікемії краще уникати препаратів сульфонілсечовини, глінідів і високих доз інсуліну. Режим застосування ГЗЗ має бути максимально спрощеним.

Лікування ускладнень ЦД

Контроль артеріальної гіпертензії. Для зниження ризику виникнення ССЗ, інсульту та прогресування ХХН рекомендовано забезпечити цільовий рівень АТ 140/90 мм рт. ст. Нижчі показники (130/80 мм рт. ст.) можна розглядати в пацієнтів певних груп високого ризику, як-от із перенесеним інсультом або прогресуючою ХХН (ШКФ ≤60 мл/хв/1,73 м² і/або альбумінурія), за умови ретельного моніторингу з метою уникнення ортостатичної гіпотензії. У пацієнтів із поганим станом здоров'я (група 3, рис. 4) можна розглядати вищі рівні АТ – 145-160/90 мм рт. ст. Вибір цільового рівня АТ передбачає спільне з пацієнтом прийняття рішень та обговорення всіх можливих переваг і ризиків. Терапією першої лінії вважаються, залежно від переносимості, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту чи блокатори рецепторів ангіотензину. У хворих на ЦД часто виникає потреба в комбінованій антигіпертензивній терапії. У таких випадках краще додавати блокатор кальцієвих каналів амлодипін і лише потім тіазидний або тіазидоподібний діуретик. Бета-блокатори (карведилол) доцільно призначати пацієнтам з ішемічною хворобою серця. Якщо потрібна антигіпертензивна терапія не забезпечує цільових рівнів АТ, пацієнта треба скерувати до кардіолога.

Контроль гіперліпідемії. Рекомендовано щорічний контроль ліпідів крові, на підставі результатів якого приймають рішення щодо потреби та ефективності ліпідознижувальної терапії. Препаратами вибору є статини, котрі мають доведену ефективність знижувати абсолютний ризик ССЗ і смерті від усіх причин. Робочою групою цих настанов не вивчалися докази щодо цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у цій популяції, тому конкретні

цільові рівні не запропоновано. Проте для пацієнтів віком ≥80 років або з короткою очікуваною тривалістю життя цільові рівні ХС ЛПНЩ не мають бути настільки строгими, як для загальної популяції.

Якщо терапія статинами не спроможна забезпечити зниження ХС ЛПНЩ до бажаних рівнів або внаслідок побічних ефектів, альтернативним або додатковим шляхом контролю може бути застосування езетимібу або інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9.

За умови гіпертригліцеридемії (рівень тригліцеридів натще >500 мг/дл) для зменшення ризику розвитку панкреатиту рекомендовано призначати риб'ячий жир і/або фенофібрат.

Ведення СН. Рекомендовано стандартну терапію відповідно до клінічних настанов щодо лікування СН, опублікованих у 2018 р. У зв'язку з можливістю погіршення перебігу СН треба з обережністю призначати такі ГЗЗ: глініди, розиглітазон, піоглітазон, інгібітори дипептидилпептидази-4.

Ведення атеросклерозу. Хворим на ЦД із супутніми атеросклеротичними ССЗ рекомендовано малі дози ацетилсаліцилової кислоти (75-162 мг/добу) для вторинної профілактики після ретельної оцінки ризику кровотеч за умови спільного прийняття рішення з пацієнтом, членами родини або опікунами.

Очні ускладнення. Для виявлення захворювань сітківки всім хворим на діабет рекомендовано щорічне комплексне офтальмологічне обстеження. Обстеження та лікування має проводити офтальмолог або окуліст відповідно до сучасних стандартів.

Проблеми, пов'язані з нейропатією, падіннями та нижніми кінцівками. У пацієнтів із хронічною сенсомоторною дистальною полінейропатією рекомендовано застосовувати схеми лікування, що мінімізують ризик падінь. Наприклад, уникати призначень / зменшити дози седативних препаратів або лікарських засобів, які спричиняють ортостатичну гіпотензію та/або гіпоглікемію. Якщо нейропатія призводить до порушення ходьби чи рівноваги, доцільно скерувати пацієнтів на фізичну терапію чи спеціальну програму зі зменшення ризику падінь для уникнення переломів і пов'язаних із ними ускладнень. Пацієнтів із периферичною нейропатією та/або ураженням периферичних артерій треба скерувати до ортопедів, спеціалістів із лікування діабетичної стопи чи судинних хірургів для превентивного лікування та зменшення ризику виразок стопи та/або ампутації ноги.

Хронічна хвороба нирок. Пацієнтам, які не перебувають на діалізі, рекомендовано щорічний скринінг ХХН із розрахунком ШКФ і визначенням співвідношення альбумін/креатинін у сечі. Останній показник не обов'язково визначати пацієнтам із поганим станом здоров'я (група 3, рис. 4) або тим, у яких співвідношення альбумін/креатинін у сечі <30 мг/г. Пацієнтам зі зниженою ШКФ рекомендовано обмежити застосування чи зменшити дозу багатьох класів ГЗЗ (табл. 2) із метою мінімізації побічних ефектів та уникнення ускладнень, пов'язаних із ХХН.

Особливі обставини та категорії пацієнтів

Ведення ЦД у лікарнях, соціальних установах і зміни умов догляду. Хворим на діабет, які перебувають у лікарні чи в соціальних закладах догляду, рекомендовано встановлення чітких цільових рівнів глікемії – 5,55-7,77 ммоль/л (100-140 мг/дл) натще та 7,77-10 ммоль/л (140-180 мг/дл) після їди, уникаючи гіпоглікемії. Виписка зі стаціонару має бути чітко спланована для відновлення тривалих терапевтичних цілей і режиму застосування ГГЗ поза стаціонаром. Пацієнтам із тяжкими супутніми чи термінальними хворобами рекомендовано спрощені стратегії лікування та ведення діабету.

За відсутності діагностованого ЦД усім пацієнтам віком ≥65 років під час будь-якої госпіталізації рекомендовано плановий скринінг для виявлення діабету шляхом визначення рівня HbA_{1c}.

Підготувала **Ольга Королюк**



Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



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 смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4, 6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



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. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **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. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK  **acino**

Подолати бар'єри для застосування метформіну: думка пацієнтів і спеціалістів охорони здоров'я

Метформін – препарат першої лінії при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу; крім того, наявні докази свідчать також про його позитивні ефекти при ожирінні та предіабеті [1, 2]. Однак фактично метформін регулярно приймають лише близько 50% пацієнтів із ЦД 2 типу [3, 5]. Враховуючи низьку вартість метформіну, його високий профіль безпеки та ефективність, причини таких досить низьких показників слід з'ясувати.

Звичайно, припинення прийому метформіну може бути зумовлене відсутністю подальшої потреби в препараті, наприклад якщо ЦД 2 типу добре контролюється виключно суворим дотриманням дієти. В інших випадках, незважаючи на чітку клінічну потребу в препараті, пацієнтам може бракувати мотивації для дотримання постійного режиму його прийому; крім того, деякі хворі можуть мати побоювання щодо його безпеки [6]. Ще однією ймовірною причиною відмови від метформіну може бути наявність протипоказань до його застосування (алкогольна залежність, тяжке захворювання нирок, печінки чи серця тощо) [3, 7, 8].

Важливим потенційним фактором відсутності прихильності до призначеної терапії метформіном є його незадовільна переносимість, у першу чергу з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). З метою контролю побічних ефектів спеціалістам сфери охорони здоров'я рекомендується використовувати низькі початкові дози метформіну та розглядати можливість його призначення в лікарських формах зі сповільненим вивільненням [9, 10]. Попри важливе значення метформіну в клінічній практиці механізми розвитку гастроінтестинальних побічних ефектів на тлі прийому цього препарату до кінця не зрозумілі, деякі докази пов'язують їх із патологічними станами ШКТ, що були наявні в пацієнтів до початку зазначеного лікування [11-14].

Оскільки терапія метформіном наразі залишається наріжним каменем у лікуванні ЦД 2 типу, розуміння причин його невикористання є важливим кроком на шляху покращення контролю цього захворювання. У ході описаного нижче якісного клінічного дослідження за участю пацієнтів із ЦД 2 типу та спеціалістів сфери охорони здоров'я, а також на підставі аналізу даних медичної документації була здійснена спроба зрозуміти мотивацію пацієнтів до прийому метформіну та причини припинення лікування цим препаратом.

Методи

Використовувалися приватні напівструктуровані опитування пацієнтів і спеціалістів сфери охорони здоров'я, а також ручний аналіз амбулаторних карт.

Учасники дослідження

Пацієнти із ЦД 2 типу могли бути включені в дослідження в тому разі, якщо їх вік становив ≥ 18 років і вони мали щонайменше один електронний рецепт на метформін, документально зафіксований в електронній амбулаторній карті. Слід зазначити, що пацієнти не обов'язково мали приймати метформін на момент дослідження, щоб стати його учасниками; також не регламентувалася тривалість попереднього застосування препарату. Такі широкі критерії включення мали на меті отримати максимально різноманітні дані про досвід терапії метформіном.

Також у ході дослідження було опитано 10 спеціалістів сфери охорони здоров'я,

які мали право виписки лікарських засобів і здійснювали рутинне ведення пацієнтів із ЦД 2 типу (4 ендокринологи, один фельдшер та 5 лікарів загальної практики з різних клінік штату Нью-Йорк, США). Крім того, в рамках дослідження було здійснено аналіз 1259 медичних карт пацієнтів віком понад 18 років із наявністю як мінімум одного електронного рецепта на метформін [15].

Результати

Загалом було включено 20 пацієнтів (11 чоловіків і 9 жінок) із діагностованим ЦД 2 типу. Вік пацієнтів перебував у межах від 32 до 81 року. Всі вони отримували метформін протягом щонайменше 1 року і на момент опитування приймали препарат у дозі від 500 до 2000 мг на добу.

Мотивація до застосування метформіну варіює від простого зниження рівня глюкози крові до його широковідомої позитивної репутації

Як мотивацію до терапії метформіном і пацієнти, і спеціалісти сфери охорони здоров'я наводили специфічні клінічні переваги цього препарату, включно зі зниженням рівня глюкози крові (або HbA_{1c}), а також зменшення маси тіла та можливі протипухлинні ефекти. Крім цих конкретних мотивів, пацієнти та спеціалісти сфери охорони здоров'я часто висловлювали більш загальні твердження щодо репутації метформіну в цілому («всі лікарі знають, що метформін – це дуже ефективний препарат для лікування діабету»).

Слід зазначити, що безпека препарату виявилася більш актуальною темою для спеціалістів сфери охорони здоров'я, ніж для пацієнтів. При цьому загалом лікарі вважали профіль безпеки метформіну дуже сприятливим, у тому числі при довгостроковому застосуванні. Двоє з 10 опитаних спеціалістів зазначили протипоказання до призначення метформіну, але разом із тим підкреслили, що вони зустрічаються доволі рідко і їхній вплив на практику призначення препарату є обмеженим.

Гастроінтестинальні побічні ефекти є основним бар'єром для використання метформіну

Що стосується теми бар'єрів для застосування метформіну, то, як із погляду пацієнтів, так і на думку спеціалістів сфери охорони здоров'я, домінуючою проблемою виявилися побічні ефекти, зокрема гастроінтестинальні. Всі опитані спеціалісти охорони здоров'я спонтанно зазначили гастроінтестинальні побічні ефекти як предмет занепокоєння. Водночас при опитуванні пацієнтів і під час аналізу медичних карт в окремих осіб була відзначена повна відсутність побічних ефектів.

Пацієнти та лікарі використовують різні стратегії для покращення переносимості метформіну

Стратегії утримання на терапії метформіном переважно були сфокусовані на впливі на гастроінтестинальні побічні ефекти, проте вони істотно різнилися серед пацієнтів і спеціалістів сфери охорони здоров'я (таб.).

Для пацієнтів провідним шляхом покращення переносимості лікування була адаптація способу життя, натомість спеціалісти сфери охорони здоров'я були сфокусовані на практиці призначення метформіну, зокрема на корекції дози та застосуванні лікарських форм метформіну зі сповільненим вивільненням діючої речовини (XR). При цьому зазначені два підходи часто використовувалися лікарями в поєднанні. Спеціалісти охорони здоров'я наголосили на важливості спілкування з пацієнтами та уважного їх консультування. Аналіз карт також виявив актуальність особливостей призначення метформіну, насамперед корекції дози.

Висновки

Це дослідження виявило, що спеціалісти охорони здоров'я та пацієнти мали сильну мотивацію для використання метформіну, проте саме гастроінтестинальні побічні ефекти сприймалися як основний бар'єр для його широкого застосування. Ці дані узгоджуються з емпіричними літературними даними про побічні ефекти метформіну, а також із даними 2 інших

НА ЗАМІТКУ ЛІКАРЮ

Нині застосування метформіну в лікарській формі зі сповільненим вивільненням розглядається як один з ефективних шляхів покращення переносимості терапії, в першу чергу з погляду зменшення частоти виникнення гастроінтестинальних побічних ефектів. Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлений оригінальний препарат метформіну у формі таблеток пролонгованої дії – Глюкофаж XR (500 та 1000 мг), застосування якого дає можливість повною мірою розкрити всі добре відомі клінічні переваги цього цукрознижувального засобу та разом із тим істотно поліпшити переносимість лікування. На відміну від таблеток метформіну з негайним вивільненням після перорального прийому таблеток Глюкофаж XR абсорбція діючої речовини відбувається набагато повільніше. Час досягнення максимальної концентрації метформіну в крові (C_{max}) після прийому препарату Глюкофаж XR становить 7 год, тоді як після прийому таблетки з негайним вивільненням метформіну – лише 2,5 год. Глюкофаж XR може призначатися як стартове лікування при ЦД 2 типу як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами. Крім того, перехід на прийом препарату Глюкофаж XR може бути доцільним для тих пацієнтів, які стикаються із суб'єктивно дискомфорними побічними ефектами з боку ШКТ під час прийому звичайних лікарських форм метформіну з негайним вивільненням.

якісних досліджень [16, 19]. Слід зазначити, що в цьому дослідженні протипоказання, як-от хронічна хвороба нирок, не виявилися важливим предметом занепокоєння для його учасників [16]. Запропоновані стратегії подолання бар'єрів були сфокусовані на зниженні частоти гастроінтестинальних побічних ефектів і відповідали загальноприйнятій думці про те, що лікарі можуть допомогти попередити або полегшити їх шляхом уважного консультування, повільної титрації дози метформіну та використання лікарських форм зі сповільненим вивільненням. Лікарські форми метформіну зі сповільненим вивільненням мають переваги, засвідчені в клінічних дослідженнях [22, 24], і деякі автори стверджують, що в рутинній клінічній практиці їх доцільно призначати замість препаратів із негайним вивільненням [25]. У реальній клінічній практиці деякі лікарі дійсно зазвичай починають лікування метформіном із призначення його пролонгованих форм, у той час як інші – з форм із негайним вивільненням, що свідчить про наявність невизначеності в цьому питанні [15]. Зважаючи на широке використання метформіну в клінічній практиці, будь-яка можливість оптимізації способу його призначення, безумовно, заслуговує на увагу.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Flory J.H., Keating S., Guelce D., Mushlin A.I. Overcoming barriers to the use of metformin: patient and provider perspectives. Patient Preference and Adherence 2019; 13: 1433-1441.

Переклала з англ. Анжела Томічева

UA-GLUC-PUB-022020-030





Альтернативные гликированному гемоглобину маркеры контроля СД

Сахарный диабет (СД) – это хроническое метаболическое заболевание, вызванное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, нарушением чувствительности тканей к инсулину, что проявляется гипергликемией. В настоящее время заболеваемость СД приобрела характер эпидемии и является проблемой для здравоохранения во всем мире. На сегодня, согласно статистическим данным, 415 млн человек болеют СД. По прогнозу Международной федерации диабета (IDF), к 2040 г. количество больных составит 642 млн.

Основной причиной развития осложнений СД является поражение сосудов. Прежде всего страдает микроциркуляция, то есть нарушается кровоснабжение по мельчайшим сосудам. Симптомы диабетических нарушений проявляются в виде нефропатии, ангиопатии, ретинопатии, нейропатии. Эти симптомы обнаруживаются слишком поздно, что обрекает человека на гибель, в лучшем случае – на инвалидность. Несмотря на то что уровень глюкозы является основным фактором и диагностическим маркером для СД, существует жизненно важная необходимость на время забыть о глюкозе и искать дополнительные биомаркеры, которые помогли бы диагностировать диабет с безошибочной точностью, а также прогнозировать риск развития осложнений.

Золотой стандарт гликемического контроля

Повышение концентрации глюкозы в крови значительно увеличивает ее поступление в клетки за счет инсулинонезависимых механизмов. В результате этого неферментативно происходит гликирование гемоглобина, альбумина, трансферрина, аполипопротеинов, коллагена, белков эндотелия, хрусталика и некоторых других белков. Степень гликирования разных белков неодинакова и в каждом случае зависит не столько от степени повышения концентрации глюкозы, сколько от времени жизни конкретного белка, то есть от скорости его обновления. В медленно обменивающихся (так называемых долгоживущих) белках накапливается больше модифицированных аминокрупп, тогда как в короткоживущих – меньше. Поэтому при присоединении глюкозы функции белка могут нарушаться вследствие изменения заряда белковой молекулы, нарушения ее конформации или по причине блокирования активного центра. Это приводит к многочисленным осложнениям диабета. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – самый значимый параметр, используемый в повседневной клинической практике как золотой стандарт гликемического контроля. HbA_{1c} является эталонным тестом для гликемического мониторинга, так как он напрямую отражает среднюю гликемию и имеет сильную корреляцию с отдаленными осложнениями СД.

Преимущества теста HbA_{1c}

HbA_{1c}, являющийся адекватным показателем уровня гликемии, позволяет надлежащим образом оценить риск развития осложнений. Тест стандартизирован, стабилен, имеет низкую вариабельность. Нет необходимости в частых измерениях и проведении последних исключительно натощак. Содержание HbA_{1c} не зависит от питания, времени суток, приема лекарственных препаратов, физических нагрузок, стресса. Поскольку период полужизни эритроцитов составляет 60 сут, то принимают, что этот параметр является усредненной характеристикой, отражающей углеводный баланс в течение предыдущих 2 мес в виде усредненной ежедневной концентрации глюкозы.

Ограничения теста HbA_{1c}

Тест HbA_{1c} используется в диабетологии с 1976 г., при этом он имеет определенные ограничения. Так, с учетом возраста и индекса массы тела (ИМТ) более высокие значения HbA_{1c} наблюдаются у мужчин (на 0,3%) и женщин (0,4%) негроидной расы без диабета по сравнению с представителями европеоидной расы соответствующего пола. Переменные, которые могут влиять на гликемию (возраст, пол, ИМТ, давление крови, пре- и постпрандиальная гликемия, деятельность β-клеток, инсулинорезистентность, уровень гематокрита) были рассмотрены при использовании метода множественной линейной регрессии. Показано, что афро- и латиноамериканцы имели более

высокие уровни HbA_{1c} по сравнению с европейцами. Ложное повышение HbA_{1c} наблюдались в случае дефицита витамина B₁₂, фолиевой кислоты, железодефицитной анемии, а также при хронической болезни почек, гипербилирубинемии, приеме в больших дозах ацетилсалициловой кислоты, у лиц, употребляющих опиаты, у пациентов после спленэктомии и с патологической структурой эритроцитов. И наоборот, ложное снижение отмечено у пациентов, которые получали препараты железа, витамин B₁₂, фолиевую кислоту, эритропоэтин, витамины С и Е. Похожие эффекты наблюдались у лиц с укороченным периодом продолжительности жизни эритроцитов: при массивных кровопотерях, гемолитической анемии, гемоглобинопатии, спленомегалии, хронической алкогольной зависимости, а также у пациентов с гипертриглицеридемией, ревматоидным артритом, больных, получающих ретровирусную терапию.

Фетальный гемоглобин (HbF) является основным гемоглобином во время внутриутробного развития и составляет до 90% при рождении. В течение первого года жизни концентрация HbF снижается до значений, наблюдаемых у взрослых, что составляет примерно 1%. Увеличение уровня HbF может происходить при патологических состояниях, таких как лейкоemia, анемия, талассемия, или при наследственной персистенции фетального гемоглобина, в результате чего его значения достигают 30%. Это состояние является бессимптомным, что может повлиять на концентрацию HbA_{1c}. Более того, HbA_{1c} не является хорошим маркером контроля гликемии у детей с неонатальным диабетом из-за присутствия фетального гемоглобина. Ложное снижение значения HbA_{1c} может возникнуть у пациентов с диабетом и нарушенной функцией почек, что связано с уменьшением продолжительности жизни эритроцитов при использовании препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина или на фоне терапии железом. Уремия, изменения рН крови или наличие карбамилированного гемоглобина, а также необходимость трансфузии у пациентов с прогрессирующим повреждением почек приводит к снижению значений HbA_{1c} независимо от изменений уровня гликемии.

Факторы, влияющие на результаты теста HbA_{1c}, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Факторы, влияющие на результаты теста HbA _{1c}	
Ложное повышение	Ложное снижение
Дефицит витамина B ₁₂	Лечение витамином B ₁₂
Дефицит фолиевой кислоты	Лечение фолиевой кислотой
Железодефицитная анемия	Лечение препаратами железа
Хроническая болезнь почек	Лечение эритропоэтином
Гипербилирубинемия	Витамины С, Е
Опиаты, курение, алкоголь	Массивные кровопотери
Спленэктомия	Переливание крови
Возраст (увеличивается с возрастом)	Высокие дозы салицилатов, терапия ВИЧ-инфекции, дапсонотерапия
Сезонные вариации (зимой выше, чем летом)	Беременность
Аторвастатин (значительно увеличивается через 3 мес)	Гемолитическая анемия
Низкая удовлетворенность качеством жизни	Гемоглобинопатии
Высокие концентрации загрязнения воздуха	Спленомегалия
Фетальный гемоглобин	Гемодиализ

Необходимо отметить, что тест HbA_{1c} является широко распространенным в клинической практике для осуществления мониторинга уровня глюкозы в крови больных СД. Однако в ряде случаев, когда проведение

его затруднено по различным причинам, могут довольно успешно использоваться другие методы. Так, на практике применяются такие тесты, как фруктозамин, гликированные сывороточные белки (GSP) и гликированный альбумин (ГА).

Фруктозамин

Фруктозамин образуется в процессе неферментативного гликирования карбонильной группы глюкозы с аминокгруппами циркулирующих сывороточных белков, в основном альбуминов. В связи с более коротким периодом полужизни сывороточных белков по сравнению с продолжительностью жизни эритроцитов концентрация фруктозамина является краткосрочным маркером и позволяет проводить ретроспективную оценку концентрации глюкозы за период 10-14 дней, а по данным некоторых авторов – за 21 день, что служит альтернативой, когда результаты HbA_{1c} не могут быть достоверными. Это также полезно при мониторинге пациенток с гестационным диабетом, поскольку данный тест показывает динамику изменения и контроля гликемии за короткий промежуток времени. Тем не менее фруктозамин не является идеальным маркером, так как на него влияют изменения концентрации сывороточных белков, дислипидемией. Ложное снижение содержания фруктозамина может быть связано с более низким уровнем белка и/или альбумина в результате потери с мочой, например при нефротическом синдроме, при нарушении поглощения белка в пищеварительном тракте, например при мальабсорбции или нарушении синтеза белка при циррозе печени. Данный тест не выполняется, если концентрация альбумина в сыворотке ниже 30 г/л. Фруктозамин используется реже из-за его более низкой чувствительности, зависимости от концентрации белка в крови и метаболизма, уровня гидратации, концентрации билирубина в сыворотке или гемолиза. Вместе с тем различные исследования у лиц с хронической болезнью почек (стадии 3 и 4) показали хорошую корреляцию между уровнем фруктозамина и гликемией у диабетических пациентов и у находящихся на гемодиализе больных.

Метод определения фруктозамина

Гликированные белки крови способны превращать нитросиний тетразолий (NBT) в щелочной среде в формазан с образованием пурпурного окрашивания с максимумом поглощения при λ=530 нм. Для определения фруктозамина используют стабильный NBT реагент и калибратор на основе человеческой сыворотки. Образец добавляют к реагенту и инкубируют. Через 10 и 15 мин измеряют абсорбцию. Изменения в абсорбции сравнивают со стандартом и рассчитывают концентрацию фруктозамина. Референсные значения для женщин составляют 161-351 мкмоль/л, для мужчин – 118-282 мкмоль/л.

Применение теста для определения фруктозамина, а не гликированного гемоглобина является более эффективным в следующих случаях:

- при внесении резких изменений в план лечения СД фруктозамин позволяет оценить эффективность применяемой коррекции лечения в течение нескольких недель вместо нескольких месяцев;
- в период беременности, когда в организме матери происходят значительные изменения, контроль уровня глюкозы у пациенток с СД приобретает особенно важное значение. Анализ на фруктозамин можно проводить одновременно с анализами на глюкозу, чтобы правильно подобрать дозу инсулина;
- при снижении количества эритроцитов тест на HbA_{1c} не будет достаточно точным (гемолитическая анемия или кровопотери).

Присутствие некоторых форм гемоглобина также может оказывать влияние на применяемые методы его измерения. В таких случаях фруктозамин является единственным показателем, адекватно отражающим уровень глюкозы в крови (табл. 2).

Метод определения фруктозамина на основе колориметрического теста с использованием нитросинего тетразолия применяется в повседневной лабораторной практике, однако он имеет ряд недостатков. Так,

на концентрацию фруктозамина оказывают влияние витамин С, билирубин и глутатион. Это в конечном итоге приводит к неточным результатам.

Таблица 2. Определение фруктозамина и HbA _{1c} при некоторых сопутствующих заболеваниях		
Заболевание	Фруктозамин	HbA _{1c}
Гемолитическая анемия	+	-
Гемоглобинопатии	+	-
Гемохроматоз	+	-
Парапротеины	-	+
Дефицит белка (нефротический синдром, цирроз печени)	-	+
Быстрые изменения острой фазы реактанта (текущие инфекции)	-	+
Гипербилирубинемия	-	+

Гликированные сывороточные белки

Учитывая недостатки теста с использованием нитро-синего тетразолия при определении фруктозамина, был разработан альтернативный простой, чувствительный и быстрый тест для контроля гликемии, в котором используется высокоспецифичный фермент фруктозил-аминоксидаза для элиминирования интерферирующих веществ. Набор под названием Glycated Serum Protein LiquiColor® Assay (EKF Diagnostics Inc., США) специфичен для всех гликированных белков, включая альбумин, гемоглобин и др.

Новый анализ гликированных белков сыворотки LiquiColor получил одобрение Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), регуляторных органов Европейского союза (имеет знак CE).

Референсные значения GSP представлены в таблице 3.

Таблица 3. Референсные значения гликированных сывороточных белков		
	GSP, ммоль/л	HbA _{1c} , %
Гипогликемия	0-151	<5
Эугликемия	151-300	5-7
Гипергликемия	>300	>7

«Пробел в гликировании»

Исследования показывают, что комбинация результатов GSP с измерением HbA_{1c} обеспечивает лучшую оценку риска долгосрочного осложнения диабета. GSP заполняет так называемый пробел в гликировании, который представляет собой разницу между фактически измеренным значением HbA_{1c} и предсказанным HbA_{1c} значением GSP в сыворотке крови (рис. 1). Это дает возможность надежно прогнозировать осложнения диабета, включая нефропатию и ретинопатию

GSP как гликемический маркер может использоваться у пациентов при таких клинических состояниях, как терминальная стадия почечной недостаточности и гемодиализ; гемоглобинопатии; лечение эритропоэтином; гемолитическая анемия; острая кровопотеря; беременность; любое состояние/лечение, которое влияет на продолжительность жизни эритроцитов.

Гликированный альбумин

Альбумин – высокомолекулярный белок с молекулярной массой 66,7 кДа, состоящий из одной полипептидной цепи, которая содержит 585 аминокислот, 17 дисульфидных мостиков и 3 гомологичных домена, связанные в спиральную структуру. Это основной белок плазмы, который составляет около 60% от общего белка крови с концентрацией от 35 до 50 г/л и периодом полураспада от 14 до 20 дней. Структура альбумина способствует выполнению его физиологических функций, таких как поддержание pH и осмотического давления. Кроме того, альбумин действует как мощный антиоксидант и основной транспортер

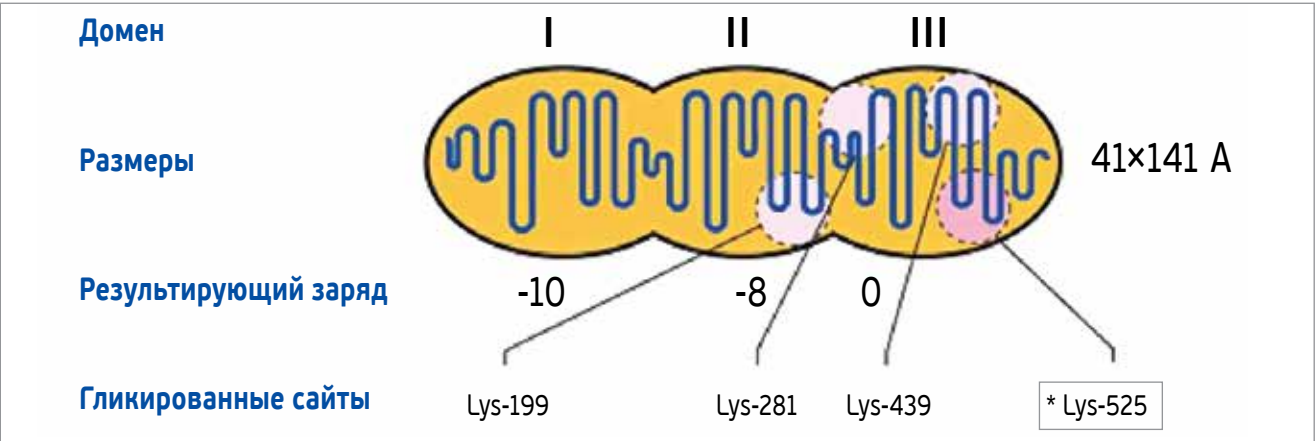


Рис. 2. Процесс гликирования альбумина путем связывания глюкозы через четыре сайта лизина

продуктов метаболизма, ионов, питательных веществ, гормонов и жирных кислот. Подобно другим белкам, альбумин принимает участие в физиологическом процессе гликирования. Гликирование (реакция Maillard) является неферментативной спонтанной реакцией, в которой глюкоза связывается со свободной аминогруппой (обычно лизин или аргинин), присутствующей в белке. Первый шаг этой реакции включает образование нестабильного и обратимого продукта, известного как основание Шиффа, между карбонильной группой ациклического углевода и N-концом аминокислоты. Этот промежуточный продукт подвергается конформационным изменениям и приводит к стабильному и необратимому продукту, известному как продукт Амадори, который представляет собой фруктозолизин, то есть реакцию между глюкозой и лизином, встречающийся на 59 сайтах лизина в альбумине. Лизин 525 был идентифицирован как самый большой сайт гликирования альбумина, что подтверждается в экспериментах in vivo и in vitro (рис. 2).

Кетоамины, образованные неферментативным гликированием, имеют химическое название «фруктозамин». Среди фруктозаминов сыворотки ГА является основным компонентом и составляет около 80% от общих гликированных белков плазмы. Концентрация глюкозы и время экспозиции между белком и глюкозой считаются определяющими факторами гликирования, которое происходит в течение жизни белка, то есть гликирование зависит от степени и длительности гипергликемии. Внеклеточный белок, каким является альбумин, более восприимчив к перестройке Амадори, чем внутриклеточный белок гемоглобин. Это объясняет различия в скорости гликирования альбумина, которая в 9-10 раз выше, чем у гемоглобина. В экспериментах было доказано, что синтез ГА был примерно в 4,5 раза больше, чем HbA_{1c}, после добавления известных концентраций глюкозы в образцы здоровых добровольцев. Эти данные показывают, что даже при одинаковом гликировании в условиях in vitro ГА синтезируется быстрее, чем HbA_{1c}.

ГА для мониторинга глюкозы

В отличие от долгосрочного образования HbA_{1c} (средняя продолжительность жизни эритроцитов – около 120 дней) ГА образуется в течение периода от 2 до 4 нед. Это повышает чувствительность ГА к быстрым изменениям уровня глюкозы. Поэтому измерение ГА больше подходит для мониторинга начала медикаментозной терапии при СД, а также для контроля дозирования или замены лекарственного препарата, так как его уровни при интенсивном лечении изменяются быстрее, чем HbA_{1c}.

Лабораторный метод измерения ГА

Исторически фруктозамин использовался в клинической практике, когда была необходимость в краткосрочной оценке гликемии. При этом данный тест имеет низкую точность, так как на его результат влияют многие молекулы, присутствующие в крови, такие как билирубин, мочевая кислота и низкомолекулярные вещества. Не существует также международных стандартов его применения.

Методы оценки ГА были разработаны в 1980-х годах с использованием сыворотки или плазмы крови. Эти методы имели многочисленные недостатки из-за сложности выполнения, высокой стоимости и/или неточности. Отсутствие стандартизации данного теста привело к непопулярности ГА, и все внимание было направлено на HbA_{1c}. ГА может быть измерен с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), борнат-аффинной хроматографии, иммуноанализом, колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой и ферментативными методами с использованием протеиназы и кетаминоксидазы. Однако эти методы не доступны в рутинной лабораторной практике.

Новый набор Lucica® Glycated Albumin-L (Asahi-Kasei Pharma Corporation, Япония) представляет собой ферментативный метод для определения ГА с быстрым временем исследования и упрощенной процедурой; может выполняться как вручную, так и на автоматических биохимических анализаторах.

Метод определения ГА включает 3 этапа. На первом этапе гликированные аминокислоты высвобождаются из ГА посредством действия альбуминоспецифичной протеазы. Кетоаминоксидаза расщепляет ГА на свободные аминокислоты и глюкозон, который является промежуточным продуктом реакции Амадори. Окрашивание прямо пропорционально количеству ГА в образце. На втором этапе альбумин плазмы реагирует с бромкрезоловым зеленым в кислой среде, в результате чего образуется окрашенное соединение, которое напрямую связано с общей концентрацией альбумина. Третий этап состоит в математическом расчете с определением процента ГА с учетом двух предыдущих реакций.

Референтные значения ГА

В 2006 г. Японское диабетическое общество установило референтный интервал для ГА от 12,3 до 16,9%. Несколько лет спустя в более крупном исследовании (n=1575) опубликован референтный интервал для ГА от 12,2 до 16,5%. Кроме того, это исследование показало, что cut-off для ГА ≥15,5% имеет хорошую чувствительность и специфичность для выявления СД с использованием глюкозы натощак и HbA_{1c} (≥7,0 ммоль/л и ≥6,5% соответственно) в качестве контрольных тестов.

Ограничения при использовании ГА

В некоторых случаях нарушение метаболизма альбумина может влиять на значение ГА. Не рекомендуется использовать ГА как маркер при гипер- и гипотиреозе, циррозе печени, нефротическом синдроме с массивной протеинурией. Концентрация ГА зависит от возраста, ИМТ, наличия/отсутствия воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка) и гипертриглицеридемии, статуса курения. В связи с этим при интерпретации уровней ГА в некоторых клинических ситуациях необходимо проявлять осторожность.

Выводы

Лабораторные исследования для определения HbA_{1c} и гликированных белков необходимы в первую очередь для мониторинга уровня глюкозы крови у больных СД. Хотя анализ на гликированный гемоглобин является более распространенным, в ряде случаев, когда его проведение затруднено, может успешно использоваться анализ на гликированные белки. Особенно это важно для пациентов, находящихся на гемодиализе. Во многих исследованиях было показано, что определение ГА имеет хорошую диагностическую точность и тесно связано с диабетическими микрососудистыми осложнениями. Несмотря на все свои преимущества, ГА не заменяет использование HbA_{1c}, так как и тот и другой тест имеют свои достоинства и недостатки.

Список литературы находится в редакции.

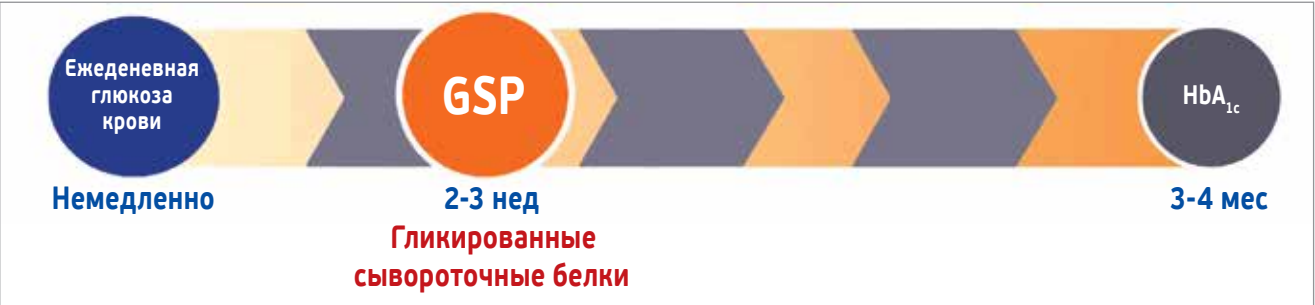


Рис. 1. Гликированные сывороточные белки восполняют пробел между HbA_{1c} и глюкозой крови

Реімбурсація препаратів інсуліну: версія 2.0

12 грудня 2019 р. в Києві відбувся експертний форум інсулінів, присвячений укр. актуальному сьогодні питанню – практичній імплементації у 2020 р. Програми медичних гарантій, у тому числі такої її складової, як оновлена програма реімбурсації препаратів інсуліну. Захід був організований Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) і Національною службою здоров'я України (НСЗУ). Нині в Україні більш ніж 200 тис. пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) потребують інсулінотерапії, від безперешкодного доступу до якої без перебільшення залежать їхні життя та здоров'я.

НСЗУ розроблена докладна дорожня карта передачі адміністрування процесу реімбурсації препаратів інсулінів до цього органу, а також покроковий план змін, які мають бути внесені в нормативну документацію, програма ІТ-рішень і навчання лікарів користуванню відповідними електронними інструментами. Дата запуску оновленої програми реімбурсації препаратів інсулінів, запропонована НСЗУ, – 1 жовтня 2020 р. Як наголосила **міністр охорони здоров'я України Зоряна Степанівна Скалецька**, котра особисто привітала учасників заходу, оновлена програма реімбурсації інсулінів має стати пацієнт-орієнтованою та ґрунтуватися на партнерстві бізнесу й держави. Перехідний період її впровадження триватиме до 1 жовтня 2020 р., і за цей час усі учасники процесу мають бути максимально поінформовані, навчені та підготовані до старту.



Роботу заходу відкрила **старший технічний радник SAFEMed, професор Рабія Кахвечі**, котра представила доповідь, присвячену міжнародному досвіду реімбурсації препаратів інсуліну:

– Інсулінотерапія є саме тим методом лікування, що дійсно рятує життя хворих на ЦД. Сучасні препарати інсуліну переважно виробляються із застосуванням рекомбінантних ДНК-технологій і створюються у вигляді структурно ідентичних до людського інсуліну форм або його модифікацій (так звані аналоги інсуліну). Водночас більшість пацієнтів вважають інсулінотерапію складною та незручною й потребують відповідного навчання нюансам її проведення. Це потребує постійної тісної співпраці лікаря з пацієнтом, ретельного моніторингу дозування інсуліну та наявності можливостей призначення різних варіантів інсулінотерапії.

Як відомо, ЦД – дуже поширене захворювання в усьому світі. Згідно з останніми оцінками Міжнародної федерації діабету (IDF, 2019), у віковій групі 20-79 років на ЦД страждає 1 людина з 11, а це приблизно 463 млн осіб у світі. В 1 з 13 дорослих 20-79 років наявна порушена толерантність до глюкози, а це ще приблизно 374 млн осіб. ЦД 1 типу мають приблизно 1 110 000 дітей і підлітків віком до 20 років. На ведення пацієнтів із ЦД щороку припадає близько 10% витрат глобальної системи охорони здоров'я (близько 760 млн дол. США). При цьому 3 з 4 пацієнтів із ЦД проживають у країнах із низькими та середніми рівнями доходів населення, в яких витрати на ведення цього захворювання та пов'язаних із ним проблем істотно відрізняються від таких у країнах із високими рівнями доходів.

За даними офіційної статистики (2007-2017), протягом останнього десятиріччя в Україні ЦД входить до числа 10 провідних причин передчасної смерті від неінфекційної патології: щороку через це захворювання помирають 1,6 млн людей. Зважаючи на особливості стилю життя населення та невинне старіння популяції, можна стверджувати, що ці тенденції зберігатимуться й у майбутньому. Проте завдяки своєчасній діагностиці та сучасному лікуванню ЦД значній частці цих випадків можна запобігти.

У 2017 р. в Україні, за даними IDF (2019), налічувалося 2836 300 пацієнтів із ЦД. Середні витрати на одну особу з ЦД становлять суму, еквівалентну 341,4 дол. США на рік. Більш ніж 208 тис. людей в Україні наразі зареєстровані як користувачі інсуліну.

Реформа системи охорони здоров'я – це процес її зміни, покликаний покращити доступ до медичної допомоги, підвищити її якість і знизити витрати шляхом її раціоналізації. Будь-які інвестиції в медичні технології мають бути обґрунтованими, а клінічні рекомендації – доказовими, при цьому мають бути продемонстровані не тільки власне ефективність і безпека медичних технологій і лікарських засобів (ЛЗ), а й економічна доцільність їх упровадження в практику. Оцінка новітніх медичних технологій – це порівняння їх з іншими наявними технологіями з огляду на всі вищезазначені позиції та специфіку системи охорони здоров'я. Клінічні рекомендації відрізняються в різних країнах, а отже, вони потребують

адаптації та раціонального використання із залученням усіх зацікавлених сторін, оцінкою доступності, прийнятності та можливостей їх реалізації в конкретній державі. Це повною мірою стосується й препаратів інсуліну, критерії реімбурсації яких також відрізняються в різних країнах. Зокрема, в країнах Європейського регіону Всесвітньої організації охорони здоров'я (2017) ключовими критеріями реімбурсації інсуліну є терапевтична перевага препарату та/або його відносна терапевтична перевага (додана цінність порівняно з наявними альтернативами), медична потреба/пріоритетність, безпека, співвідношення вартість/ефективність, вплив бюджету тощо. Ці самі критерії успішно використовуються в Україні. Особливу увагу фахівців привертає проблема забезпечення препаратами інсуліну соціально вразливих категорій населення. До них належать пацієнти, котрі стикаються з вищими ризиками бідності та соціального «виключення» порівняно із загальною популяцією, вагітні, діти й особи старшого віку, а також люди з низьким рівнем доходів і хронічними захворюваннями. Більшість країн мають різні правила доступу до препаратів інсуліну для вказаних категорій хворих, але ці групи є пріоритетними та можуть бути звільнені від доплати. Зокрема, вартість забезпечення людським інсуліном у всіх країнах ЄС відшкодовується повністю, без співфінансування. У 2017 р. людський рекомбінантний інсулін покривався в усіх країнах ЄС, із рівнем реімбурсації 95% і вище. В Україні ситуація така сама. Проте аналоги інсуліну не завжди реімбурсуються повною мірою. Наприклад, у Хорватії вартість інсуліну деглюдек відшкодовується частково (з доплатою 20 євро / 1500 Од), у Польщі аналоги інсуліну короткої дії повністю відшкодовуються для хворих на ЦД 1 типу, а вартість деяких аналогів інсуліну тривалої дії покривається приблизно на 70%. Хоча доплата за аналоги інсуліну все ще необхідна, деякі з них стали дешевшими порівняно з 2009 р. через підвищену часткову реімбурсацію та появу на фармринку біоаналогічних інсулінів.

Що стосується впровадження оновленої програми реімбурсації препаратів інсуліну в Україні, то основними питаннями, що наразі турбують ендокринологів, є необхідність покращення їх співпраці з лікарями первинної ланки охорони здоров'я та розроблення чітких критеріїв направлення до них сімейними лікарями тих пацієнтів, які потребують інсулінотерапії, а також гарантування доступності препаратів інсуліну в Національному переліку есенціальних ЛЗ і функціонування точного Реєстру хворих на ЦД. Окрім того, необхідно прояснити питання ведення пацієнтів із ЦД у приватних закладах охорони здоров'я, забезпечити прозорість реімбурсації та контроль зловживань. Зрозуміле занепокоєння також викликає питання стабільного фінансування програми реімбурсації препаратів інсуліну, оскільки відсутність фінансування інколи спричиняє переривання лікування та створює різницю в доступі до програми між регіонами.

Отже, з міжнародного досвіду потрібно винести відповідні уроки: по-перше, реформування системи надання медичної допомоги потребує чіткої політики та має бути засновано на доказах. Неінфекційні захворювання потребують особливої уваги, і жодна окрема технологія не має розглядатися у відриві від ведення захворювання загалом. Ключовими при розробленні успішної програми є залучення зацікавлених сторін, інклюзивність і прозорість, а також продумане ціноутворення та чіткі правила реімбурсації.



Державний експерт групи з питань надання вторинної та третинної медичної допомоги Директорату медичних послуг МОЗ України Тетяна Павлівна Кірієнко висвітлювала досягнення та виклики програми відшкодування вартості препаратів інсуліну, що реалізовувалася під управлінням МОЗ України:

– Трансформація галузі охорони здоров'я наразі триває, і на виконання Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення України» відтепер фінансування



реімбурсації ЛЗ переходить до НСЗУ в рамках Програми медичних гарантій. У 2020 р. всі рівні медичної допомоги в рамках Програми медичних гарантій мають перейти до адміністрування НСЗУ, тому наразі спільно з НСЗУ МОЗ України та лікарська спільнота опрацьовують відповідні нормативно-правові акти й технічні аспекти їх виконання. Слід нагадати, що в 2017 р. МОЗ України та Державний експертний центр опрацьовували й запровадили відшкодування вартості препаратів інсуліну та положення про Реєстр пацієнтів, які потребують інсулінотерапії. Цей реєстр насамперед було запроваджено для фактичного обліку пацієнтів, оскільки до цього дані про орієнтовну потребу в препаратах інсуліну надавали області, а отже, вона не була достеменно відома. Це, своєю чергою, створювало ризики неефективного використання державних коштів. Уже на перших етапах запровадження реєстру спостерігалася тенденція до зменшення обсягів споживання препаратів інсуліну та їх рівномірний розподіл протягом року. Запровадження реєстру було корисним для всіх зацікавлених сторін. Зокрема, лікарі перестали виконувати таку непритаманну для себе функцію, як зберігання й облік препаратів інсуліну: в них залишилися виключно функції встановлення діагнозу та здійснення відповідних призначень. У місцевій владі з'явилася можливість відстежувати кількість уже витрачених коштів (субвенцій) і чітко розуміти потребу в дофінансуванні, оскільки безперерйне забезпечення інсулінозалежних пацієнтів препаратами інсуліну життєво необхідно й ці кошти слід будь-що віднайти.

Реєстр має 3 рівні користувачів і наразі адмініструється Державним експертним центром. У ньому відображається вся медична інформація про пацієнта, в тому числі дані про попередні візити, призначення й ускладнення ЦД. Окрім того, в реєстрі можна ознайомитися з актуальними цінами на різні препарати інсуліну.

Оскільки оновлена програма реімбурсації препаратів інсуліну є невід'ємною частиною Програми медичних гарантій, вона буде реалізована. Хочеться, щоб організації пацієнтів, представники НСЗУ та лікарі-експерти підтримували цей процес переходу й відчували свою відповідальність, тому що песимістичні оцінки викликають зрозуміле занепокоєння насамперед у пацієнтів. Усім зацікавленим сторонам слід зробити все для того, щоб процес передачі реімбурсації препаратів інсуліну до відома НСЗУ відбувся без перешкод і дійсно приніс користь для пацієнтів із ЦД.



Про плани щодо реімбурсації інсулінів уже під управлінням НСЗУ розповіла головний експерт НСЗУ з питань реімбурсації Ірина Вікторівна Ліштаба:

– Передусім слід зазначити, що у 2020 р. під контроль НСЗУ перейде реімбурсація не тільки препаратів інсуліну, а й ЛЗ для лікування нецукрового діабету (НЦД). При цьому вартість препаратів інсуліну відшкодовуватиметься за новими принципами, а ЛЗ для лікування НЦД – за принципами програми «Доступні ліки».

Досі субвенції на реімбурсацію препаратів інсуліну розподілялися по регіонах, де здійснювалося дофінансування з місцевих бюджетів. Нині є близько 1000 місцевих розпорядників, які відшкодовують аптечним закладам (АЗ) вартість препаратів інсуліну за відповідними договорами, і це саме та проблема, котру ми хочемо вирішити.

Після здійснення переходу програми під управління НСЗУ саме вона буде єдиним платником, який відшкодуватиме АЗ вартість препаратів інсуліну за одним динамічним договором. Для АЗ будуть запроваджені єдині прозорі правила входження в програму реімбурсації

препаратів інсуліну, для пацієнтів – електронний рецепт, дійсний на всій території України. Тим АЗ, які бажатимуть узяти участь у програмі, потрібно буде подати заяву на договір про реімбурсацію препаратів інсуліну та/або ЛЗ для лікування НЦД (це буде 2 різні договори), укласти їх і відпускати за ними ці ліки. Слід зауважити, що потреба в ЛЗ для лікування НЦД є невеликою: в Україні такої терапії потребують лише близько 3 тис. осіб. Тому, ймовірно, не в кожному місті будуть такі пацієнти, й аптечні мережі матимуть можливість обрати для участі в програмі аптеки в тих містах, де в цьому є потреба.

Важливою зміною є те, що в оновленій програмі реімбурсації під управлінням НСЗУ не передбачене її дофінансування з місцевих бюджетів: вона буде фінансово забезпечена в повному обсязі в рамках Програми медичних гарантій. Обсяг фінансування програми у 2020 р. дорівнюватиме 1,2 млрд грн. Вимоги до АЗ будуть такі самі, як і в програмі «Доступні ліки»: наявність ліцензії, реєстрація в Електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) і подання заяви на укладення договору з НСЗУ. Отже, всі аптеки, що вже беруть участь у програмі «Доступні ліки», з легкістю зможуть укласти договір про реімбурсацію препаратів інсуліну. Варто наголосити, що програма реімбурсації препаратів інсуліну під управлінням НСЗУ працюватиме виключно з використанням електронних інструментів у рамках ЕСОЗ. Заяви на укладання таких договорів з АЗ прийматимуться постійно протягом року, а відшкодування коштів здійснюватиметься відповідно до поданих звітів, що автоматично формуватимуться на основі даних реєстру рецептів, у термін до 10 днів. Пацієнти, котрі мають електронний рецепт, можуть отримати препарат інсуліну безплатно чи з доплатою в аптеках, які уклали з НСЗУ договір про реімбурсацію. Розмір реімбурсації та доплати визначатиметься на основі інформації з реєстру відшкодування, що затверджуватиметься наказом МОЗ України двічі на рік.



Розглянути технічні рішення для реалізації програми реімбурсації інсулінів запропонував **аналітик ДП «Електронне здоров'я» Микола Вікторович Колотов:**

– Пріоритетною ланкою в розробленні програми реімбурсації інсулінів, безумовно, є пацієнт, а отже, було розроблено «маршрут пацієнта» від моменту виявлення хвороби до отримання ліків в аптеці.

На його основі опрацьовано бізнес-процеси роботи лікарів первинної (ПМД) і стаціонарної медичної допомоги (СМД), фармацевтів, а також медичних електронних систем (МІС). На базі цих бізнес-процесів будуватимуться відповідні електронні інструменти для організації роботи, котрі в програмі реімбурсації забезпечує ЕСОЗ, яка складається з 2 глобальних частин, – центральної бази даних (ЦБД) і МІС.

Функції ЦБД полягають у перевірці якості даних під час створення та погашення рецепта кінцевими користувачами через МІС згідно з бізнес-процесами та маршрутом пацієнта, у зберіганні інформації щодо рецептів у базі даних, а також у контролі відповідності роботи користувачів у МІС стосовно бізнес-процесів. Ця система є абсолютно прозорою на всіх етапах. Функцією МІС є насамперед забезпечення лікарів і фармацевтів аптек можливістю користуватися інтерфейсом користувача (тобто автоматизація роботи кінцевих користувачів із метою внесення до ЦБД якісних даних). Невід'ємною функцією МІС є підтримка користувачів із питань роботи в ній.

Як відомо, основною відмінністю системи реімбурсації інсулінів від програми «Доступні ліки» є те, що інсуліни виписують виключно лікарі-ендокринологи, котрі мають до 1 жовтня поточного року засвоїти навички користування електронною системою. Електронні рецепти на препарати інсуліну фармацевти отримуватимуть уже зі вказаною торговельною назвою препарату, тобто вони не зможуть пропонувати пацієнтам вибір із кількох препаратів. Сімейний лікар відтепер матиме інформацію про те, який препарат інсуліну призначив пацієнту ендокринолог.

До електронних інструментів реімбурсації, що розробляються для керівників і лікарів закладів ПМД і СМД, належать:

- реєстрація закладів ПМД і СМД, підрозділів і співробітників;
- інструмент ведення медичних записів лікарями;
- встановлення діагнозу ЦД та супутніх діагнозів лікарями;
- ведення плану лікування;
- видача електронних направлень;
- виписування електронних рецептів;
- ведення реєстрів ЛЗ за відповідними програмами.

Електронні інструменти реімбурсації для керівників АЗ та фармацевтів передбачають такі можливості: реєстрація закладу, підрозділів і співробітників; укладання договорів про реімбурсацію; погашення електронних рецептів і реєстри ЛЗ. Загалом існуватиме 3 різні типи договорів із реімбурсації: договір за програмою «Доступні ліки», договір за програмою «Нецукровий діабет» і договір за програмою «Інсуліни безплатно й інсуліни з доплатою». АЗ можуть укласти декілька договорів, у кожному з яких можна буде вказати ті конкретні аптеки, що братимуть участь у програмі реімбурсації. Після подання заяви від АЗ вона розглядатиметься НСЗУ протягом 10 календарних днів, і після цього відразу буде направлений підписаний НСЗУ договір. Протягом 5 календарних днів він має бути підписаний АЗ; якщо ж цього не станеться, договір буде анульовано. Активний договір для АЗ з обраними підрозділами виступає «ключем» для погашення рецептів фармацевтами за відповідною програмою у відповідному підрозділі. Фармацевт отримуватиме інформацію з виписаного лікарем рецепта й одразу бачитиме препарат, який необхідно відпустити пацієнту. Упаковки препаратів інсуліну можна буде ділити, тобто відпускати їх по флаконам, картриджам, шприц-ручкам. ЛЗ за програмою «Інсуліни безплатно й інсуліни з доплатою» виписуються та відпускаються за торговельною назвою, а ЛЗ за програмами «Доступні ліки» та «Нецукровий діабет» виписуються за міжнародними непатентованими назвами (МНН) з вказуванням форми їх випуску.



Юридичні аспекти реімбурсації у 2020 р. ЛЗ загалом і препаратів інсуліну зокрема висвітлив **партнер юридичної компанії «Правовий альянс», адвокат Дмитро Васильович Аleshko:**

– У статті 10 Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» чітко вказано, що оплаті коштом Державного бюджету

України підлягають препарати, включені до Національного переліку основних ЛЗ та Програми медичних гарантій. Якщо стаття залишиться в незмінному вигляді, це значно ускладнить процес реалізації оновленої програми реімбурсації інсулінів у 2020 р., оскільки більшість препаратів інсуліну не включені до Національного переліку основних ЛЗ. Вихід із ситуації лише один – призупинити на 2020 р. дію частини десятої статті 10 зазначеного закону. НСЗУ в співпраці з МОЗ України вже донесла цю позицію до членів профільного комітету Верховної Ради України, і ми сподіваємося на підтримку та внесення відповідних змін до законодавства.

Програма «Доступні ліки» сьогодні врегульована Постановою Кабінету Міністрів України від 17 березня 2017 р. № 152 «Про забезпечення доступності лікарських засобів». Цією постановою затверджена процедура фінансування програми, коли НСЗУ на основі відповідних договорів оплачує вартість ЛЗ, які були відпущені аптеками, що приєдналися до програми. Програма реімбурсації інсулінів урегульована Постановами Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 239 «Деякі питання відшкодування вартості препаратів інсуліну» та від 24 березня 2014 р. № 73 «Питання реалізації пілотного проєкту щодо запровадження державного регулювання цін на препарати інсуліну», а також Наказом МОЗ України

від 13 квітня 2016 р. № 359 «Про затвердження Положення про реєстр референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну». Проте в цьому випадку дещо іншим є механізм фінансування програми: МОЗ через субвенцію спрямовує ресурси органам місцевого самоврядування, котрі вже з огляду на рішення в конкретному регіоні сплачують вартість ЛЗ, які були відпущені аптеками, що приєдналися до програми у відповідній області.

Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» встановлює, що порядок реімбурсації ЛЗ за програмою медичних гарантій на відповідний рік затверджується Кабінетом Міністрів України. Це означає, що допоки закон перебуває в нинішній редакції, на кожний новий рік уряд повинен буде затверджувати відповідний порядок реімбурсації ЛЗ. Нову нормативну базу для цієї програми реімбурсації слід сформулювати так, аби щороку вносити лише мінімальні зміни та просто пролонгувати наявні нормативні акти на відповідний рік. Із 1 жовтня 2020 р. втраять чинність Постанови Кабінету Міністрів № 152, № 239 та № 73, і всі 3 позиції – ЛЗ із програми «Доступні ліки», ЛЗ для лікування НЦД і препарати інсуліну – будуть об'єднані в Єдиний порядок реімбурсації ЛЗ за Програмою медичних гарантій.



Реімбурсація ЛЗ за програмою «Доступні ліки» та реімбурсація препаратів інсулінів мають певні відмінності, відображені в таблиці.

Отже, використовуючи проміжний період у 2020 р., слід зробити так, щоби перехід до оновленої системи реімбурсації був «безболісним» передусім для пацієнтів. Зокрема, потрібно внести зміни до Закону України «Про Державний бюджет» на 2020 р., оскільки там закладена субвенція лише на 1-й квартал 2020 р., а її слід продовжити ще на 2 квартали. І вже починаючи з 1 жовтня 2020 р. фінансування програми реімбурсації шляхом укладання відповідних договорів здійснюватиметься через НСЗУ.

На сьогодні для програми «Доступні ліки» є Реєстр ЛЗ, які підлягають реімбурсації, й у 2020 р. він буде трансформований у Реєстр ЛЗ, які підлягають реімбурсації зі включенням ЛЗ для лікування НЦД. Реєстр референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну у 2020 р. буде трансформований у Реєстр препаратів інсуліну, котрі підлягають реімбурсації. У разі зміни відомостей/перереєстрації реєстраційного посвідчення на ЛЗ заявник або уповноважена особа компанії-виробника подає до НСЗУ в електронному вигляді заяву з обґрунтуванням змін і копію реєстраційного посвідчення для внесення відповідних змін до Реєстру ЛЗ, які підлягають реімбурсації. Дані затвердженого Наказом МОЗ України від 23 грудня 2015 р. № 890 Реєстру пацієнтів, які потребують інсуліно-терапії, згодом будуть трансформовані у відповідні дані на платформі eHealth. Відшкодування вартості ЛЗ, у тому числі препаратів інсуліну, відпущених аптеками до дати набрання чинності нового порядку реімбурсації у 2020 р., здійснюватиметься згідно з договорами про реімбурсацію (відшкодування), що укладені аптеками до зазначеної дати. У 2020 р. (на перехідний період) реімбурсації підлягатимуть також препарати інсуліну та ЛЗ для лікування НЦД, що не включені до Національного переліку. Зважаючи на вимоги Закону України № 2168-VIII «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», порядок реімбурсації ЛЗ на 2020 р. буде затверджено постановою Кабінету Міністрів України. Порядком буде передбачено реімбурсацію як ЛЗ за програмою «Доступні ліки», так і ЛЗ для лікування НЦД та препаратів інсуліну. Вартість усіх ЛЗ, які підлягають реімбурсації, відшкодуватиметься НСЗУ.

Після виступів відбулася панельна дискусія, під час якої учасники заходу обмінялися думками та пропозиціями з приводу оновлення системи реімбурсації препаратів інсуліну в Україні та налагодження її ефективного функціонування вже незабаром. Було підкреслено, що наріжним каменем реформування системи мають бути інтереси пацієнтів із ЦД, а саме гарантування неперервності безперешкодного доступу до інсулінотерапії.

Підготувала **Ангела Томічева**



І.П. Мазур

І.П. Мазур, д.м.н., професор, К.О. Надутий, Національна лікарська рада України;
А.В. Апаньєва, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Медичні кадри України: аналіз за 2018 рік

Країни занадто довго розглядали працівників охорони здоров'я як чергову статтю витрат, а не як мету інвестицій, які можуть мати потрібну віддачу щодо підвищення рівня здоров'я населення, економічного зростання та глобальної безпеки в галузі охорони здоров'я.

Маргарет Чен,
генеральний директор Всесвітньої організації охорони здоров'я
у 2006-2017 рр.



К.О. Надутий

В Україні підтримано проголошені резолюцією Генеральної Асамблеї Організації Об'єднаних Націй від 25 вересня 2015 року № 70/1 Глобальні цілі сталого розвитку до 2030 року. Плани щодо реалізації цілей і адаптації завдань та індикаторів з огляду на вітчизняну специфіку викладено в національній доповіді «Цілі сталого розвитку: Україна». Впровадження ініціатив Організації Об'єднаних Націй, міжнародних зобов'язань у рамках євроінтеграційних процесів суттєво змінює систему охорони здоров'я в Україні. Основною метою реформування є забезпечення рівного доступу всіх громадян до якісних медичних послуг, що потребує виваженої кадрової політики й цілеспрямованих дій стосовно реалізації. Подальше реформування системи охорони здоров'я України відображено в Указі Президента № 722/2019 «Про Цілі сталого розвитку України на період до 2030 року».

Досягнення цілі 3 «Забезпечення здорового способу життя та сприяння благополуччю для всіх у будь-якому віці» передбачає необхідність «значно збільшити ... набір, розвиток, навчання й утримання кадрів охорони здоров'я в країнах, які розвиваються».

Отже, для забезпечення ефективності охорони здоров'я й успішної реалізації Цілей сталого розвитку шляхом упровадження реформ необхідні стратегія кадрової політики, застосування інструментів визначення актуальної та перспективної потреби в кадрах, механізмів підготовки медичних працівників і забезпечення медичними кадрами відповідно до потреб системи охорони здоров'я.

Із прийняттям Закону України від 19 жовтня 2017 року № 2168-VIII «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» розпочалося реформування системи охорони здоров'я. У 2017-2019 роках відбувалися системні зміни фінансування й інфраструктури первинної ланки медичної допомоги на основі застосування принципу «гроші йдуть за пацієнтом». Із 1 квітня 2020 року аналогічні принципи будуть поширені на інші види медичної допомоги. Усі асигнування державного бюджету на медичне обслуговування громадян акумулюються в Національній службі здоров'я України (НСЗУ) та сплачуються закладам охорони здоров'я за результат роботи, а саме за медичну послугу.

На рівні первинної ланки працюють лікарі загальної практики – сімейної медицини, а також терапевти та педіатри, котрі забезпечують надання послуг, передбачених Порядком надання первинної медичної допомоги, затвердженим Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України. Це передусім профілактика захворювань і надання діагностичних і лікувальних послуг у межах компетенції, а також скерування пацієнтів для отримання медичної допомоги інших видів.

Упровадження реформи зумовлює зміни у структурі послуг, що несе низку ризиків у контексті кадрової політики. По-перше, тривалий час в Україні спеціалізація лікарських кадрів відбувалася на етапі навчання в інтернатурі після державного розподілу, що враховував актуальну потребу закладів, а не її динамічні зміни в умовах реформування. По-друге, протягом останнього десятиліття спостерігалася внутрішньогалузева міграція медичних кадрів, коли кадрову ситуацію, сформовану державним розподілом, змінювала довільна перепрофілізація кадрів за їхнім бажанням. Частково це відбивало тренди змін у структурі послуг, коли терапевти, педіатри та деякі вузькі спеціалісти перекваліфіковувались у лікарів загальної практики – сімейної медицини. Водночас відбувався й зворотний процес, коли лікарі первинної ланки здобували вузьку спеціалізацію. По-третє, значно зросла

зовнішня трудова міграція, в тому числі медичних працівників. Унесок зовнішньої трудової міграції в кадрову ситуацію значний і негативний, але точно його оцінити наразі складно, наявні лише окремі оціночні дані, котрі ґрунтуються на ненадійних джерелах інформації.

Додатковий ризик пов'язано з тим, що частина лікарів перебувають у пенсійному чи передпенсійному віці. Зокрема, на первинній ланці такий прихований дефіцит кадрів у 2016 році, за даними Укрмедреестру, сягав від 36% загальної кількості лікарів загальної практики – сімейної медицини, до 85% педіатрів і 74% терапевтів, які працювали на первинній ланці.

У структурі медичних кадрів частка лікарів загальної практики – сімейної медицини залишалася низькою попри формальну наявність економічних стимулів, передбачених реформою. Прогнозовані зміни потреб у медичних послугах і їх споживанні, пов'язані з демографічними

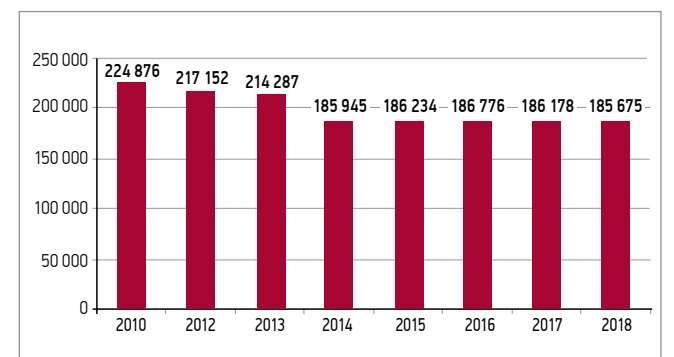


Рис. 1. Кількість кадрів усіх спеціальностей у закладах охорони здоров'я України різних форм власності (2010-2018 роки)

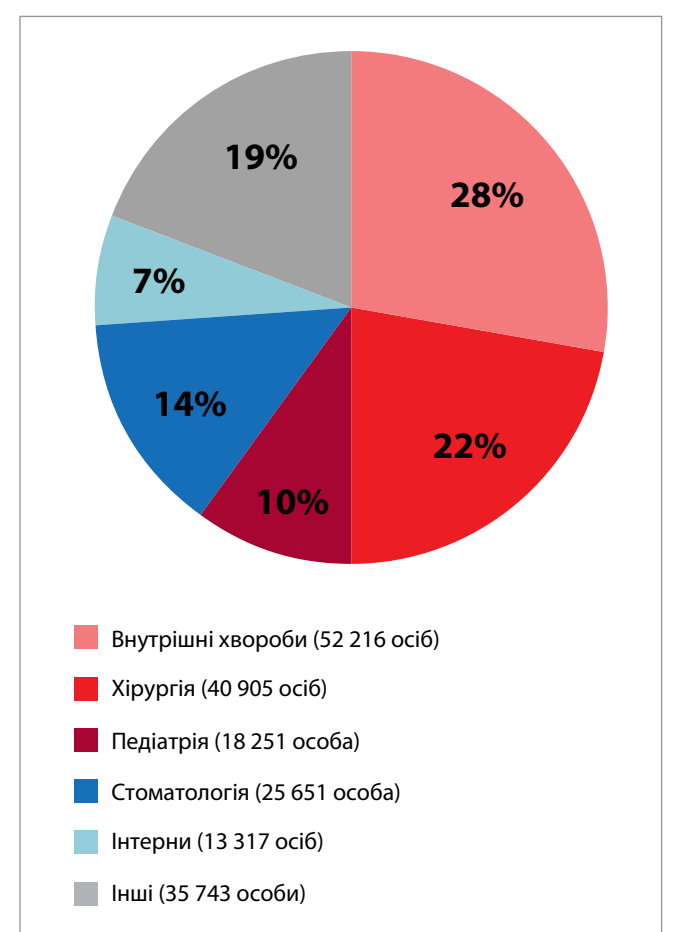


Рис. 2. Внутрішньогалузева структура кадрового забезпечення системи охорони здоров'я

Таблиця 1. Кількість фахівців за лікарськими спеціальностями «Внутрішні хвороби»			
Назва спеціальності	Усього	Спеціалісти, котрі приймають дорослих	Дитячі спеціалісти
Алергологія	312	182	130
Гастроентерологія	1086	885	201
Гематологія	400	272	128
Геріатрія	–	–	–
Дерматовенерологія	3327	3150	177
Загальна практика – сімейна медицина	15 197	15 197 (за даними НСЗУ, 15 116)	–
Ендокринологія	1734	1500	234
Інфекційні хвороби	2458	1927	531
Кардіологія	3351	3351	–
Медицина невідкладних станів	4213	4213	–
Неврологія	6523	5788	735
Нефрологія	494	396	98
Пульмонологія	625	521	104
Ревматологія	426	426	–
Терапія	12467	12467	–
Токсикологія	39	39	–
Фтизіатрія	2211	1902	309
Усього	54 863	52 216	2647

трендами, а також в інфраструктурі галузі, зумовлені реформою, детермінують потребу в збільшенні кількості лікарів, які надають первинну медичну допомогу, та визначенні кількості лікарів, які надають вторинну та третинну допомогу, з одночасною зміною структури профілізації. Це, своєю чергою, об'єктивно зумовлює потребу у фінансуванні перекваліфікації медичних кадрів, передусім лікарських. Без такої цілеспрямованої інвестиції в кадри зменшиться їхня мотивація до продовження професійної діяльності з надання медичної допомоги, що може стати додатковим стимулом трудової міграції до країн Європейського Союзу чи змусить лікарів залишити професію, в тому числі й через пенсійний вік.

Для успішного формування внаслідок реформи нової національної системи охорони здоров'я абсолютно необхідним є здійснення моніторингу кадрових ресурсів із метою всебічної оцінки кадрового потенціалу галузі.

Забезпечення належного рівня надання медичної допомоги населенню на всіх рівнях потребує оцінки кадрового потенціалу не тільки як ресурсу системи охорони здоров'я, а і як капіталу, необхідного для реформування й функціонування галузі, в аспектах кваліфікації, розподілу за спеціальностями та рівнями медичної допомоги, інвестицій у перепідготовку, відповідно до нових потреб, нівелювання ризиків втрат унаслідок трудової міграції, професійної демотивації медичного персоналу. Такий підхід передбачає вжиття заходів фінансового заохочення: підвищення рівня оплати праці, соціального статусу й добробуту.

У статі подається аналіз кадрового медичного потенціалу України за даними ДУ «Центр

медичної статистики МОЗ України». Про необхідність удосконалення обліково-звітної документації кадрового забезпечення сфери охорони здоров'я й налагодження моніторингу та критеріїв оцінки якості роботи говорилося неодноразово. Разом із тим системному реформуванню вторинного та третинного рівнів надання медичної допомоги, на нашу думку, має передувати аналіз кількісного й фахового складу медичних працівників для подальшого стратегічного планування кадрової політики в системі охорони здоров'я, а також для уможливлення прогнозування того, якої кількості лікарів торкнуться зміни умов професійної діяльності в процесі реформування з 1 квітня 2020 року.

За даними статистичної звітності МОЗ України, станом на 31 грудня 2018 року медичну допомогу в Україні надавали 185 675 лікарів усіх спеціальностей у закладах охорони здоров'я різних форм власності. Слід наголосити на поступовому зменшенні кількості лікарів в Україні протягом останніх років: у 2010 році працювало 224 876 лікарів, у 2014-му – 185 945, у 2017-му – 186 178. Істотне зменшення кількості лікарів у 2014 році зумовлено воєнними діями на Сході України та відсутністю статистичних показників з Автономної Республіки Крим, тимчасово окупованих територій Донецької та Луганської областей (рис. 1).

Внутрішньогалузева структура кадрового забезпечення системи охорони здоров'я

У різних країнах спеціалізації медичного персоналу, його обов'язки класифікують по-різному, що ускладнює проведення порівняльного аналізу. Номенклатура спеціальностей у сфері охорони здоров'я в європейських країнах становить 53 одиниці, в Росії – 103, а в Україні має тенденцію до збільшення: 123 спеціальності – у 2011 році, 124 – у 2019-му.

Наказом МОЗ України від 22 лютого 2019 року № 446 затверджено номенклатуру лікарських спеціальностей, яка включає 124 спеціальності лікарів: 1) внутрішні хвороби – 17 спеціальностей; 2) хірургія – 18 спеціальностей; 3) педіатрія – 25 спеціальностей; 4) стоматологія – 6 спеціальностей; 5) інші – 58 спеціальностей (рис. 2).

Медичні кадри за спеціальностями «Внутрішні хвороби»

Згідно з номенклатурою, до розділу «Внутрішні хвороби» належать 17 лікарських спеціальностей, за якими працюють 54 863 медичні фахівці (табл. 1): 15 197 лікарів загальної практики – сімейної медицини, 12 467 терапевтів, з яких, за даними НСЗУ, 3277 надають первинну медичну допомогу, 4213 лікарів медицини

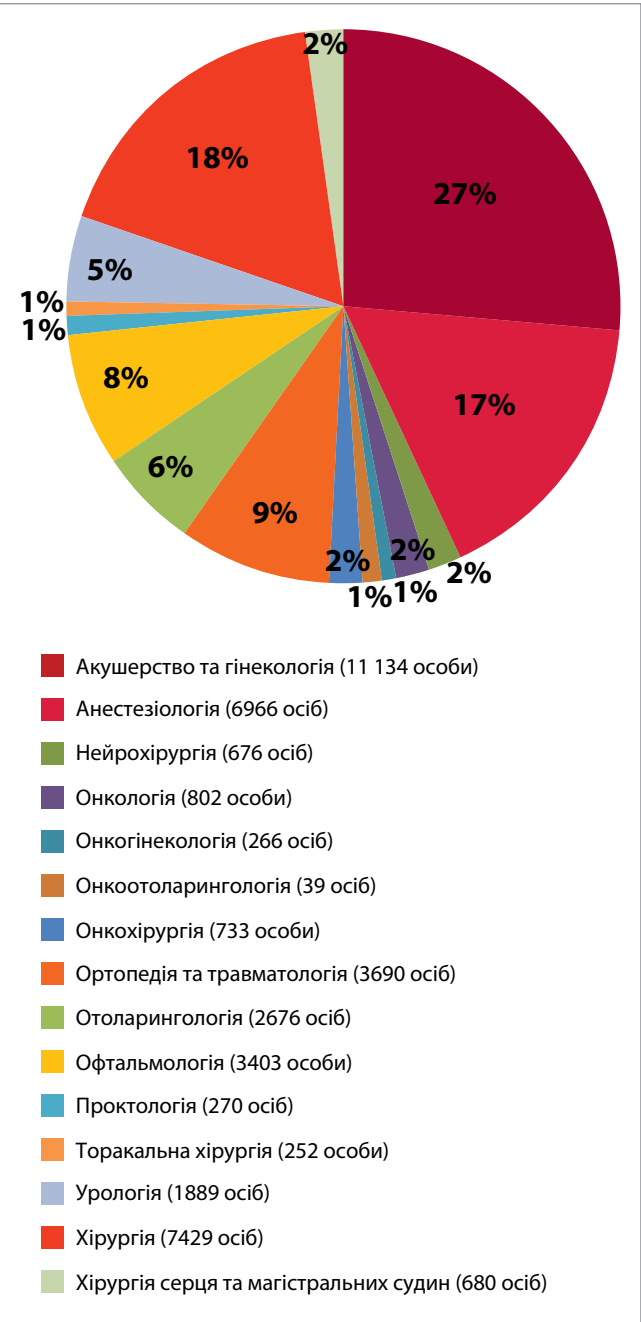


Рис. 4. Розподіл фахівців за лікарськими спеціальностями «Хірургія», котрі надають медичну допомогу дорослому населенню

невідкладних станів і 22 986 високоспеціалізованих фахівців (у тому числі дитячих спеціалістів) (рис. 3).

Медичні кадри за спеціальностями «Хірургія»

До розділу «Хірургія» належать 18 лікарських спеціальностей, за якими працюють 45 193 фахівці, в тому числі дитячі (табл. 2). На рисунку 4 відображено розподіл фахівців за лікарськими спеціальностями «Хірургія», котрі надають медичну допомогу дорослому населенню України.

Далі буде.

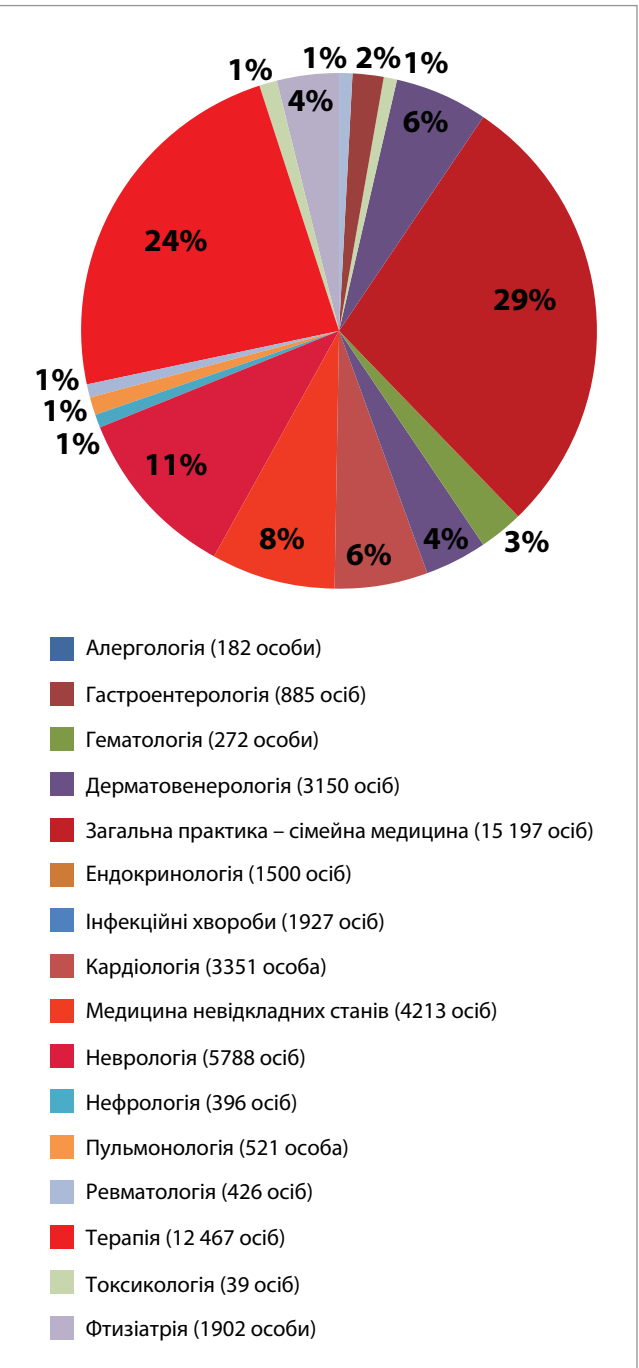


Рис. 3. Розподіл фахівців за лікарськими спеціальностями «Внутрішні хвороби», котрі надають медичну допомогу дорослому населенню

Таблиця 2. Кількість фахівців за лікарськими спеціальностями «Хірургія»			
Назва спеціальності	Усього	Спеціалісти, котрі приймають дорослих	Дитячі спеціалісти
Акушерство та гінекологія	11 398	11 134	264
Анестезіологія	8 236	6 966	1 270
Комбустіологія	–	–	–
Нейрохірургія	731	676	55
Онкогінекологія	266	266	–
Онкологія	835	802	33
Онкоотоларингологія	39	39	–
Онкохірургія	733	733	–
Ортопедія та травматологія	4 140	3 690	450
Отоларингологія	3 389	2 676	713
Офтальмологія	3 993	3 403	590
Проктологія	270	270	–
Судинна хірургія	–	–	–
Торакальна хірургія	252	252	–
Трансплантологія	–	–	–
Урологія	1 981	1 889	92
Хірургія	8 249	7 429	820
Хірургія серця та магістральних судин	680	680	–
Усього	45 193	40 905	4 287

Нежить? Синусит?

Синупрет® екстракт



-  усуває нежить¹
-  полегшує носове дихання²
-  запобігає ускладненням³

Лікування гострого риносинуситу⁴

Синупрет® екстракт. Показання для застосування: Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). Спосіб застосування та дози: Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1-2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.

3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23;

Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.

4. Рекомендації МОЗУ з лікування ГРС від 11.02.2016 №85.

* Ø 720 мг застосованої рослинної сировини у Синупрет® екстракт відповідає 160 мг сухого екстракту у порівнянні з 156 мг рослинної сировини у Синупрет® форте

Синупрет® екстракт. Р.П. № UA/15267/01/01 від 15.08.16.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь
генціани



квітки
бузини



квітки
первоцвіту
з чашечкою



трава
вербени



трава
щавлю

В.И. Попович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального медицинского университета; **Г.В. Бекетова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности сочетанного применения ирригации солевым раствором и фитопрепарата Синупрет® сироп в лечении острого вирусного риносинусита у детей в возрасте от 6 до 11 лет

Острый риносинусит (ОРС) – это самое частое инфекционное заболевание; помимо дискомфорта и снижения качества жизни пациента, оно имеет большое социальное и экономическое значение [1]. Понятие «риносинусит» введено в последние годы, поскольку было доказано, что воспалительный процесс развивается одновременно в полости носа и околоносовых пазухах.

Каждый случай вирусной инфекции верхних дыхательных путей с симптомами ринита следует расценивать как ОРС. Согласно Европейскому меморандуму о риносинусите и полипах полости носа (EPOS 2012), ОРС, помимо воспаления носовых ходов и околоносовых пазух, характеризуется ≥ 2 специфическими симптомами: заложенностью носа или выделениями из носа. Наряду с этим могут наблюдаться боль и чувство давления в лице, а также anosmia/гипосмия [2]. Другие симптомы включают лихорадку, общую слабость и головную боль.

ОРС, как правило, длится от 7 до 14 дней и купируется самостоятельно. Заболевание имеет вирусную (острый вирусный риносинусит) и поствирусную фазы. В EPOS 2007 был выбран термин «вирусный ОРС», чтобы указать, что в большинстве случаев ОРС не является бактериальным. Примерно лишь в 5% случаев ОРС может быть диагностирован как острый бактериальный риносинусит (ОБРС). Типичные симптомы ОБРС включают выделения из носа, одностороннюю лицевую боль или болезненность при пальпации в проекции пазух (у детей старше 9-12 лет), зубную боль, обострение после первоначального улучшения, гипертермию и нейтрофилию.

ОРС занимает 5-е место среди диагнозов по частоте назначения антибиотиков, хотя нет доказательств того, что антибактериальная терапия сокращает длительность заболевания. Частое и необоснованное использование антибиотиков приводит к повышенной резистентности возбудителей, что требует альтернативных методов лечения, основанных на научных доказательствах. Основная причина ОРС в первые 10 дней заболевания – это, как правило, различные вирусы (риновирус, вирус парагриппа типа 1 и 2, коронавирус, вирус гриппа). Все они повышают концентрацию провоспалительных цитокинов и число нейтрофилов [3]. Кроме того, их активность приводит к расстройствам мукоцилиарного клиренса в результате повреждения реснитчатого эпителия, а также усиливает выделение вязкого секрета. Эти изменения приводят к постепенному ухудшению состояния остиомеатального комплекса, расстройствам вентиляции и нарушениям дренажа из околоносовых пазух. Аналогичная реакция наблюдается при бактериальной инфекции. Как следствие, ОРС можно с большой вероятностью ошибочно диагностировать как бактериальную инфекцию, в результате чего будет необоснованно проводиться антибактериальная терапия, которая не способствует выздоровлению на этой стадии заболевания.

Общепринятая стратегия при лечении острого вирусного риносинусита включает уменьшение тяжести симптомов, максимальное сокращение продолжительности заболевания, профилактику перехода в поствирусный и бактериальный риносинусит, а также предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания с переходом в хроническую форму. Использование антибиотиков, назальных деконгестантов, антигистаминных препаратов, гомеопатических средств и муколитиков при остром вирусном риносинусите не обосновано, так как их польза до сих пор не доказана.

Согласно EPOS 2012, симптоматическая фармакотерапия острого вирусного риносинусита включает лечебные ирригации изотоническим раствором морской соли и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или жаропонижающие (НПВП, аспирин или парацетамол). Альтернативная стратегия предполагает использование препаратов растительного происхождения, которые способны подавлять ряд патологических процессов [4-6].

Примером может служить комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет®, в состав которого входит горечавка, первоцвет, бузина, вербена и щавель. Доказано,

что этот фитопрепарат усиливает активность мерцательного эпителия in vitro [7], а также проявляет противовоспалительные свойства в экспериментах на животных [8]. Он обладает широким спектром фармакологической активности, включая муколитический, секретомоторный, противовирусный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты. Jund и соавт. [9] провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 386 взрослых пациентов с острым вирусным риносинуситом. Группа активного лечения получала фитопрепарат в суточной дозе 3x160 мг в течение 15 дней. В группе активного лечения наблюдалось существенное улучшение по сравнению с группой плацебо согласно результатам синопозального теста, включая общий индекс, назальные симптомы, риногенные симптомы и общее качество жизни.

Исследования эффективности препарата Синупрет® сироп при лечении вирусного ОРС у детей школьного возраста (от 6 до 11 лет) ранее не проводились. В этой статье мы описываем результаты рандомизированного контролируемого исследования эффектов применения препарата Синупрет® в форме сиропа у детей в возрасте от 6 до 11 лет. Наше исследование аналогично исследованию Jund и соавт., проведенному с участием взрослых пациентов.

Методы План исследования

Это было проспективное многоцентровое интервенционное рандомизированное исследование эффективности лечения вирусного ОРС у детей в возрасте от 6 до 11 лет. В этом исследовании проводилась оценка эффективности комплексной фитотерапии препаратом Синупрет® сироп в сочетании с лечебной ирригацией по сравнению с эффектами стандартной лечебной ирригации (табл.).

Синупрет® – это лекарственный препарат растительного происхождения, который широко применяется для лечения различных заболеваний дыхательных путей, включая риносинусит. Препарат представляет собой смесь из компонентов 5 растений: корня горечавки (Radix Gentianae), цветков первоцвета с чашечкой (Flores Primulae cum Calibus), цветков бузины (Flores Sambuci), травы вербены лекарственной (Herba Verbenae) и щавеля (Herba Rumicis) (1:3:3:3:3).

Обе группы получали препараты для симптоматической терапии (парацетамол или средства против заложенности носа, если необходимо). В обеих группах проводились лечебные ирригации изотоническим раствором морской соли 4 р/день. Группа фитопрепарата дополнительно получала Синупрет® сироп 3 р/день в дозе 3,5 мл соответственно возрасту.

Исследуемая популяция

Исследуемая популяция была представлена 184 детьми (98 мальчиков и 86 девочек). С помощью непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов 96 детей были распределены в группу препарата Синупрет®, 88 детей – в контрольную группу.

Критерии включения

Основными критериями включения были острый вирусный риносинусит с острыми симптомами продолжительностью до 48 ч и общей оценкой тяжести синусита от 8 до 15 баллов по шкале оценки тяжести основных симптомов синусита (Major Sinusitis Severity, MSS). С целью определения балльной оценки по шкале



В.И. Попович



Г.В. Бекетова

MSS врачи оценивали 5 основных симптомов (от 0 до 4 баллов для каждого из симптомов; максимальная суммарная балльная оценка по шкале MSS – 20 баллов): выделения из носа, заложенность носа, стекание слизи по задней стенке глотки, головная боль, лицевая боль (0 – отсутствует, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая, 4 – очень тяжелая).

Критерии исключения

- Применение лекарственного препарата растительного происхождения в пределах 30 дней до первого проявления риносинусита
- Диагноз аллергического риносинусита
- Подтвержденная непереносимость препаратов первоцвета
- Тяжелое острое заболевание, требующее госпитализации или лечения антибиотиками
- Использование препаратов кортикостероидов для местного применения
- Иммунодефицит
- Хроническая патология и нарушения анатомии остиомеатального комплекса, которые могут повлиять на исход заболевания

Методология

В течение исследования были выполнены 4 визита: визит 1 (день 0), визит 2 (день 5), визит 3 (день 7) и визит 4 (день 10). Оценку симптомов выполняли врачи и пациенты.

Врачи в рамках каждого визита оценивали 5 основных симптомов (от 0 до 4 баллов для каждого симптома): выделения из носа, заложенность носа, стекание слизи по задней стенке глотки, головная боль, лицевая боль. Кроме того, пациенты и их родители ежедневно оценивали основные жалобы (ринорея, головная боль и лицевая боль) по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Критерии эффективности

Основным критерием было уменьшение выраженности симптомов. Дополнительными критериями служили частота перехода к назначению антибиотиков, обострение после 5-го дня или стойкое сохранение симптомов после 10-го дня, а также продолжение заболевания.

Статистический анализ

Был проведен описательный анализ данных. Различия между группами оценивали с помощью парного t-критерия с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ) и значением $p < 0,05$, свидетельствующим о статистической значимости различий.

Результаты Исследуемая популяция

Весь период исследования (10 дней) прошли 169 из 184 пациентов. Четыре пациента из группы препарата Синупрет® и 12 пациентов из контрольной группы были исключены из исследования в связи с нарушением протокола, и данные этих пациентов были исключены из анализа. Таким образом, в анализ были включены данные 92 пациентов из группы препарата Синупрет® и 76 пациентов из контрольной группы.

Результаты контрольного наблюдения

К визиту 4 (день 10) у 1 пациента (1,08%) из группы препарата Синупрет® и 4 пациентов (5,26%) из контрольной группы симптомы заболевания сохранялись или обострились после 5-го дня при отсутствии признаков воспаления, вызванного бактериальной инфекцией. У этих пациентов был диагностирован поствирусный риносинусит. Однако выявленные различия не были статистически значимыми. Аналогичная тенденция без статистически существенных различий наблюдалась для сроков выздоровления (в группе препарата Синупрет® длительность заболевания составляла 7,85 сут, в контрольной группе – 8,88 сут).

Антибактериальная терапия

В целом в группе препарата Синупрет® антибиотики пришлось принимать 2 пациентам (2,17%), в контрольной группе – 4 пациентам (5,26%). Эта разница не была статистически существенной ($p > 0,05$). Во всех случаях (6 пациентов) антибактериальная терапия была назначена во время визита 3 в связи с повышенной температурой тела ($\geq 39^\circ\text{C}$) и обострением симптомов синусита.

Продолжение на стр. 26.

Таблица. Лечение в рамках исследования			
Группы	Лекарственный препарат	Доза	Длительность
Синупрет®	• Лечебная ирригация (изотонический раствор морской соли)	4 р/день	10 дней
	• Фитопрепарат, сироп (Синупрет®)	3,5 мл 3 р/день	
	• Препараты для симптоматической терапии (парацетамол, противоотечные средства) по показаниям	Доза в зависимости от возраста	
Контроль	• Лечебная ирригация (изотонический раствор морской соли)	4 р/день	10 дней
	• Препараты для симптоматической терапии (парацетамол, противоотечные средства) по показаниям	Доза в зависимости от возраста	

В.И. Попович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального медицинского университета;
Г.В. Бекетова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности сочетанного применения ирригации солевым раствором и фитопрепарата Синупрет® сироп в лечении острого вирусного риносинусита у детей в возрасте от 6 до 11 лет

Продолжение. Начало на стр. 25.

Оценка симптомов врачами

На рисунке 1 показаны результаты врачебной оценки (при риноскопии) выраженности заложенности носа в динамике в рамках визитов 1-4.

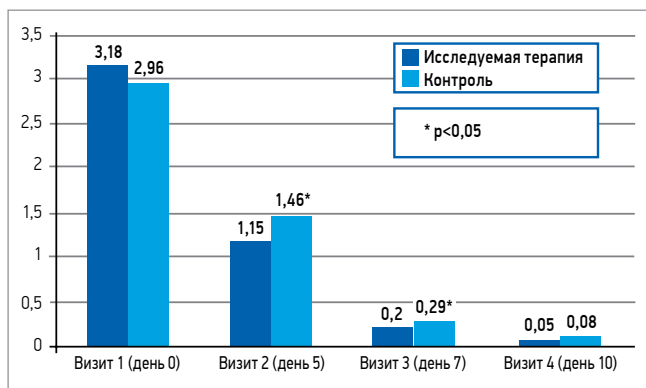


Рис. 1. Оценка врачами динамики заложенности носа в рамках визитов 1-4. Средняя балльная оценка (шкала MSS: 0-4 балла)
 Примечание: * $p < 0,05$; существенная разница между группами.

На момент визита 1 выраженность симптомов в группах была примерно одинаковой.

На момент визита 2 и визита 3 в группе препарата Синупрет® заложенность носа была значительно менее выражена по сравнению с контрольной группой ($p=0,044$ и $p=0,048$ соответственно). В период между визитом 3 и визитом 4 наблюдалось дальнейшее уменьшение выраженности заложенности носа в обеих группах, и к визиту 4 этот симптом у пациентов отсутствовал.

На рисунке 2 представлены результаты оценки врачами выделения из носа в рамках визитов 1-4.

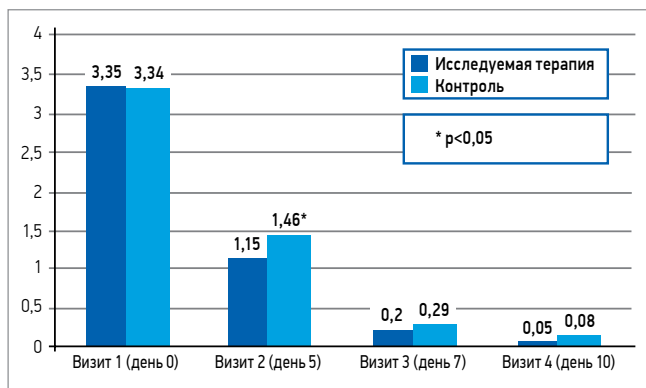


Рис. 2. Оценка врачами выделений из носа в рамках визитов 1-4. Средняя балльная оценка (шкала MSS: 0-4 балла)
 Примечание: * $p < 0,05$; существенная разница между группами.

Разница показателей, зарегистрированных для визита 2, является статистически значимой ($p=0,037$). На момент визита 3 и визита 4 отмечалось дальнейшее уменьшение выраженности этого симптома, хотя различия между группами больше не были статистически существенными. На рисунке 3 можно видеть, что на момент визита 2 врачи оценивали стекание слизи по задней стенке глотки (при фарингоскопии) в группе препарата Синупрет® как менее выраженное по сравнению с контрольной группой (1,02 против 1,51 балла; $p=0,034$). На момент визита 3 и визита 4 в обеих группах наблюдалось дальнейшее уменьшение выраженности симптомов при отсутствии статистически существенных различий.

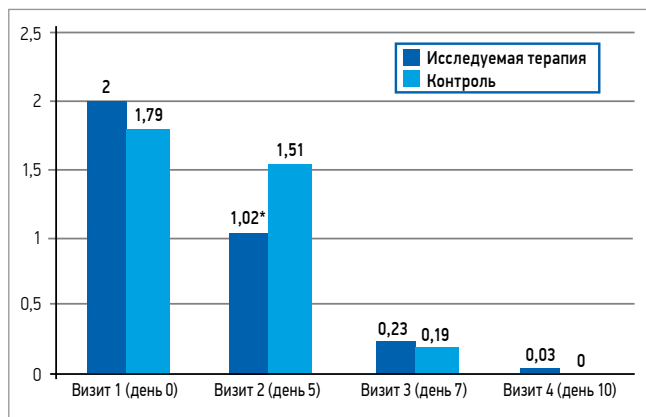


Рис. 3. Оценка врачами стекания слизи по задней стенке глотки в динамике. Средняя балльная оценка (шкала MSS: 0-4 балла)
 Примечание: * $p < 0,05$; существенная разница между группами.

Оценка врачами выраженности головной боли при визите 2 также показала, что этот симптом был несколько менее тяжелым в группе препарата Синупрет® по сравнению с контрольной группой (0,3 против 0,4), однако разница была незначительной. Оценка лицевой боли не выявила статистически существенных

различий между группами. На рисунке 4 показаны результаты обобщенной оценки (в баллах) врачами тяжести синусита по всем 5 симптомам. На момент визита 2 (день 5) отмечалась существенная разница между группами ($p=0,037$) с преимуществом в группе исследуемой терапии.

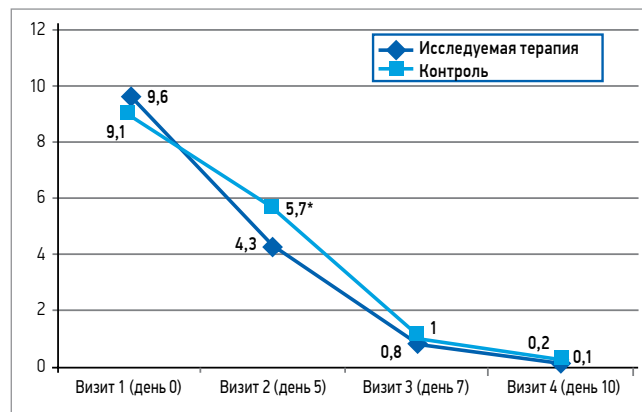


Рис. 4. Оценка врачами тяжести синусита по всем 5 симптомам. Средняя суммарная балльная оценка (шкала MSS: 0-20 баллов)
 Примечание: * $p < 0,05$; существенная разница между группами.

Уменьшение выраженности симптомов сохранялось с течением времени. Вместе с тем межгрупповые различия перестают быть статистически существенными на момент визита 3 и визита 4.

Оценка симптомов пациентами

На рисунке 5 представлены результаты самостоятельной оценки пациентами (с помощью родителей) их состояния (средняя оценка) за первые 10 дней лечения по 3 симптомам: ринорея, лицевая и головная боль (от 0 до 10 баллов для каждого симптома).

В начале исследования (дни 1-4) результаты оценки, выполненной пациентами, были сходными в обеих группах. Существенно меньшая выраженность основных жалоб наблюдалась в группе препарата Синупрет® в дни с 5-го по 8-й ($p < 0,05$ во всех случаях). В целом результаты самостоятельной оценки пациентами симптомов в динамике соответствуют результатам оценки, выполненной врачами, на момент визита 2 (статистически существенная разница между группами).

Обсуждение

Острый вирусный риносинусит – это широко распространенное заболевание, составляющее существенную с экономической точки зрения проблему, которое сопровождается воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [1, 2]. В настоящее время не существует золотого стандарта терапии ОРС. Антибиотики для лечения неосложненного ОРС не показаны. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования подтвердили эффективность применения ирригаций солевым раствором для уменьшения выраженности симптомов заболевания [10]. В 2016 г. в национальные клинические рекомендации Украины по лечению ОРС был включен комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет®. Накоплен обширный опыт исследований in vitro и in vivo, свидетельствующий, что фитопрепарат Синупрет® обладает комплексным действием: противовоспалительным эффектом [8]; стимулирующим влиянием на транsepителиальный транспорт хлоридов и увеличение частоты биения ресничек мерцательного эпителия [7, 11]; противовирусной активностью [12].

До сих пор было мало известно о положительных эффектах фитопрепаратов при лечении ОРС у детей. В нашем предыдущем исследовании была изучена эффективность препарата Синупрет® у детей с острым поствирусным риносинуситом и продемонстрирован положительный эффект [13]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности применения фитопрепарата Синупрет® сироп (по 3,5 мл 3 р/день) для лечения острого вирусного риносинусита у детей в возрасте от 6 до 11 лет. Применение этого лекарственного препарата растительного происхождения в сочетании с ирригациями солевым раствором и симптоматической терапией обеспечивает раннее купирование симптомов и большую частоту полного излечения без применения антибактериальных препаратов. В нашем исследовании ирригации использовались в обеих группах как компонент базисной терапии с локальной активностью. Влияние ирригаций можно считать одинаковым в обеих группах, поскольку групповые характеристики сопоставимы.

Следовательно, выявленные межгрупповые различия в тяжести симптомов в динамике можно связать с действием исследуемого фитопрепарата. Дополнительная терапия фитопрепаратом с комплексным системным действием может использоваться для облегчения симптомов острого вирусного риносинусита, а также может предупреждать трансформацию в бактериальную инфекцию или поствирусный риносинусит. По сравнению со стандартной терапией в группе препарата Синупрет® наблюдалось значительное улучшение по данным врачебной оценки для 3 из 5 основных симптомов, а также уменьшение заложенности носа по данным оценки пациентами. В целом результаты оценки симптомов в динамике, выполненной врачами и пациентами, были схожими. Также были отмечены уменьшение числа пациентов, получавших антибиотики, тенденция к сокращению длительности заболевания и частоты трансформации заболевания в поствирусный риносинусит. Однако разница, выявленная для этих 2 показателей, не была признана статистически значимой. В исследовании с участием пациентов с поствирусным риносинуситом были получены сходные результаты [12]. В настоящем исследовании нежелательных реакций на препарат Синупрет® сироп не было ни у одного из пациентов. Этот факт может быть связан со сравнительно малым числом участников, однако он свидетельствует о хорошей переносимости препарата в форме сиропа при использовании у детей.

Ограничения

Это было открытое рандомизированное интервенционное исследование. Ограничением является отсутствие вирусологических и рентгенологических данных. Кроме того, малый объем выборки ограничивает точность результатов оценки длительности заболевания и частоты назначения антибиотиков в исследуемых группах.

Выводы

Синупрет® является эффективным средством для лечения острого вирусного риносинусита у детей, он также ускоряет регрессию основных симптомов заболевания.

Синупрет®, кроме того, способствует уменьшению частоты применения антибиотиков при этом состоянии и снижает вероятность прогрессирования болезни с переходом в фазу поствирусного риносинусита. Этот эффект представляется важным, учитывая потребность в сокращении необоснованного назначения антибиотиков и ограничении развития бактериальной резистентности.

Список литературы находится в редакции.

Clinical Phytoscience, 2018; 4: 21.

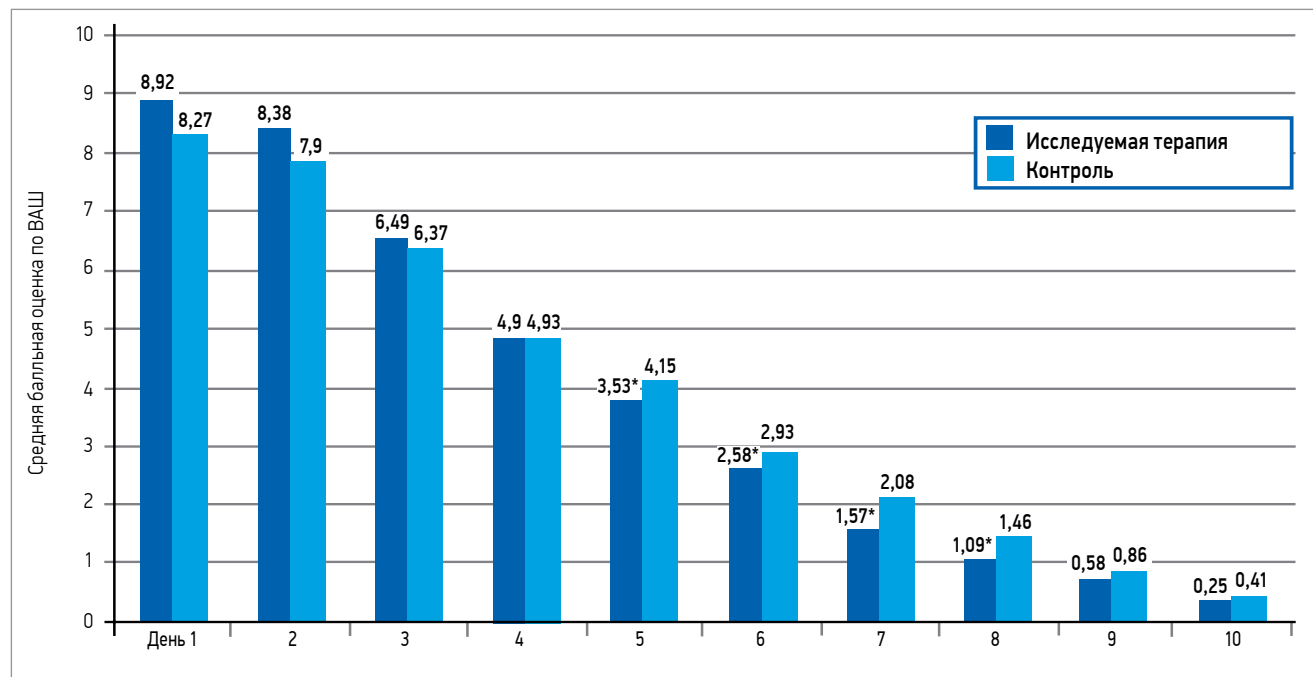


Рис. 5. Оценка пациентами собственного состояния в течение первых 10 дней лечения по 3 симптомам (ринорея, лицевая и головная боль)
 Примечание: * $p < 0,05$; существенная разница между группами.

Трудности дифференциации туберкулеза и саркоидоза: клинический случай и обзор литературы

Туберкулез является распространенным инфекционным заболеванием в развивающихся странах. В то же время его трудно дифференцировать с саркоидозом. В данном обзоре представлен клинический случай пациента среднего возраста, которому был ошибочно поставлен первичный диагноз туберкулеза: отмечались повышенные показатели седиментации сыворотки и положительные антитела к туберкулезу в сочетании с множественным узловым поражением легких по данным компьютерной томографии (КТ) грудной полости. Впоследствии был диагностирован саркоидоз по данным чрескожной легочной пункционной биопсии под контролем КТ.

Методы. Были проведены соответствующие лабораторные исследования. Для диагностики выполнены КТ грудной клетки, бронхоскопия, чрескожная пункция легких под контролем КТ.

Результаты. Показатели седиментации сыворотки были повышены, антитела к туберкулезу – положительными. КТ грудной полости показала множественное узловое поражение легких и лимфаденопатию. Бронхоскопия не выявила никаких отклонений. Патологическое исследование чрескожной пункционной биопсии легкого под контролем КТ показало множественное неказеозное гранулематозное поражение, а результаты кислотоустойчивого окрашивания были негативными.

Выводы. При наличии множественного узлового поражения легких и лимфаденопатии у пациента без явных симптомов туберкулезной интоксикации стоит проводить дифференциальную диагностику между туберкулезом, саркоидозом и раком легких. Данные патологического исследования имеют решающее значение для постановки диагноза.

Zhu X.Y. et al. Increased serum sedimentation and positive tuberculosis antibody combined multiple pulmonary nodules in chest CT in a middle-aged patient firstly misdiagnosed as tuberculosis proved as sarcoidosis by CT guided percutaneous lung puncture biopsy: a case report and literature review. Clin. Lab. 2019.

Астма и риск инвазивной пневмококковой инфекции

Инвазивная пневмококковая инфекция (ИПИ) и пневмония являются одними из основных причин заболеваемости и смертности в мире, а астма – наиболее распространенным хроническим заболеванием детского возраста. Целью данного исследования было оценить риск возникновения ИПИ или пневмонии у детей с астмой после введения пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ).

Методы. Использовалась информация из четырех электронных баз данных. Были отобраны все когортные исследования или исследования случай-контроль для ИПИ и пневмонии в популяциях, в которых уже была проведена вакцинация ПКВ (в основном 7-валентной), но не 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной, в которых авторы сообщали данные для детей с астмой и в которые были включены здоровые дети контрольной группы, без языковых ограничений. Все исследования были независимо рассмотрены двумя рецензентами. Основными результатами были возникновение ИПИ и пневмонии. Вторичные результаты включали смертность, госпитализацию, длительность пребывания в стационаре, госпитализацию в отделение интенсивной терапии, респираторную поддержку, затраты и дополнительное медикаментозное лечение.

Результаты. Пять испытаний соответствовали критериям включения; из них три ретроспективных когортных исследования (26 млн человеко-лет) и одно исследование случай-контроль (N=3294) были квалифицированы для мета-анализа. У детей, страдающих астмой, вероятность развития ИПИ была на 90% выше, чем у здоровых детей (коэффициент рисков, КР 1,90; 95% доверительный интервал, ДИ 1,63-2,11; $I^2=1,7\%$). Пневмония также была более частой среди детей с астмой, чем среди детей контрольной группы, и в одном исследовании сообщалось, что связанные с пневмонией расходы увеличивались в зависимости от тяжести астмы. Ни в одном из рассмотренных исследований не было предоставлено информации о проводимой терапии астмы.

Выводы. Несмотря на вакцинацию ПКВ, дети с астмой по-прежнему имеют более высокий риск возникновения ИПИ, чем здоровые дети. Необходимы дальнейшие исследования для оценки потребности в дополнительной вакцинации 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной у детей с астмой, независимо от того, получают ли они лечение пероральными стероидами.

Castro-Rodriguez J.A. et al. Asthma and the risk of invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. Pediatrics. 2019.

Прогностические различия у пациентов с идиопатическими интерстициальными пневмониями с различной этиологией обострений

Обострение хронической фиброзирующей идиопатической интерстициальной пневмонии (О-ИИП) связано с высокой смертностью. В 2016 г. международная рабочая группа предложила пересмотренные диагностические критерии для О-ИИП, предложив классифицировать их как идиопатические или инициированные. Известно, что многие факторы вызывают О-ИИП, включая хирургическое вмешательство, инфекцию и медикаменты. Однако неизвестно, какие из триггеров О-ИИП имеют худший прогноз. Целью данного исследования было оценить прогноз у пациентов с различными клиническими типами О-ИИП, особенно инфекционными, неинфекционными и идиопатическими.

Методы. Ретроспективно собраны данные 128 пациентов с хронической фиброзирующей ИИП (ХФ-ИИП), госпитализированные с дыхательной недостаточностью в период с апреля 2009 г. по март 2019 г. Из них оценивались 79 пациентов,

у которых развились О-ИИП, и 21, у которых развилась пневмония в качестве суперинфекции ХФ-ИИП. Выделены три типа О-ИИП: идиопатические, инфекционные и неинфекционные. Были проанализированы различия в данных пациентов, результатах обследований: уровни сывороточных маркеров, показатели легочных функций и рентгенологическая картина, предшествующее лечение исходных ХФ-ИИП и прогноз. Затем оценивался фактор риска ранней смертности (смерть в течение 30 дней с момента возникновения О-ИИП), связанной с О-ИИП.

Результаты. Среди пациентов, у которых развились О-ИИП, у 34 была установлена идиопатическая этиология, у 25 – инфекционная и у 20 – неинфекционная. Время выживаемости при пневмонии – суперинфекции ИИП – было значительно больше, чем при любых других типах ИИП. Время выживаемости при бактериальной пневмонии – суперинфекции ХФ-ИИП – было значительно больше, чем при О-ИИП (идиопатических и всех инициированных). В дальнейшем время выживаемости при О-ИИП инфекционной этиологии было значительно больше, чем при идиопатических или неинфекционных. Смертность была значительно ниже при О-ИИП инфекционной этиологии, чем при других типах. Кроме того, частота О-ИИП инфекционной этиологии в зимний период была значительно выше, чем в другие сезоны. Также клинический тип О-ИИП и рентгенологическая картина на момент начала заболевания были значительными факторами риска ранней смертности, вызванной О-ИИП.

Выводы. Результаты исследования показывают, что у пациентов с О-ИИП инфекционной этиологии стоит ожидать лучшего прогноза, чем у пациентов с другими клиническими типами О-ИИП.

Kato M. et al. Prognostic differences among patients with idiopathic interstitial pneumonias with acute exacerbation of varying pathogenesis: a retrospective study. Respir. Res. 2019.

Ассоциация длительного воздействия атмосферного озона с респираторной заболеваемостью у заядлых курильщиков

Целью исследования было изучить связь длительного воздействия озона с риском развития хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), данными КТ при респираторных заболеваниях, индивидуальными исходами пациентов, тяжестью заболевания и возникновением или риском возникновения обострений у курильщиков с ХОЗЛ.

Методы. В многоцентровом перекрестном испытании, проведенном с 1 ноября 2010 г. по 31 июля 2018 г., были получены данные исследования загрязнения воздуха, вспомогательного исследования SPIROMICS (данные субпопуляций и промежуточные результаты в исследовании ХОЗЛ). Анализируемые данные были получены от участников, зарегистрированных в 7 из 12 клинических баз SPIROMICS. Для включенных участников имелись данные о воздействии озона (n=1874), курении на момент исследования или в анамнезе (≥ 20 пачко-лет), наличии или отсутствии ХОЗЛ, возраст включения составлял от 40 до 80 лет на момент начала исследования. Здоровые люди со стажем курения ≥ 1 пачко-лет были исключены из анализа.

Среднегодовая концентрация озона в окружающей среде за 10 лет в зонах проживания участников была рассчитана с помощью пространственно-временного моделирования для каждой конкретной группы.

Основные результаты включали подтвержденную при помощи спирометрии ХОЗЛ, диагностированный хронический бронхит, данные КТ (эмфизема, экспираторное закрытие дыхательных путей и утолщение их стенки), теста с 6-минутной ходьбой, модифицированной шкалы одышки Совета по медицинским исследованиям (mMRC), оценочного теста ХОЗЛ (CAT), анкеты госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции (SGRQ), прогнозируемый объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁) после применения бронходилататоров и самоотчет об обострениях за 12 мес до начала участия в исследовании с поправкой на демографические особенности, курение и воздействие профессиональных вредностей.

Результаты. Всего были проанализированы данные 1874 участников: средний возраст – 64,5 $\pm$ 8,8 года; 1479 (78,9%) представителей европеоидной расы; 1013 (54,1%) мужчин. В скорректированном анализе увеличение концентрации озона на 5 ppb (частей на миллиард) было связано с большим процентом эмфиземы ($\beta=0,94$; 95% ДИ 0,25-1,64; $P=0,007$) и экспираторного закрытия дыхательных путей ($\beta=1,60$; 95% ДИ 0,16-3,04; $P=0,03$); худшими показателями по mMRC ($\beta=0,10$; 95% ДИ 0,03-0,17; $P=0,008$), CAT ($\beta=0,65$; 95% ДИ 0,05-1,26; $P=0,04$) и SGRQ ($\beta=1,47$; 95% ДИ 0,01-2,93; $P=0,048$); более низким прогнозируемым ОФВ₁ ($\beta=-2,50$; 95% ДИ от -4,42 до -0,59; $P=0,01$); более высокими шансами любого обострения (КР 1,37; 95% ДИ 1,12-1,66; $P=0,002$) и тяжелого обострения (КР 1,37; 95% ДИ 1,07-1,76; $P=0,01$). Не было обнаружено связи между длительным воздействием озона и хроническим бронхитом, ХОЗЛ, толщиной стенки дыхательных путей или результатами теста с 6-минутной ходьбой.

Выводы. Исследование показало, что длительное воздействие озона ассоциировалось со снижением функции легких, увеличением частоты эмфиземы и экспираторного закрытия дыхательных путей по данным КТ, ухудшением результатов самоотчетов и усилением респираторных обострений у заядлых курильщиков. Связь между воздействием озона и неблагоприятными респираторными последствиями предполагает необходимость переоценки стандартов загрязнения окружающей среды для защиты наиболее уязвимых слоев населения.

Paulin L.M. et al. Association of long-term ambient ozone exposure with respiratory morbidity in smokers. JAMA Intern. Med. 2019.

Подготовила **Дарья Мазепина**



Усе, що необхідно знати лікарю про вітамін D. Практичні рекомендації Національних інститутів здоров'я США (NIH, 2019)

Вітамін D, що є жиророзчинним, наявний у деяких харчових продуктах та продукується ендогенно у відповідь на ультрафіолетове (УФ) опромінення. Отриманий зазначеними способами вітамін є інертним і для активації має підлягати двом реакціям гідроксилювання. У результаті першої з них, яка відбувається в печінці, утворюється 25-гідроксिवітамін D (кальцидіол), а в результаті другої, у нирках, – 1,25-дигідроксивітамін D (кальцитріол) [1].

Вітамін D сприяє всмоктуванню кальцію в кишечнику та підтриманню адекватних рівнів кальцію і фосфору в сироватці крові, що забезпечує нормальну мінералізацію кістки та запобігає гіпокальціємічним судомам [1, 2].

Іншими функціями вітаміну D в організмі є модуляція росту клітин, контроль нейром'язових зв'язків та імунної функції, зменшення запалення [1, 3, 4].

Найкоректнішим індикатором статусу організму за вітаміном D є сироватковий уміст кальцидіолу [1] (табл. 1), хоча він не відображає кількості вітаміну, накопиченого в тканинних депо. На противагу цьому, уміст кальцитріолу є невдалим маркером, оскільки ця речовина має короткий період напіврозпаду, а її сироваткова концентрація залежить від рівня паратгормону, кальцію та фосфору [5]. Зазвичай рівень кальцитріолу знижується лише при тяжкій недостатності вітаміну D [2, 6]. На жаль, наявні методи визначення кальцидіолу дають дуже варіабельні результати, зокрема занижені та завищені [1, 7-9].

Інститут медицини Національних академій США встановив рекомендовані рівні щоденного вживання вітаміну D для різних груп населення [1] (табл. 2).

Джерела вітаміну D Харчові джерела

Вітамін D міститься лише в деяких харчових продуктах (табл. 3). Найкращими джерелами є жирна риба (лосось, тунець, макрель) і жир риб'ячої печінки [1, 11]. Невеликі кількості також визначаються в яловичій печінці, сирі, яєчних жовтках, деяких грибах [12-14]. З метою покращення властивостей їжі в США проводиться збагачення харчових продуктів цим вітаміном [1, 14].

Контакт із сонячним випромінюванням

Більшість людей задовольняють принаймні частину своїх потреб у вітаміні D, контактуючи із сонячним випромінюванням [1, 2]. УФ-промені з довжиною хвилі 290-320 нм проникають через шкіру та перетворюють 7-дегідрохолестерин на попередник вітаміну D₃ [1]. На синтез вітаміну під дією УФ-променів впливають пора року, час доби, тривалість світлового дня, хмарність, рівень смогу, уміст меланіну в шкірі, застосування сонцезахисних факторів [1].

УФ-випромінювання не проходить крізь скло, тому контакт із сонячним промінням через вікна приміщень не сприяє продукції вітаміну D [21]. Сонцезахисні засоби із сонцезахисним фактором (SPF) у межах ≥ 8 блокують УФ-промені, утім, у реальному житті люди зазвичай не наносять достатню кількість цих засобів, не покривають усі відкриті ділянки шкіри та недостатньо часто повторюють нанесення [1, 22].

Загальних рекомендацій щодо необхідної тривалості контакту з УФ-випромінюванням для отримання рекомендованої добової кількості вітаміну D наразі немає. Деякі дослідники вказують на необхідність

перебування на сонці впродовж 5-30 хв у часовому проміжку між 10:00 та 15:00 щонайменше двічі на тиждень із відкритим обличчям, руками, ногами або спиною (без використання сонцезахисних засобів) [6, 23]. Особи, які мають обмежений контакт із сонячним промінням, повинні включити до свого раціону джерела вітаміну D або приймати відповідні добавки.

Незважаючи на важливість сонця для синтезу вітаміну D, варто обмежити контакт шкіри із сонячним світлом та відвідування солярію [22, 24]. УФ-випромінювання є канцерогеном, відповідальним за більшість з 1,5 млн випадків раку шкіри та 8 тис. смертей від метастатичної меланоми, які щороку трапляються у США [22]. Американська академія дерматології радить застосовувати фотопротекторні заходи при будь-якому контакті із сонцем [25].

Харчові добавки

У харчових добавках і збагачених харчових продуктах вітамін D представлений у двох формах: D₂ (ергокальциферол) і D₃ (холекальциферол), що відрізняються лише структурою бічного ланцюга [6]. Ці форми у звичних дозах еквівалентні в лікуванні рахіту та збільшенні сироваткового вмісту кальцидіолу [2], проте у високих дозах ергокальциферол є менш потужним.

За рекомендаціями Американської академії педіатрії, діти, які перебувають на повному або частковому грудному вигодовуванні, мають отримувати добавки вітаміну D у дозі 400 МО/день недовзі після народження та до введення прикорму або вживати ≥ 1000 мл/день збагаченого вітаміном D дитячого харчування чи цільного молока [26]. Аналогічно, діти на штучному вигодовуванні, які отримують < 1000 мл/день

збагаченого вітаміном D дитячого харчування чи цільного молока, повинні отримувати добавку вітаміну D у дозі 400 МО/день [26]. Якщо дитина старшого віку чи підліток не отримує з молоком та їжею 400 МО/день вітаміну D, також рекомендується застосовувати добавки останнього (400 МО/день). Ця рекомендація підлягає перегляду, оскільки новий показник рекомендованого щоденного вживання цього вітаміну для дітей і підлітків становить 600 МО/день.

Дефіцит вітаміну D

Недостатність нутрієнтів переважно є наслідком їхньої нестачі в раціоні, порушення всмоктування, підвищеної потреби або посиленої екскреції. Дефіцит вітаміну D може виникати внаслідок тривалого вживання в недостатніх кількостях, обмеження контакту із сонячним випромінюванням, нездатності нирок перетворювати кальцидіол в активну форму, неадекватного всмоктування вітаміну в шлунково-кишковому тракті. На вітамін D бідні раціони осіб з алергією на молокопродукти, непереносимістю лактози, вегетаріанців і веганів [1].

У дітей дефіцит вітаміну D спричиняє рахіт – хворобу, яка характеризується нездатністю кісткової тканини адекватно мінералізуватися [20], а в дорослих – остеопорозом [1, 5].

Групи ризику нестачі вітаміну D

Отримати достатню кількість вітаміну D з природних джерел досить складно, утім, є певні групи ризику, в яких імовірність дефіциту цього вітаміну особливо висока.

Діти на грудному вигодовуванні

Необхідність у вітаміні D неможливо покрити виключно за рахунок грудного молока [1, 31], яке містить лише 25-78 МО/л [26]. Рівень вітаміну D у молоці залежить від його вмісту в крові матері, тому жінки, які отримують високодозові харчові добавки вітаміну D, можуть мати вищий його вміст у молоці [26]. Потенційним джерелом вітаміну D є сонячне випромінювання, однак Американська академія педіатрії радить захищати дітей від прямих сонячних променів, а також застосовувати одяг і сонцезахисні засоби для уникнення надлишку УФ-променів [34]. Як уже зазначалося, дітям на повному та частковому грудному вигодовуванні необхідно вживати 400 МО вітаміну D на день [26].

Особи похилого віку

Літні люди належать до групи ризику, оскільки в такому віці шкіра нездатна ефективно синтезувати вітамін D. До того ж вони проводять більше часу в приміщенні та можуть отримувати недостатню кількість цього вітаміну з харчуванням [1].

Особи з обмеженим контактом із сонячним випромінюванням

Пацієнти, які через хворобу змушені постійно перебувати вдома, жінки, які носять довгі сукні та покривають голову з релігійних причин, й особи, професійна діяльність яких пов'язана зі зменшенням тривалості перебування на сонці, не можуть отримувати достатню кількість вітаміну D під дією УФ-променів [35, 36]. Цим категоріям людей слід уживати

Таблиця 1. Сироватковий уміст кальцидіолу та стан здоров'я [1]

Рівень, нмоль/л	Рівень, нг/мл	Стан здоров'я
<30	<12	Асоціюється з дефіцитом вітаміну D, що призводить до рахіту в дітей та остеопорозу в дорослих
30-50	12-20	Недостатній рівень для здоров'я кісток і загального здоров'я
≥ 50	≥ 20	Достатній рівень для здоров'я кісток і загального здоров'я
>125	>50	З'являються докази потенційного негативного впливу таких високих рівнів вітаміну, передусім >150 нмоль/л (>60 нг/мл)

Таблиця 2. Рекомендований рівень щоденного вживання вітаміну D [1]

Вік	Чоловіки	Жінки	Вагітні	Жінки в період лактації
0-12 міс	400 МО (10 мкг)	400 МО (10 мкг)		
1-13 років	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)		
14-18 років	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)
19-50 років	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)
51-70 років	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)		
>70 років	800 МО (20 мкг)	800 МО (20 мкг)		

Таблиця 3. Вибрані харчові джерела вітаміну D [11]

Продукт	МО на 1 порцію	Частка рекомендованої щоденної норми вживання, %
Жир печінки тріски, 1 столова ложка	1360	340
Лосось (нерка), готовий до споживання, 85 г	447	112
Тунець, консервований, без маринаду, 85 г	154	39
Молоко, збагачене вітаміном D, 1 стакан	115-124	29-31
Сардини консервовані, без олії, 2 шт.	46	12
Яловича печінка, готова до споживання, 85 г	42	11
Яйце, 1 шт. (велике)	41	10
Сухі сніданки, збагачені вітаміном D, 0,75 - 1 стакан	40	10
Твердий сир, 28 г	6	2

Таблиця 4. Верхні межі вживання вітаміну D [1]

Вік	Чоловіки	Жінки	Вагітні	Жінки в період лактації
0-6 міс	1000 МО (25 мкг)	1,000 МО (25 мкг)		
7-12 міс	1500 МО (38 мкг)	1500 МО (38 мкг)		
1-3 роки	2500 МО (63 мкг)	2500 МО (63 мкг)		
4-8 років	3000 МО (75 мкг)	3000 МО (75 мкг)		
9-18 років	4000 МО (100 мкг)	4000 МО (100 мкг)	4000 МО (100 мкг)	4000 МО (100 мкг)
>19 років	4000 МО (100 мкг)	4000 МО (100 мкг)	4000 МО (100 мкг)	4000 МО (100 мкг)

рекомендовану добову кількість вітаміну з їжею чи добавками.

Люди з темною шкірою

Високий уміст меланіну в епідермісі зменшує здатність шкіри виробляти вітамін D під дією сонячних променів [1].

Люди із запальними захворюваннями кишечника й іншими станами, що спричиняють мальабсорбцію жирів

Оскільки вітамін D є жиророзчинним, його всмоктування залежить від здатності кишечника абсорбувати харчові жири. Особи зі зниженим всмоктуванням жирів можуть потребувати прийому добавок вітаміну D [37]. Мальабсорбція жирів може асоціюватися з деякими хворобами печінки, муковісцидозом, целіакією, хворобою Крона та виразковим колітом [1, 3, 37].

Люди з ожирінням та пацієнти із шунтуванням шлунка в анамнезі

Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м² асоціюється з меншим сироватковим рівнем кальцидіолу в порівнянні з таким за відсутності ожиріння. Пацієнти з ожирінням можуть потребувати вищих доз вітаміну D для досягнення нормальних показників кальцидіолу, ніж особи з нормальною вагою [1].

У пацієнтів, які підлягали шунтуванню шлунка, із часом може розвинути дефіцит вітаміну D, оскільки з роботи виключається частина верхнього відділу тонкого кишечника, де всмоктується цей вітамін [38, 39].

Вітамін D та стан здоров'я

Сироватковий рівень кальцидіолу зростає у відповідь на збільшення вживання вітаміну D, проте цей зв'язок нелінійний і залежить від вихідного вмісту кальцидіолу та тривалості вживання добавок [1]. У 2011 р. Ендокринологічне товариство видало клінічні рекомендації, в яких було вказано, що бажана сироваткова концентрація кальцидіолу для оптимального метаболізму кальцію в кістках і м'язах має становити >75 нмоль/л (>30 нг/мл) [40]. Для досягнення та стабільного підтримання цих рівнів може знадобитися застосування добавок вітаміну D у дозі щонайменше 1500-2000 МО/день (дорослі) та 1000 МО/день у дітей і підлітків.

На думку деяких дослідників, вітамін D пов'язаний зі стійкістю до низки хронічних хвороб (рак, кардіоваскулярна патологія), певними фізіологічними параметрами (імунна відповідь, уміст паратгормону) та функціональними показниками (стан скелета, фізичні можливості). Однак, за винятком здоров'я кісток, ці зв'язки не були підтверджені достатніми доказами [41].

Остеопороз

Понад 40 млн дорослих у США належать до групи ризику остеопорозу, який характеризується зменшенням кісткової маси та структурною перебудовою кісток із підвищенням їхньої ламкості та зростанням ризику переломів [42]. Остеопороз найчастіше асоціюється з недостатнім уживанням кальцію, однак дефіцит вітаміну D сприяє розвитку зазначеного стану, знижуючи всмоктування цього мікроелемента [43]. Достатнє депо вітаміну D підтримує міцність кісток і запобігає остеопорозу в осіб старшого віку, жінок у постменопаузі та пацієнтів, які на постійній основі отримують терапію кортикостероїдами [44].

У нормі в кістках постійно відбувається ремоделювання, але під час менопаузи процеси резорбції переважають над процесами відновлення. Гормонотерапія естрогенами та протестероном здатна сповільнити початок остеопорозу [45-47].

Більшість досліджень з використанням харчових добавок передбачають

застосування вітаміну D у поєднанні з кальцієм, тому ізольовано визначити ефекти кожного нутрієнта складно. У жінок у постменопаузі та чоловіків похилого віку добавки вітаміну D та кальцію сприяють невеликому підвищенню мінеральної щільності кісток і зменшенню кількості переломів [1, 2, 48]. Добавки лише вітаміну D не впливають на зниження ризику переломів і падінь в осіб похилого віку [1, 2, 48]. Разом із тим у великому дослідженні за участю жінок віком ≥ 69 років було показано, що несприятливими є як низький (<50 нмоль/л [<20 нг/мл]), так і високий (≥ 75 нмоль/л [≥ 30 нг/мл]) рівні кальцидіолу [50].

Онкопатологія

Лабораторні дослідження, експерименти на тваринах та епідеміологічні дані свідчать, що статус за вітаміном D асоціюється з ризиком раку. Деякі автори вказують на протекторну функцію цього вітаміну щодо пухлин товстого кишечника, але стосовно інших видів новоутворень докази не такі переконливі [1, 51, 52].

У проспективному дослідженні за участю дорослих віком ≥ 50 років ($n=3121$, 96% чоловіків), які підлягали колоноскопії, найбільше вживання вітаміну D (>645 МО/день) супроводжувалося найнижчим ризиком поширених ракових пухлин [55]. Натомість в іншому дослідженні, у якому жінок у постменопаузі ($n=36\,282$) було рандомізовано в групи вітаміну D (400 МО/день) у поєднанні з 1000 мг кальцію та плацебо, відмінностей у частоті колоректального раку не встановлено [56]. Більш недавнє клінічне випробування показало, що в постменопаузальних жінок, які щодня отримували кальцій (1400-1500 мг) і вітамін D₃ (1100 МО), через 4 роки спостерігалася достовірно менша поширеність раку, ніж в учасниць, які приймали плацебо [57]. У великому аналізі NHANES III ($n=16\,618$) загальна смертність від раку виявилася не пов'язаною зі статусом за вітаміном D [58], однак смертність від колоректального раку була обернено пропорційна сироватковій концентрації кальцидіолу. Велике дослідження за участю пацієнтів із 10 західноєвропейських країн також показало стійкий зворотний зв'язок між умістом кальцидіолу та ризиком колоректального раку [59].

Для вивчення зв'язків рівня вітаміну D та розвитку онкопатології потрібні подальші дослідження [51, 60].

Ризики для здоров'я, пов'язані з надлишковим уживанням вітаміну D

Токсична дія надлишку вітаміну D може зумовлювати анорексію, втрату ваги, поліурію й аритмії, а також підвищувати рівень кальцію в сироватці крові, внаслідок чого відбувається кальцифікація судин і тканин із подальшим ушкодженням серця та нирок [1]. Застосування добавок кальцію (1000 мг/добу) та вітаміну D (400 МО) жінками в постменопаузі впродовж 7 років спостереження асоціювалося зі зростанням на 17% ризику формування каменів у нирках [70]. Стійка сироваткова концентрація кальцидіолу >500 нмоль/л (>200 нг/мл) вважається потенційно токсичною [5].

Тривале перебування на сонці не спричиняє накопичення токсичного надлишку вітаміну D, оскільки сонячне опромінення та нагрівання шкіри призводять до фотодеградації вітаміну D₃ і його попередників [6]. Крім того, температурна активація превітаміну D₃ у шкірі асоціюється з утворенням речовин, які обмежують подальше формування вітаміну [1]. Отримання токсичних кількостей вітаміну D із їжею також малоймовірне.

Більшість авторів вказує на такі межі токсичності: вітамін D у дозі 10-40 тис. МО/день; сироватковий рівень кальцидіолу 500-600 нмоль/л (200-240 нг/мл).

Верхні межі переносимості вживання вітаміну D представлені в таблиці 4.

Взаємодія з ліками

Добавки вітаміну D потенційно здатні взаємодіяти з кількома типами ліків, тому особи, які регулярно приймають ці препарати, мають обговорити вживання зазначеного вітаміну зі своїм лікарем.

Стероїдні гормони

Кортикостероїди здатні зменшувати всмоктування кальцію [71-73] і порушувати метаболізм вітаміну D, сприяючи втраті кісткової маси та розвитку остеопорозу [72, 73].

Інші медикаменти

Засіб для зменшення маси тіла орлістат та холестеринознижувальний препарат холестирамін можуть знижувати всмоктування вітаміну D й інших жиророзчинних вітамінів [74, 75]. Фенобарбітал і фенітоїн пришвидшують метаболізм вітаміну D у печінці до неактивних речовин і погіршують всмоктування кальцію [76].

Вітамін D і здорове харчування

Американські федеральні рекомендації з харчування на 2015-2020 рр.

вказують, що всі потреби в нутрієнтах повинні реалізовуватися передусім за допомогою їжі. Харчові продукти містять усі необхідні вітаміни та мінерали, а також клітковину й інші природні речовини, що чинять сприятливий вплив на стан здоров'я. У деяких випадках доцільно вживати збагачені тим чи іншим нутрієнтом продукти.

Ці рекомендації описують здорове харчування таким чином:

- включає різноманітні овочі, фрукти, цільні злаки, знежирені молочні продукти та рослинні олії;
- передбачає різноманітні джерела білка, зокрема морепродукти, пісне м'ясо та птицю, яйця, бобові, горіхи, насіння та соєві продукти;
- містить малу кількість насичених жирів і трансжирів, вільних цукрів і натрію;
- відповідає індивідуальним потребам за енергетичною цінністю.

Vitamin D. Fact Sheet for Consumers. NIH. Office of Dietary Supplements. Updated: August 7, 2019. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-health%20Professional>

Переклала з англ. Лариса Стрільчук



Довідка «ЗУ»

Харчова добавка Декап (ТОВ «ОМНІФАРМА Київ») містить 2000 МО (50 мкг) або 5000 МО (125 мкг) вітаміну D₃ (холекальциферолу) в одній таблетці. Декап рекомендується як додаткове джерело вітаміну D з метою підтримання його оптимального рівня в організмі. Вітамін D і його метаболіти регулюють метаболізм кальцію та фосфору, сприяючи нормальному формуванню та росту кісток. Поряд із цим вітамін D бере участь у регуляції функціональної активності багатьох органів і систем. Додаткове надходження вітаміну D особливо актуальне навесні та в осінньо-зимовий період, коли УФ-випромінювання в наших широтах незначне. Контроль рівня вітаміну D і поповнення його в разі дефіциту особливо важливі для осіб із цукровим діабетом, метаболічним синдромом, ожирінням, остеопорозом, аутоімунними та дерматологічними захворюваннями. Дорослим рекомендовано вживати Декап 2000 МО по 1 таблетці на добу або Декап 5000 МО по 1 таблетці на 2 доби під час або після прийому їжі.

Декап®

Універсальна, зручна в прийомі таблетована форма вітаміну D₃ для профілактики і усунення його дефіциту у дітей від 3 років і дорослих



95,4% українців*
відчувають наслідки ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D!

*Поворозник В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. Боль. Суставы. Позвоночник – 2012.- №4 (8). С.5-11

OMNIFARMA

Інформація для спеціалістів.
Виробник: ТОВ «СЕНСІЛАБ Польща-С.К.А.».
Добавка дієтична.

Харчування, остеоартрит і метаболізм суглобового хряща: чи є зв'язок?

На сьогодні остеоартрит (ОА) є найпоширенішим захворюванням суглобів. Невпинно зростає питома вага ОА в структурі причин інвалідності світової популяції. У глобальному масштабі симптоми ОА мають місце приблизно у 18% жінок і 9,6% чоловіків віком понад 60 років, чверть із них через хворобу не можуть виконувати рутинну повсякденну діяльність. Цей тягар, за оцінками, і далі зростатиме: прогнозоване число випадків ОА до 2050 р. становитиме приблизно 130 млн.

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, ефективних лікарських засобів, які могли би впливати на виникнення та перебіг ОА, дотепер немає. Так, анальгетики та нестероїдні протизапальні препарати можуть зменшувати вираженість больового синдрому, однак не здатні уповільнювати прогресування деструктивних змін у хрящі. Крім того, довготривале застосування цих засобів може стати причиною тяжких побічних явищ.

З огляду на це одним із невирішених питань сучасної медицини є вивчення взаємозв'язку між надходженням деяких поживних речовин, котрі складають звичайний харчовий раціон, із метаболізмом хрящової тканини та розвитком і перебігом ОА.

Як здійснюється живлення суглобового хряща

Суглобовий хрящ – спеціалізований тип гіалінової тканини, котра вкриває поверхню кісток у синовіальних суглобах і таким чином покращує ковзання та зменшує тертя суглобових поверхонь під час рухів. До основних фізичних властивостей гіалінового хряща відносять стійкість до навантаження та сил стискання, а також здатність адаптуватися до тиску.

Єдиною популяцією клітин, що представлені в структурі суглобового хряща, є хондроцити (приблизно 1-5% його маси), вбудовані в речовину аморфного позаклітинного матриксу. Останній, своєю чергою, складається переважно з колагенових волокон, які відповідають за стабілізацію силового навантаження на суглоб, і протеогліканів, котрі забезпечують стійкість хряща до стискання.

Відмінною особливістю цієї тканини є те, що вона не містить кровоносних судин і нервових волокон, тому функція живлення здійснюється за рахунок синовіальної рідини та субхондральної кістки. Згідно з результатами досліджень на тваринах, живлення незрілої хрящової тканини здійснюється обома цими шляхами однаковою мірою. У дорослих особин наявний щільний кальцифікований бар'єр субхондральної кістки, що обмежує дифузію рідин і розчинних речовин через судинні канали. Унаслідок цього переважним джерелом поживних речовин у цій групі виступає синовіальна рідина.

Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, механізм субхондрального живлення хрящової тканини залишається предметом дискусій. Повідомлялося про те, що кровоносні судини субхондральної кістки можуть розширювати свою мережу і проникати через новоутворені канали в суміжні ділянки кальцифікованої зони хряща і в такий спосіб здійснювати транспорт поживних речовин до хрящової тканини. Ця теорія підтверджує важливість вищеописаного шляху живлення суглобового хряща. Так, було висловлено припущення, що завдяки перфузії глюкози, кисню та води із субхондральних судин забезпечувалося 50% потреби суглобового хряща в цих речовинах.

Привертає увагу факт кореляції процесів ангіогенезу з розподілом навантаження та дією сил стискання на суглобовий хрящ і субхондральну кістку. В експериментальних моделях на тваринах показано, що кальцифікована зона хряща є проникною для дифузії низькомолекулярних розчинних сполук, однак циклічні зміни суглобового хряща можуть призводити до дифузії макромолекул.

Важливо відзначити особливості транспорту сигнальних молекул, що здійснюють комунікаційну взаємодію та функціональну асоціацію між кальцифікованим хрящем та остеохондральним відділом субхондральної кістки. Так, перенесення цих сполук до хрящової та кісткової тканин здійснюється через субхондральні судини й остеоцитарну лакунарно-канальцеву систему кістки.

Вплив амінокислот і ліпідів на розвиток та перебіг ОА

Основним джерелом енергії хондроцитів вважається глюкоза, однак відзначається також роль ліпідів хрящової тканини як важливого енергетичного ресурсу клітин суглобового хряща. Ліпіди здійснюють структурну та сигнальну функції і становлять приблизно 1% органічного сухого залишку хряща. Так, холестерол і жирні кислоти (ЖК) є основними ліпідами, що найбільшою мірою залучені в патофізіологічні процеси суглобового хряща. Ця група речовин надходить до хондроцитів шляхом омивання хрящової тканини синовіальною рідиною або ж утворюється в них *de novo* за допомогою присутніх у клітинах хряща білків, що беруть участь у метаболізмі ЖК і синтезі холестеролу.

Структурна функція холестерину підтверджується його високим умістом у складі клітинних мембран хондроцитів. До того ж зріла хрящова тканина містить велику кількість насичених ЖК, а також лінолеву, олеїнову та пальмітинову кислоти. Загальний склад ЖК у суглобовому хрящі може змінюватися залежно від харчування. Особливості раціону визначають безпосередню кількість надходження цих поживних речовин до організму. Так, в експериментах на тваринах було виявлено, що застосування дієти з високим умістом ω_3 -поліненасичених (ω_3 -ПНЖК) та інших ЖК сприяло зниженню рівнів арахідонової та лінолевої кислот і зменшенню синтезу протеогліканів, призводячи до ураження суглобового хряща.

Дотепер немає єдиної думки щодо значення ліпідів у розвитку ОА. Так, наявні дані свідчать, що ЖК, можливо, змінюють перебіг процесів деструкції хрящової тканини. Однак варто підкреслити, що кожна ЖК чинить унікальний вплив на метаболізм хряща. Наприклад, ліолева кислота реалізує прозапальний ефект, натомість олеїнова та пальмітинова кислоти мають здатність інгібувати процеси деструкції та знижувати інтенсивність запалення хрящової тканини.

Однією з найважливіших функцій ЖК у складі суглобового хряща вважається їхня здатність перетворюватися в ейкозаноїди. Так, представники родин ω_3 - та ω_6 -ПНЖК є необхідними субстратами для ферментів циклооксигенази та ліпоксигенази. Останні, своєю чергою, відповідають за синтез простагландинів, яким притаманні прозапальні властивості, та лейкотрієнів, що характеризуються вираженою протромботичною дією.

Цікаво, що в хрящах хворих на ОА відзначаються високі показники ЖК і підвищена експресія металопротеїназ й ейкозаноїдів, похідних ліпоксигенази та циклооксигенази. Це свідчить про можливу роль зазначених речовин у патогенезі ОА. Привертає увагу дослідження Y. Wang і співавт. (2008), яке виявило зв'язок між уживанням ω_6 -ПНЖК і розвитком ураження кісткового мозку без істотної втрати об'єму суглобового хряща. Цікавими також є результати 2-річного спостереження F. Hanna і співавт. (2009) за жінками з безсимптомним перебігом ОА колінного суглоба, що свідчать про наявність впливу підвищених рівнів холестеролу і тригліцеридів на виникнення випадкових уражень кісткового мозку. На противагу цьому показано радше захисний вплив холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), що підтверджується його асоціацією зі зменшенням розмірів ушкоджень кісткового мозку та подальшим зникненням останніх (Doré D. et al., 2012).

Встановлено також особливе значення амінокислот не лише як основних структурних елементів білкових молекул, а і як попередників багатьох важливих низькомолекулярних сполук (дофаміну, глюкозаміну, креатину, оксиду азоту та ін.). Так, у пацієнтів з ОА відзначалися зміни амінокислотного профілю в зразках плазми крові, синовіальної рідини та сечі. Отже, порушення метаболізму амінокислот та їхнього профілю може відігравати роль у патогенезі ОА.

Вплив вітамінів і мікроелементів на метаболізм суглобового хряща

Вітаміни з антиоксидантними властивостями, а саме вітамін Е, попередники вітаміну А, каротиноїди й аскорбінова кислота, можуть уповільнювати або інгібувати процеси окислення субстратів і здатні захищати клітини від ушкодження, коли можливості власних внутрішньоклітинних антиоксидантних ферментів вичерпано.

Вважають, що споживання деяких груп вітамінів у великій кількості може сповільнювати розвиток захворювань, пов'язаних зі старінням. На противагу цьому дослідження T. MacAllindon і співавт. (1996) не виявило значимого зв'язку між надходженням вітамінів С, Е й каротину та розповсюдженням ОА колінного суглоба. При цьому в учасників, які вживали більшу кількість вітаміну С, було відзначено знижений ризик розвитку болю в колінах. Заслужують на увагу й результати випробовування J. Perego і співавт. (2011), котрі завдяки контролю змінних величин виявили користь застосування добавок вітаміну С у запобіганні ОА колінного суглоба в учасників The Clearwater Osteoarthritis Study (триває з 1988 р.).

Результати деяких клінічних випробовувань свідчили про скоріше негативний вплив надмірного вживання деяких вітамінів на розвиток і перебіг ОА. Так, одне дослідження показало, що хворі, які належали до верхнього тертилю споживання вітамінів С та Е, мали підвищений ризик ОА колінного суглоба порівняно з тими, хто перебував у нижньому тертилі. Натомість в інших випробовуваннях такий зв'язок був суперечливим і навіть негативним. Наприклад, у японців – мешканців сільської місцевості, які належали до середнього тертилю споживання α -токоферолу, спостерігався менший ризик виникнення ОА, хоча у вищому тертилі такого зв'язку виявлено не було.

Привертає увагу нещодавнє дослідження K.Y. Chin і співавт. (2018), яке вказує на те, що високі ендегенні рівні вітаміну Е можуть виступати як прооксиданти та спричиняти ушкодження суглобового хряща. Відповідно, відзначено позитивний вплив низьких ендегенних концентрацій вітаміну Е на здоров'я хрящової тканини та негативний – високих.

Варто підкреслити роль вітаміну К як речовини, що бере участь у процесах мінералізації кісткової та хрящової тканин. У низці досліджень було оцінено зв'язок статусу за вітаміном К (вітаміном K_1 – філохіноном) й ОА. Деякі крос-секційні випробовування виявили, що знижені сироваткові рівні вітаміну K_1 були пов'язані з більшою розповсюдженістю ОА колінного суглоба та суглобів кистей і рук. До того ж у спостережних дослідженнях було продемонстровано асоціацію між субклінічним дефіцитом вітаміну К та збільшенням частоти виявлення рентгенологічних змін ОА колінного суглоба й уражень хрящової тканини на МРТ. Натомість в осіб із дуже низькими ендегенними рівнями вітаміну К спостерігалось пришвидшене прогресування уражень суглобового хряща та меніска.

Привертають увагу результати рандомізованого клінічного випробування, у якому порівнювалося застосування вітаміну K_1 і плацебо. Результати засвідчили відсутність впливу додаткового вживання вітаміну К на рентгенологічну картину ОА суглобів рук. При цьому переваги застосування вітаміну К були виявлені в учасників, які мали його дефіцит на початку дослідження. Так, наприкінці дослідження було відзначено звуження суглобового простору в осіб, які досягли достатнього сироваткового рівня вітаміну K_1 під час подальшого спостереження.

Ще одне клінічне випробовування за участю пацієнтів старших вікових груп показало, що початково підвищений статус вітаміну K_1 був пов'язаний із кращими фізичними показниками суглоба. Хоча поздовжні дані цього дослідження були менш послідовними, автори припускають деяку роль цього вітаміну в підтриманні суглобової функції без здатності змінювати рівень функціональних порушень суглоба.

Суперечливими є дані щодо зв'язку між певним рівнем вітаміну D у сироватці крові та ризиком виникнення ОА. Так, у дослідженні B. Heidari і співавт. (2011) було показано, що особи віком до 60 років з ОА колінного суглоба в разі значно знижених сироваткових

рівнів вітаміну D мали удвічі вищий ризик виникнення раннього ОА порівняно з контролем. R.K. Chaganti і співавт. (2010) повідомляли, що в чоловіків із підтвердженим дефіцитом вітаміну D частота рентгенологічно виявленого ОА кульшового суглоба була удвічі вищою.

У великій кількості клінічних випробувань і мета-аналізів намагалися оцінити взаємозв'язок між статусом вітаміну D і ризиком прогресування ОА. Так, дослідження A.P. Bergink (2009) продемонструвало збільшення ризику рентгенологічного прогресування ОА колінного суглоба у хворих, які вживали недостатню кількість вітаміну D. Натомість D.T. Felson і співавт. (2007) не виявили асоціації між зниженими рівнями сироваткового вітаміну D і ризиком надмірного зменшення об'єму суглобового хряща в пацієнтів з ОА. Утім, багато авторів указують на наявність зв'язку між дефіцитом вітаміну D і підвищеним ризиком рентгенологічного прогресування ОА колінного суглоба.

У дослідженнях широко вивчався вплив добавок вітаміну D на симптоми та прогресування ОА. Наприклад, T. McAlindon і співавт. (2013) встановили, що на фоні застосування добавок вітаміну D у коректних дозах підвищення сироваткових рівнів вітаміну D ≥ 36 нг/мл не зменшувало больові симптоми чи втрату об'єму хрящової тканини в пацієнтів із симптоматичним ОА колінного суглоба. З іншого боку, D. Sanghi і співавт. (2013) повідомляли про незначну перевагу застосування добавок вітаміну D у зменшенні больового синдрому та поліпшенні суглобових функцій у пацієнтів з ОА. Результати аналізу S. Zheng і співавт. (2017) свідчили про певну користь таких добавок у вигляді незначного зниження втрати об'єму хряща та зменшення інтенсивності запалення суглобів.

Отже, питання впливу розглянутих вітамінів на ризик виникнення та прогресування ОА досі залишається відкритим для вивчення і дискусій. Проведення подальших доказових випробувань дозволить розробити ефективні рекомендації щодо оптимального вживання вітамінів у хворих на ОА.

Деякі мікроелементи як важливі компоненти раціональної дієти можуть впливати на різні фізіологічні та патологічні процеси в організмі, в тому числі на метаболізм хрящової тканини та перебіг ОА. Наприклад, магній, що є другим найпоширенішим внутрішньоклітинним

катіоном, тісно пов'язаний з імунними реакціями організму. Деякі дані свідчать про ймовірний зв'язок між рівнем магнію в організмі та ризиком розвитку ОА. Так, у мешканців ендемічних за ОА районів було відзначено зниження концентрацій магнію і кальцію в сироватці крові. Крім того, зниження рівня сироваткового магнію було виявлено в жінок-близнюків, які страждали на ОА.

Припускають, що дефіцит магнію може призводити до ураження хрящової тканини внаслідок стимуляції процесів неконтрольованого росту кристалів із високим умістом кальцію. Імовірно, магній може сприяти диференціації та життєздатності хондроцитів. Результати досліджень на тваринах показали знеболювальний ефект магнію, що досягався завдяки його впливу на рівні цитозину та нейромедіаторів.

Відомо, що магній впливає на перебіг імунних реакцій організму. Так, було виявлено зв'язок між недостатнім надходженням магнію з продуктами харчування та підвищенням рівнів С-реактивного білка й інших маркерів запалення. З огляду на це припускають, що дефіцит магнію відіграє певну роль у розвитку запалення з низьким ступенем активності, що, очевидно, може сприяти ініціації та прогресуванню ОА.

Цікавими є результати одного перехресного дослідження, яке виявило незначний, але істотно важливий зворотний зв'язок між надходженням магнію та частотою виявлення рентгенологічних ознак ОА колінного суглоба в представників європеїдної раси. У проспективному когортному дослідженні було виявлено зв'язок між недостатнім надходженням магнію та інтенсивнішим больовим синдромом, а також гіршими результатами функціональних тестів у хворих на ОА, які споживали низьку кількість клітковини.

Підкреслюється також роль селену для нормального забезпечення біологічних функцій. Цей мікроелемент міститься у великій кількості органічних речовин, з-поміж яких варто відзначити селеноцистеїн – складову селенопротеїнів, які беруть участь у регуляції процесів диференціювання епіфізарної ростової пластинки, а також виконують антиоксидантні функції. На тваринних моделях було продемонстровано, що селеновий дефіцит в остеохондральних прогеніторних клітинах призводить до порушення росту скелету та формування субхондральної

кістки, затримки осифікації та важкого хондронекрозу. Незважаючи на суперечливі дані, додаткове вживання селену виявилось ефективним у первинній профілактиці та лікуванні хвороби Кашина-Бека в дітей.

Вплив інших нутрієнтів на метаболізм суглобового хряща та розвиток і перебіг ОА допоки вивчається. Так, цинк може втручатися у ферментативні процеси, що впливають на деградацію матриксу суглобового хряща, та відігравати роль металопротеїнази. Варто звернути увагу на результати дослідження L.B. Radakovich і співавт. (2017), яке виявило, що надмірне накопичення заліза в організмі морських свинок з ожирінням було пов'язане з тяжчим перебігом ОА колінного суглоба.

Особливості харчування та ОА

Фахівці аналізують вплив дієти західного типу, що передбачає вживання у великій кількості червоного м'яса, молочних продуктів із високим умістом жиру, рафінованих зерен та асоціюється з підвищенням рівнів С-реактивного білка й інтерлейкіну-6, на розвиток і перебіг ОА. Вважається, що ця дієта має потенційно прозапальні властивості.

Натомість середземноморська дієта ґрунтується на переважному вживанні риби, продуктів із цільного зерна, зелених овочів і фруктів. Цей тип харчування асоціюється з нижчими рівнями показників системного запалення. У ході 4-річного спостережного когортного дослідження N. Veronese і співавт. (2018) виявили зв'язок між високою прихильністю до середземноморського типу харчування та зниженням ризику посилення больового синдрому і клінічної симптоматики в пацієнтів з ОА колінного суглоба.

Отже, раціональне харчування є запорукою оптимального надходження достатньої кількості поживних речовин, а саме жирів, білків, вуглеводів, вітамінів і мінералів, що, імовірно, позитивно впливає на метаболізм суглобового хряща, а отже, може попередити розвиток ОА чи принаймні полегшити його перебіг. Утім, багато питань, пов'язаних з ефектами дієти на перебіг ОА, потребують подальшого вивчення.

Підготувала **Лілія Нестеровська**



ПАМ'ЯТЬ

Врач и человек лучших качеств — профессор Анатолий Свиницкий. Слишком рано угасла его звезда...

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, его преподавательская и студенческая семья понесли горькую утрату. После тяжелой болезни безвременно покинул нас Анатолий Станиславович Свиницкий – выдающийся врач и ученый-интернист, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, лауреат премии имени Ф.Г. Яновского НАН Украины и медали имени Н.Д. Стражеско.

Анатолий Станиславович родился в 1948 году. Окончил Киевский медицинский институт в 1975-м. Со студенческих лет тяготел к терапии. В 1975-1977 гг. обучался в клинической ординатуре. Ученик Анатолия Петровича Пелешука, продолжатель научных и нравственных традиций академика Вадима Николаевича Иванова в знаменитом лечебном учреждении города, известном как Больница водников.

С 2005 г. долгое время был деканом факультета последипломного образования в родном университете, являлся консультантом Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения, материнства и детства.

Анатолий Станиславович Свиницкий заведовал кафедрой внутренних болезней с 1990 года. В 1991-м защитил докторскую диссертацию на тему «Состояние гастродуоденальной системы при основных ревматических заболеваниях». Одним из первых в отечественной медицине ввел в практику изучение и профилактику гастропатий, ассоциированных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Являлся автором 5 монографий, 8 учебных пособий, 3 справочников. Научные изыскания Анатолия Станиславовича были сосредоточены в отраслях кардиологии, ревматологии, пульмонологии, гастроэнтерологии – синтезе дисциплин, органично характерных для его клиники и кафедры.

Примечательная сторона деятельности профессора А.С. Свиницкого – внимание к памяти своих учителей и предшественников. В своем профессорском кабинете он создал уникальный музей кафедры, где на стендах особой конструкции представлен научный путь В.Н. Иванова и его блестящей школы.

По инициативе Анатолия Станиславовича в больнице в кафедральной аудитории состоялись чтения, посвященные деятельности и памяти профессора А.П. Пелешука.

Анатолий Станиславович как бы зримо символизировал связи альма-матер с польской медициной. С 1997 года он был председателем Украинского союза врачей польского происхождения. Являлся членом Всемирной академии медицины имени Альберта Швейцера с 2005 года и почетным членом Польской академии медицины с 1998 года.

Профессор А.С. Свиницкий находился на перспективном витке развития клиники внутренних болезней, когда его мудрость и опыт, органично сочетаясь, помогали каждому его пациенту, характеризуя вместе с тем и сформированную научную клиническую школу. Теперь наследие светоча дано нести далее его ученикам и преемникам.

Нам остается с грустью вспоминать о нем, чудесном человеке. Все мы, каждый по-своему, неповторимы. Пусть же светлый образ Анатолия Свиницкого на годы и годы сохранится в наших сердцах. Пусть будет благословенна его семья...

Подготовил **Юрий Виленский**



14-16 квітня 2020 року



МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

Конгрес входить до «Ресурсу «Хімія, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій», які проводяться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

Виставковий центр
ACCO International



м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
станція метро «Шулявська»

Організатори



23-25 вересня 2020 року



XIII МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА LABComplex

АНАЛІТИКА ЛАБОРАТОРІЯ БІОТЕХНОЛОГІЙ NI-TECH

+380 (44) 206-10-15
+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99



@lab@lmt.kiev.ua
@labcomplex@lmt.kiev.ua
info@labcomplex.com

WWW.LABCOMPLEX.COM

Оценка когнитивной функции у больных системной склеродермией: пилотное исследование

Цель данного исследования – изучить когнитивную дисфункцию у взрослых пациентов с системной склеродермией (СС), без клинических неврологических проявлений, и установить их связь с другими показателями тяжести заболевания.

Методы. 20 последовательных пациентов женского пола, соответствовавших критериям СС, установленным в клинических рекомендациях Американского колледжа ревматологии (2013), сравнивали с 20 здоровыми добровольцами, соответствующими по возрасту, полу и уровню образования. Средний возраст и продолжительность заболевания составили $41,8 \pm 12,52$ и $6,9 \pm 5,4$ года соответственно. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), шкала Векслера (WAIS-III) и P300 компонент связанных с событиями потенциалов (ERP) использовались для субъективной и объективной оценки когнитивной функции при СС соответственно.

Результаты. У 65% (13 из 20) пациентов с СС показатель MMSE был <25 , отмечались также когнитивные нарушения. Несмотря на отсутствие клинически очевидных неврологических проявлений, у пациентов с СС был значительно снижен показатель MMSE, высокий индекс ухудшения (ИУ) и длительная латентность P300 по сравнению с контрольной группой (0,010 и 0,008 соответственно; $p=0,0001$). Значительная положительная связь была обнаружена между ИУ и баллом по шкале тяжести болезни Medsger ($r=0,518$; $p=0,012$). Отмечалось мало различий между ограниченной и диффузной формой СС.

Выводы. В нескольких исследованиях подчеркивалось, что при СС могут возникать субклинические когнитивные нарушения. Ранняя их диагностика должна быть исследована либо субъективно (с использованием психометрических тестов, таких как MMSE или WAIS-III), либо объективно – с использованием вызванных потенциалов P300. Балл по шкале тяжести Medsger, по-видимому, имеет тесную связь с когнитивными нарушениями.

Khedr E.M, et al. Evaluation of cognitive function in systemic sclerosis patients: a pilot study. Clin. Rheumatol. 2020.

Клиническое значение сывороточного уровня кальпротектина для оценки активности заболевания при активном ревматоидном артрите с нормальным уровнем С-реактивного белка

Имеются ограниченные данные относительно прогностического значения кальпротектина у пациентов с ревматоидным артритом (РА) при нормальном уровне С-реактивного белка (СРБ). Это исследование было проведено для оценки сывороточных уровней кальпротектина у пациентов с активной формой РА и анализа его прогностической ценности для оценки активности заболевания, несмотря на нормальный уровень СРБ.

Методы. В исследование были включены 162 пациента с активным РА и нормальным уровнем СРБ и 57 здоровых пациентов. Кальпротектин сыворотки крови измеряли с использованием коммерчески доступного иммуноферментного анализа (ELISA), и были собраны исходные клинические характеристики. Индекс активности по шкале DAS-28 оценивался как показатель активности заболевания. Прогностическое значение кальпротектина для активности заболевания у пациентов с РА и нормальным уровнем СРБ анализировали с использованием одномерного и многомерного анализа и рабочей характеристической кривой.

Результаты. Сывороточные уровни кальпротектина у пациентов с активным РА были значительно выше, чем у здоровых пациентов контрольной группы ($3,5 \pm 3,2$ против $2,5 \pm 0,8$; $p<0,01$). Однофакторный анализ показал, что уровни кальпротектина в сыворотке крови были достоверно связаны с активностью РА. Средние уровни сывороточного кальпротектина у пациентов с высокой активностью заболевания (DAS-28 $>5,1$) были значительно выше, чем у пациентов с низкой активностью РА ($4,3 \pm 3,5$ против $2,6 \pm 1,1$; $p<0,01$). Уровни кальпротектина в сыворотке также оценивали как независимый прогностический фактор для активности РА при многомерном анализе (КР 2,31; 95% ДИ 1,12-6,84; $p<0,01$).

Выводы. Сывороточные уровни кальпротектина могут быть эффективно использованы в качестве показателя активности заболевания у пациентов с РА, в то время как СРБ не является достоверным показателем.

Wang Y, et al. Clinical significance of serum calprotectin level for the disease activity in active rheumatoid arthritis with normal C-reactive protein. Int J Clin Exp Pathol. 2019.

Нехирургическое лечение аутоиммунных заболеваний височно-нижнечелюстного сустава

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) наблюдается при ряде аутоиммунных заболеваний (АИЗ), но количество исследований, в которых оценивается влияние этих заболеваний на ДВНЧС, ограничено. Таким образом, целью данного обзора было определить влияние АИЗ на ДВНЧС.

Методы. Для поиска соответствующих статей использовались международные базы данных, в том числе Web of Sciences, PubMed и Scopus. Ключевые слова поиска были следующими: аутоиммунные заболевания ВНЧС, ДВНЧС, медикаментозная терапия и неинвазивное, местное и системное лечение. В обзор были включены статьи, опубликованные с июня 2010 по июнь 2019 года.

Результаты. Всего было найдено 11 статей, включая статьи по РА, красной волчанке и СС. Во всех статьях отмечается, что ВНЧС обладает уникальными особенностями, которые отличают его от других суставов человеческого тела. Случаи травмы ВНЧС и ДВНЧС требуют специального лечения. Таким образом, ранняя диагностика ДВНЧС имеет важное значение. Методы терапии включали пероральные стероиды, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты,

нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), метотрексат 75 мг и комбинированную терапию метотрексатом.

Выводы. На основании результатов этого исследования можно сделать вывод, что ДВНЧС наблюдается при некоторых АИЗ, включая РА, красную волчанку и СС. Следовательно, необходимо междисциплинарное сотрудничество между ревматологами и стоматологами, для того чтобы выбрать лучший консервативный метод и медикаментозную терапию для лечения ДВНЧС, уменьшить ее прогрессирование и боль, связанную с этим расстройством.

Shoohanizad E, et al. Nonsurgical management of temporomandibular joint autoimmune disorders. AIMS Public Health. 2019.

Взаимосвязь уровней рецепторов витамина D в сыворотке с активностью заболевания и клиническими параметрами у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между уровнями рецепторов витамина D в сыворотке (CPBD) и параметрами активности заболевания у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).

Методы. В период с июля 2016 по январь 2017 года в общей сложности 62 пациента (51 мужчина, 11 женщин; средний возраст $36,5 \pm 12,8$ года; диапазон от 23 до 49 лет) с АС и 32 здоровых добровольца (25 мужчин, 7 женщин; средний возраст $41,57 \pm 13,6$ года; диапазон от 26 до 48 лет) были включены в исследование. Уровни CPBD измеряли с использованием иммуноферментного анализа. Измерялись скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровни сывороточного СРБ. Для оценки активности заболевания использовался Батский индекс активности анкилозирующего спондилоартрита (BASDAI).

Результаты. Хотя значительного различия между пациентами с АС и контрольной группой не наблюдалось ($p=0,66$), уровни CPBD были значительно повышены:

- у пациентов с активным АС (оценка BASDAI ≥ 4) ($p=0,01$);
- у больных АС с поражением периферических суставов и энтезитом ($p=0,01$ и $p=0,05$ соответственно);
- у пациентов, получавших НПВП, по сравнению с пациентами, получавшими биологические препараты, и контрольной группой ($p=0,01$ и $p=0,03$ соответственно).

Уровни CPBD положительно коррелировали с BASDAI, СРБ и СОЭ в группе пациентов с АС ($p=0,01$, $r=0,751$; $p=0,01$, $r=0,75$; $p=0,01$, $r=0,81$ соответственно).

Выводы. Результаты данного исследования показывают, что уровни CPBD связаны с активностью заболевания и клиническими параметрами у пациентов с АС. На основании этих результатов уровень CPBD может быть использован в качестве маркера активности заболевания при АС.

Kültür T, et al. The relationship of serum vitamin D receptor levels with disease activity and clinical parameters in patients with ankylosing spondylitis. Turk J Phys Med Rehabil. 2019.

Антитела против карбамилированного виментина присутствуют при системной красной волчанке и коррелируют с активностью заболевания

Было обнаружено, что антитела против карбамилированного белка являются перспективным маркером для оценки повреждения суставов и активности заболевания у пациентов с РА. Однако наличие антител против СaP при системной красной волчанке (СКВ) оставалось неоднозначным. Целью данного исследования было оценить уровни сывороточных антител против СaP и оценить их клиническую ценность при СКВ.

Методы. Уровни антител к карбамилированному виментину (anti-CaP) в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа у 100 пациентов с СКВ, у 76 – с РА, у 17 – с первичным синдромом Шегрена (пСШ) и у 68 здоровых пациентов контрольной группы. Анализ данных между anti-CaP антителами и другими лабораторными показателями проводился с использованием программного обеспечения SPSS24 для Windows.

Результаты. Уровни сывороточных anti-CaP антител у пациентов с СКВ были значительно выше, чем у здоровых людей. Кроме того, anti-CaP антитела присутствовали у пациентов с СКВ, у которых отсутствуют специфические для заболевания антитела, в том числе у anti-Smith-негативных пациентов (24,4%, 21/86), анти-дсДНК-негативных пациентов (29,3%, 12/41), пациентов с отрицательным результатом исследования на антинуклеарные антитела (21,4%, 9/42) и anti-Rib-P-негативных пациентов (23,7%, 18/76). Существовали значительные различия между пациентами с СКВ, положительными и отрицательными по anti-CaP, по клиническим и лабораторным показателям, таким как возраст, СОЭ, СРБ, ревматоидный фактор, циклический цитруллинированный пептид III поколения (CCP3), антикардиолипин, D-диполимер, комплемент 3, иммуноглобулин G (IgG), количество эритроцитов и гемоглобина. После поправки на возраст и продолжительность заболевания высокие уровни anti-CaP все еще коррелировали с низким уровнем эритроцитов, гемоглобином и высоким СОЭ, IgG и CCP3. Пациенты с активной СКВ продемонстрировали более высокий anti-CaP IgG, чем пациенты с неактивной формой заболевания. Более того, уровни anti-CaP были значительно выше у пациентов с СКВ с артралгией и/или артритом, чем у пациентов без поражения суставов.

Выводы. Anti-CaP антитела присутствовали у больных СКВ и были связаны с тяжестью заболевания. Они могут служить потенциальным дополнением к другим специфическим аутоантителам для диагностики СКВ и многообещающим маркером для оценки повреждения суставов при данном заболевании.

Li Y, et al. Antibodies against carbamylated vimentin exist in systemic lupus erythematosus and correlate with disease activity. Lupus. 2020.

Подготовила **Дарья Мазенина**

Субаналіз дослідження TWILIGHT: монотерапія тикагрелором у пацієнтів після ЧКВ у зв'язку з ГКС без підйому сегмента ST

Опубліковані раніше результати дослідження TWILIGHT показали, що монотерапія тикагрелором у пацієнтів через 3 міс після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) асоціюється зі зниженням частоти розвитку кровотеч без збільшення ризику розвитку ішемічних ускладнень протягом року. У 2019 році на науковій сесії American Heart Association (AHA) був представлений субаналіз дослідження TWILIGHT, в якому було виокремлено підгрупу пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) без підйому сегмента ST.

Методи. Проведено подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, метою якого було вивчити ефект монотерапії тикагрелором порівняно з комбінованою терапією тикагрелором та аспірином у пацієнтів, які мали високий ризик кровотечі або ішемічної події та перенесли ЧКВ. Пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST у дослідженні було 4614, серед них 2120 – пацієнти з гострим інфарктом міокарда без підйому сегмента ST. Після 3-місячного лікування тикагрелором та аспірином пацієнти, в яких не розвивалися серйозні кровотечі або ішемічні події, продовжували приймати тикагрелор і були випадковим чином розподілені на 2 групи – з додатковим прийомом аспірину або плацебо протягом 1 року. Первинною кінцевою точкою була кровотеча 2, 3 або 5 типу за BARC. Також оцінювалися частота смерті, інфаркту міокарда й інсульту.

Результати. Через 1 рік спостереження частота первинної кінцевої точки (сума випадків кровотеч 2, 3 і 5 типу за BARC) становила 3,6% у групі тикагрелору проти 7,6% у групі тикагеролу й аспірину (відношення шансів (ВШ) 0,47; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,36-0,61). Частота випадків смерті, інфаркту міокарда й інсульту не відрізнялася між групами (4,3% проти 4,4%; ВШ 0,97; 95% ДІ 0,74-1,28).

Висновки. У пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST, які перенесли ЧКВ і пройшли 3-місячний курс лікування тикагрелором та аспірином, продовження лікування у вигляді монотерапії тикагрелором асоціюється зі значно нижчим ризиком розвитку серйозних кровотеч без зростання ризику виникнення ішемічних подій протягом року.

AHA 2019 Presentation Slides. TWILIGHT: Ticagrelor With Aspirin Or Alone In High-Risk Patients After Coronary Intervention For ACS.

Ефективність і безпека низьких доз колхіцину після інфаркту міокарда

Експериментальні та клінічні дослідження підтверджують роль запалення в розвитку атеросклерозу і гострих серцево-судинних подій. Колхіцин – препарат із вираженою протизапальною дією, який широко застосовується для лікування подагри та перикардиту. У дослідженні Low-Dose Colchicine (LoDoCo) було виявлено, що прийом колхіцину пацієнтами зі стабільною ішемічною хворобою серця сприяє зменшенню ризику серцево-судинних подій. Метою цього дослідження було оцінити вплив колхіцину на серцево-судинні події, а також його тривалий профіль безпеки в пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда.

Методи. Проведено рандомізоване подвійне сліпе дослідження, в якому взяли участь пацієнти в перші 30 днів після інфаркту міокарда. Усього в дослідження було включено 4745 пацієнтів, учасників випадковим чином розподілили на 2 групи – низької дози колхіцину (0,5 мг/добу одноразово) та плацебо. Медіана тривалості спостереження дорівнювала 22,6 міс.

Основним критерієм ефективності була частота розвитку серцево-судинної смерті, реанімованої зупинки серця, інфаркту міокарда, інсульту чи стенокардії, що потребувала ургентної госпіталізації та реваскуляризації.

Результати. Первинна кінцева точка була досягнута в 5,5% пацієнтів групи колхіцину порівняно із 7,1% у групі плацебо (відношення ризиків 0,77; 95% ДІ 0,61-0,96; $p=0,02$). Відношення ризиків становило 0,84 (95% ДІ 0,46-1,52) для серцево-судинної смерті, 0,83 (95% ДІ 0,25-2,73) для реанімованої зупинки серця, 0,91 (95% ДІ 0,68-1,21) для інфаркту міокарда, 0,26 (95% ДІ 0,10-0,70) для інсульту та 0,50 (95% ДІ 0,31-0,81) для стенокардії, що потребувала ургентної госпіталізації та реваскуляризації. Про діарею повідомлялося в 9,7% пацієнтів групи колхіцину та у 8,9% учасників групи плацебо ($p=0,35$). Пневмонія як серйозна несприятлива подія мала місце в 0,9% пацієнтів групи колхіцину та в 0,4% учасників групи плацебо ($p=0,03$). На фоні прийому колхіцину не збільшувалася частота розвитку септичного шоку.

Висновки. У пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, щоденний прийом колхіцину в дозі 0,5 мг порівняно з плацебо асоціюється зі зниженням частоти розвитку ішемічних серцево-судинних ускладнень.

Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine After Myocardial Infarction.

N Engl J Med 2019; Nov 16.

Виправлення мутації гена LDLR за допомогою технології CRISPR/Cas9 покращує перебіг атеросклерозу при сімейній гіперхолестеринемії: дослідження in vivo

Мутації рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) є однією з основних причин сімейної гіперхолестеринемії, яка спричиняє розвиток атеросклерозу й асоціюється з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань упродовж життя. Система CRISPR/Cas9 є ефективним інструментом редагування геному, а отже, покращення перебігу захворювань.

Методи. Метою цього дослідження було визначити, чи може редагування мутації гена in vivo через систему CRISPR/Cas9, доставлену аденоасоційованим вірусом, лікувати сімейну гіперхолестеринемію, спричинену мутацією LDLR, у моделі миші. На основі генної мутації, пов'язаної із сімейною гіперхолестеринемією, було виведено лінію мишей із точковою мутацією LDLR LdlrE208X. AAV-CRISPR/Cas9 був розроблений для корекції точкової мутації гена LDLR у гепатоцитах і доставлявся підшкірно мишам LdlrE208X.

Результати. У гомогенних LdlrE208X мишей ($n=6$) було виявлено тяжкий атеросклеротичний фенотип після дієти з високим вмістом жиру. Після застосування технології AAV-CRISPR/Cas9 мутація гена LDLR була виправлена, частково відновлена експресія білка LDLR ($n=6$). Порівняно з контрольними групами ($n=6$ у кожній), у групі AAV-CRISPR/Cas9 спостерігалися зниження рівнів загального холестерину, загальних тригліцеридів і ЛПНЩ у сироватці крові, зменшення атеросклеротичних бляшок і вмісту макрофагів в аорті.

Висновки. Корекція гена LDLR за допомогою технології AAV-CRISPR/Cas9 in vivo може частково відновити експресію LDLR й ефективно покращити фенотипи атеросклерозу в мутантів, забезпечуючи потенційний терапевтичний підхід для лікування хворих на сімейну гіперхолестеринемію.

Zhao H. et al. In Vivo AAV-CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing Ameliorates Atherosclerosis in Familial Hypercholesterolemia. Circulation. 2019.

Ефективність і безпека дапагліфлозину при СН зі зменшеною фракцією викиду відповідно до віку: субаналіз Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF)

Результати дослідження DAPA-HF показали, що дапагліфлозин знижує ризик серцево-судинної смерті та покращує симптоми в пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) зі зменшеною фракцією викиду. На науковій сесії Американської колегії кардіологів 2019 року доповідалися результати аналізу в підгрупах дослідження: вивчалися ефекти дапагліфлозину відповідно до віку, враховуючи потенційне занепокоєння щодо ефективності та безпеки терапії в літніх людей.

Методи. DAPA-HF – рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження, в якому вивчався ефект додавання до стандартної терапії дапагліфлозину 10 мг одноразово порівняно з плацебо. У дослідження включалися пацієнти із СН II функціонального класу за NYHA з фракцією викиду лівого шлуночка <40% і низьким рівнем N-термінального пропептиду натрійуретричного гормону (NT-proBNP).

Усього в дослідження було включено 4744 пацієнти віком від 22 до 94 років, які були рандомізовані на 2 групи – дапагліфлозину або плацебо. Середній вік становив 66,3 року (стандартне відхилення – 10,9 року). У цьому дослідженні пацієнтів розподілили на 4 вікові категорії: <55, 55-64, 65-74 та ≥ 75 років. Загалом 636 (13,4%) пацієнтів були віком до 55 років (середній вік – 49 (44-52) роки), 1242 (26,2%) учасники – віком від 55 до 64 років (середній вік – 60 (58-62) років), 1717 (36,2%) пацієнтів – від 65 до 74 років (середній вік – 69 (67-72) років) і 1149 (24,2%) пацієнтів – ≥ 75 років (середній вік – 79 (76-82) років). Первинною кінцевою точкою були загострення СН або серцево-судинна смерть.

Результати. Частота первинної кінцевої точки для кожної вікової категорії в групі плацебо становила 13,6; 15,7; 15,1 та 18,0, у групі дапагліфлозину – 11,8; 11,4; 11,4 і 12,6 відповідно.

Висновки. Дапагліфлозин знижував ризик серцево-судинної смерті та загострення СН, зменшував вираженість симптомів СН у пацієнтів усіх вікових категорій, що вивчалися в DAPA-HF. Найбільші переваги від прийому дапагліфлозину були зареєстровані в літніх пацієнтів (>75 років). Не було виявлено суттєвої різниці в переносимості між дапагліфлозином та плацебо навіть у літніх осіб.

Martinez F.A., Serenelli M. et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. Circulation 2019; Nov 17.

Підготувала Ксенія Брящей

Предиктори залізодефіцитної анемії в осіб похилого віку на первинній ланці медичної допомоги: європейське мультицентрове дослідження

Вступ

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – поширена причина інвалідизації [1]. У країнах високого рівня достатку головними причинами ЗДА є стани, пов'язані з віком та статтю, наприклад надмірні менструальні кровотечі в жінок фертильного віку та шлунково-кишкові кровотечі в чоловіків та осіб похилого віку [2, 3]. В останніх ЗДА й анемія хронічних хвороб негативно впливають на фізичні та когнітивні функції, а також асоціюються зі збільшенням частоти госпіталізацій і меншою тривалістю виживаності [4, 5]. Відповідно до даних нещодавнього систематичного огляду та метааналізу анемія пов'язана із двократним зростанням частоти значної ослабленості, що, своєю чергою, різко підвищує ризик погіршення стану здоров'я в осіб похилого віку [6]. І анемія, і залізодефіцит продемонстрували несприятливий вплив на асоційовану зі здоров'ям якість життя пацієнтів із кількома хронічними захворюваннями [7-9].

У США залізодефіцит спричинює приблизно 17% випадків анемії в осіб похилого віку [10]. В Італії поширеність ЗДА в пацієнтів первинної ланки медичної допомоги віком ≥65 років становить 8,1 випадку на 1 тис. людино-років [11]. Однак слід зауважити, що ознаки та симптоми анемії можуть бути неспецифічними і часто не привертають уваги лікарів під час огляду пацієнтів похилого віку, оскільки ці ознаки приписують іншим хронічним захворюванням [12].

Отже, розпізнання факторів ризику ЗДА є ключовим у забезпеченні пацієнтів своєчасними діагностичними та лікувальними процедурами, а також у запобіганні середньо- та довготерміновим несприятливим наслідкам цього стану.

Хворий на анемію звертається передусім до лікаря загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ). Ознайомлення сімейного лікаря з достовірною інформацією щодо клінічних предикторів анемії може допомогти йому в процесі диференційного діагнозу та раннього виявлення згаданого стану. Для цього було проведено низку досліджень, зокрема в описуваній роботі проаналізовано чинники, що асоціюються з поширенням ЗДА в пацієнтів похилого віку на первинній ланці медичної допомоги в чотирьох країнах Європи.

Методи

Італійські дані було отримано із загальної бази даних Health Search Database, яка включає електронні записи понад тисячі лікарів ЗПСМ по всій країні. Дані для Бельгії, Іспанії та Німеччини було взято з бази даних IQVIA.

Для оптимізації диференційної діагностики між ЗДА й анемією хронічних захворювань [20] ЗДА визначалася за кодами 280 (Міжнародна класифікація хвороб (МКХ) 9-го перегляду) та D50 (МКХ 10-го перегляду) або, за відсутності кодів, за рівнів гемоглобіну <130 г/л у чоловіків та <120 г/л у жінок у сполученні з умістом феритину <15 нг/мл чи вільних рецепторів трансферину >29,5 нмоль/л або загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки >3,15 мг/л, що були зафіксовані в межах 6 міс до/після визначення гемоглобіну.

У ролі потенційних предикторів ЗДА розглядалися стать, ознаки та симптоми даної хвороби (слабкість, випадіння волосся), супутні патологічні стани і хвороби (поліпи шлунково-кишкового тракту, рак), ятрогенні чинники (штучні клапани серця, прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП),

кортикостероїдів). Загальний тягар коморбідних станів оцінювався за індексом коморбідності Чарлсона (ІКЧ) [21].

Для оцінки предикторів були застосовані метод мультиваріантної регресії Кокса та розрахунок стандартизованих відношень ризиків (сВР) з 95% довірчими інтервалами (ДІ). Статистичний аналіз виконувався за допомогою програмного обладнання STATA 11 (STATA Corp., США).

Результати

У дослідження було включено 24 051 особу віком ≥65 років (Італія – 13 968, Бельгія – 1073, Німеччина – 4825, Іспанія – 4185). У таблиці показано кореляції поширеності ЗДА з проаналізованими чинниками в різних країнах.

У Бельгії та Іспанії в чоловіків спостерігався на 27 та 34% (p<0,05) відповідно вищий ризик ЗДА, ніж у жінок. І навпаки, в Італії ризик був дещо нижчим (на 29%; p<0,05). З більшою поширеністю ЗДА асоціювалися такі симптоми, як слабкість (діапазон сВР 1,14-1,40), головний біль (сВР 1,10; 95% ДІ 1,05-1,14), ксеростомія (сВР 2,07; 95% ДІ 1,03-4,15), і такі хвороби, як поліпоз тонкого кишечника (сВР 23,47; 95% ДІ 3,31-166,65) і рак шлунка (діапазон сВР 2,05-2,42). З високою ймовірністю із ЗДА також асоціювалася низка хронічних захворювань, зокрема шлунково-кишкові хвороби, резекції кишечника в анамнезі, целиакія (сВР 1,42; 95% ДІ 1,07-1,89) та наявність штучних клапанів серця (сВР 1,41; 95% ДІ 1,15-1,74). Вищий ІКЧ також був пов'язаний із більшим ризиком ЗДА у всіх країнах. Крім того, більша частота ЗДА корелювала з уживанням ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (діапазон сВР: 1,12-1,35), кортикостероїдів (сВР 1,69; 95% ДІ 1,23-2,33) та антацидних/противиразкових препаратів (діапазон сВР 1,34-1,56). Уживання НПЗП було пов'язано з достовірно більшою частотою ЗДА в Німеччині, але меншою – в Італії.

Обговорення

Дослідження, яке включало понад 24 тис. осіб похилого віку з Італії, Бельгії, Німеччини та Іспанії, показало, що певні хронічні патологічні стани, а також значна кількість коморбідних захворювань, деякі

Таблиця. Детермінанти поширеності ЗДА в осіб похилого віку (≥65 років) у різних європейських країнах				
Параметр	Італія (n=13 968) сВР (95% ДІ)	Бельгія (n=1073) сВР (95% ДІ)	Німеччина (n=4825) сВР (95% ДІ)	Іспанія (n=4185) сВР (95% ДІ)
Демографічні ознаки				
Жіноча стать	1	1	-	1
Чоловіча стать	0,71 (0,69-0,74)	1,27 (1,12-1,44)	-	1,34 (1,25-1,43)
Ознаки, симптоми				
Слабкість	1,14 (1,02-1,27)	-	1,40 (1,13-1,72)	-
Дратівливість	-	0,80 (0,62-1,04)	-	-
Головний біль	1,10 (1,05-1,14)	-	-	-
Випадіння волосся	-	-	-	1,34 (0,95-1,89)
Ксеростомія	-	-	2,07 (1,03-4,15)	-
Фактори ризику				
Поліпоз стравоходу	-	-	-	-
Поліпоз шлунка	-	-	-	-
Поліпоз тонкого кишечника	-	-	23,47 (3,31-166,65)	-
Поліпоз товстого кишечника	-	-	-	-
Рак стравоходу	-	-	-	-
Рак шлунка	2,42 (2,03-2,87)	-	2,18 (1,52-3,13)	2,05 (1,16-3,61)
Рак тонкого кишечника	-	-	-	-
Рак товстого кишечника	-	-	-	-
Ожиріння	-	-	2,46 (1,85-3,26)	1,49 (1,15-1,93)
Гастрит, пептична виразка	1,13 (1,07-1,19)	-	1,17 (1,08-1,28)	1,11 (0,99-1,24)
Езофагіт	1,3 (1,18-1,43)	1,29 (1,07-1,56)	1,23 (1,12-1,34)	-
Виразковий коліт	-	-	1,43 (0,99-2,07)	-
Хвороба Крона	-	-	2,07 (1,28-3,34)	-
Паразитози	-	-	-	-
Ангіодисплазія	-	-	-	-
Розширення судин шлунка	4,75 (0,67-33,74)	-	-	-
Дивертикул Меккеля	-	-	-	-
Целиакія	-	-	-	1,42 (1,07-1,89)
Інші види мальабсорбції	-	-	-	-
Хвороба Уїппла	-	-	-	-
Лімфангієктазія	1,33 (1-1,79)	2,12 (1,34-3,34)	-	-
Гастректомія, атрофія слизової оболонки шлунка	1,17 (1-1,37)	2,70 (1,12-6,51)	-	-
Резекція або шунтування кишечника	79,75 (11,23-566,44)	-	-	-
Штучний клапан серця	-	-	1,41 (1,15-1,74)	-
Гемоглобінурія	-	-	-	-
ІКЧ				
0	1	1	1	1
1	1,35 (1,29-1,41)	1,61 (1,40-1,86)	1,19 (1,11-1,29)	1,40 (1,29-1,52)
2	1,27 (1,21-1,33)	2,45 (2,03-2,96)	1,48 (1,36-1,61)	1,71 (1,56-1,88)
>2	1,46 (1,39-1,53)	2,51 (1,92-3,28)	1,91 (1,76-2,07)	1,87 (1,71-2,04)
Препарати				
НПЗП	0,94 (0,91-0,97)	-	1,46 (1,35-1,57)	-
АСК	1,12 (1,07-1,17)	1,21 (1,01-1,45)	1,19 (1,07-1,33)	1,35 (1,26-1,44)
Кортикостероїди	-	1,69 (1,23-2,33)	-	-
Антациди та противиразкові засоби	-	1,34 (1,11-1,62)	1,44 (1,32-1,56)	1,56 (1,46-1,66)

симптоми й види фармакологічного лікування є важливими предикторами ЗДА. Ця інформація може допомогти лікарям ЗПСМ вчасно діагностувати ЗДА в цій когорті пацієнтів.

Нестача заліза – один із найпоширеніших дефіцитів нутрієнтів у світі [22]. Відповідно до даних нещодавнього систематичного огляду та метааналізу, у 24% осіб похилого віку з анемією розвивається слабкість. Ризик останньої за наявності анемії є вдвічі вищим [6]. Це означає, що значна частка осіб похилого віку з анемією знаходиться в групі ризику несприятливих для здоров'я наслідків. Цікаво, що в ослаблених людей похилого віку із ЗДА ризик таких наслідків можна зменшити за умови вчасного початку інтенсивного лікування [23]. Анемія може спричинити низку симптомів, що часто мають місце в осіб цієї вікової когорти, зокрема слабкість, підвищену втомлюваність і задишку. Крім того, анемія може знижувати клінічний поріг, тобто сприяти посиленню проявів таких захворювань, як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність та хронічні респіраторні захворювання. Через це анемія асоціюється з підвищенням захворюваності, смертності та використанням медичних ресурсів особами похилого віку, а вчасне розпізнання цього стану здатне допомогти уникнути або відтермінувати численні несприятливі наслідки [24].

Результати дослідження підтверджують вищий ризик ЗДА в пацієнтів із хворобами, які супроводжуються кровотечами або порушенням всмоктування в шлунково-кишковому тракті, на кшталт раку шлунка, гастритів та виразки шлунка, стану після гастректомії, резекції або шунтування кишечника, атрофії шлунка, езофагіту, хвороби Крона, целиакії, лімфангіектазії та поліпозу тонкого кишечника [25, 26].

Водночас у ході дослідження було виявлено більшу ймовірність розвитку ЗДА в пацієнтів зі скаргами на слабкість, дратівливість чи ксеростомію, які можуть бути симптомами саме анемії. Власне, вони є проявами явної анемії, недіагностованої в даного контингенту хворих, незважаючи на наявність подібних скарг. Було

зафіксовано також більший ризик ЗДА в пацієнтів зі штучними клапанами, що можна пояснити гемолізом – ускладненням після хірургічних втручань на мітральному клапані [27]. Корекція залізодефіциту може сприяти клінічному покращанню в пацієнтів із вищезгаданими станами.

У дослідженні застосування НПЗП супроводжувалося більшим ризиком ЗДА в Німеччині, однак негативно асоціювалося з кількістю анемій в Італії. Перший висновок відповідає добре відомому факту щодо пошкодження шлунка та появи кровотеч унаслідок прийому НПЗП, другий – може бути зумовлений методологічними неточностями [28]. Наприклад, обернену асоціацію можна пояснити тим, що НПЗП призначають хворим із кращим станом здоров'я. Було виявлено цікавий факт: щодо АСК збільшення ризику спостерігалось у всіх проаналізованих країнах, імовірно, як наслідок її тривалого застосування в низьких дозах для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. Оскільки кислота шлункового соку є необхідною для оптимального всмоктування заліза в кишечнику, застосування антацидів і противиразкових засобів супроводжувалося зростанням ризику ЗДА. Крім того, з урахуванням показань до призначення цих препаратів, антациди можуть бути опосередкованим свідченням наявності хвороб, які підвищують ризик шлунково-кишкових кровотеч. Це також може пояснювати тісний зв'язок між ЗДА та вживанням антацидів.

Згідно з результатами попередніх робіт, у ході яких автори виявили очевидну асоціацію ожиріння із залізодефіцитом [29], дане дослідження підтвердило, що ожиріння значуще підвищує ризик ЗДА. Потенційні пояснення цього факту включають низький рівень уживання залізовмісних продуктів, підвищену потребу в залізі та/або порушене його всмоктування, імовірно, унаслідок дії антацидів, які часто призначають пацієнтам з ожирінням для контролю симптомів кислотозалежних захворювань. Крім того, важливу роль може відігравати пов'язане з ожирінням запалення внаслідок активації гепцидину [29].

Той факт, що мультиваріантні моделі включали не всі проаналізовані чинники, може бути пояснений незначною частотою деяких із них, що знижує точність аналізу. Наприклад, дратівливість виступала предиктором ЗДА лише в Бельгії; ксеростомія, поліпоз тонкого кишечника, хвороба Крона та наявність штучних клапанів – лише в Німеччині; розширення судин шлунка – лише в Італії; випадіння волосся – лише в Іспанії. Проте ці симптоми та захворювання є відомими детермінантами поширеності ЗДА [29].

Головним обмеженням дослідження стала нестача інформації щодо потенційних відмінностей у харчових звичках, які можуть виступати важливим фактором ризику. Наприклад, рівень уживання харчових волокон може впливати на ризик ЗДА та відповідь на препарати заліза [29].

Висновки

Результати описуваного дослідження можуть повернути більше уваги лікарів ЗПСМ до предикторів ЗДА й асоційованих із цією анемією чинників в осіб похилого віку, а також зменшити тягар ЗДА на первинній ланці медичної допомоги. Цей експеримент підтвердив роль шлунково-кишкових захворювань, деяких клінічних ознак і симптомів (ожиріння, слабкість, дратівливість, ксеростомія), застосування певних ліків (НПЗП) як предикторів ЗДА й ознак, асоційованих із цим захворюванням. Це підкреслює важливість обстеження верхніх та нижніх відділів шлунково-кишкового тракту в усіх пацієнтів із підтвердженим діагнозом ЗДА за відсутності інших очевидних причин анемії (явна не шлунково-кишкова кровотеча).

Vetrano D.L., Zuccheli A., Marconi E. et al. Predictors of iron-deficiency anemia in primary care older adults: a real-world European multi-country longitudinal study. Aging Clinical and Experimental Research, 2020.

Переклала з англ. **Лариса Стрільчук**



AHOHC

ГС «Всеукраїнський альянс офтальмологів»

OphthalmicHUB 2020

20-21 березня, м. Київ

Місце проведення: Ramada Encore (Столичне шосе, 103).

Основні напрями

- Організація офтальмологічної допомоги в Україні.

Імплементація міжнародних протоколів

- Патологія рефракції і сучасні способи її корекції. Пресбіопія. Катаракта. Що нового в інтраокулярній корекції?

- Патологія сітківки. Медикаментозні і хірургічні методи лікування

- Досягнення мікроінвазивної хірургії глауками

- Сучасні лазерні технології в офтальмології

- Інноваційні методи діагностики захворювань органа зору

- Захворювання очної поверхні і придатків ока

- Нейроофтальмологія, офтальмоонкологія

- Генетика. Медичне право, маркетинг

Конференція акредитована European Accreditation Council for Continuing Medical Education, що надає можливість учасникам заходу отримати 10 European CME credits та, відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446, 20 балів БІР.

Оргкомітет
Куксенко Володимир
E-mail: kuksenko@ophthalmic-hub.com
тел.: +380 (67) 444-16-35
Федоренко Леся
E-mail: fedorenko@healthhub.com.ua
тел.: +380 (96) 476-23-13



ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше 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. Генерала Шаповала, 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 – 405 грн;
- на 6 місяців – 810 грн;
- на 12 місяців – 1620 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800
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 – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 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 – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 570 грн, на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: **podpiska@health-ua.com**, www.health-ua.com

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com



повна версія всіх номерів
медичної газети «Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первые генерики апиксабана

23 декабря Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (The U.S. Food and Drug Administration – FDA) одобрило две заявки на генерики таблетированного препарата Эликвис/Eliquis (апиксабан), применяемого для снижения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

Апиксабан также показан для профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ), который может привести к тромбозам легочной артерии (ТЭЛА), у пациентов, перенесших операцию по замене тазобедренного или коленного суставов. Кроме того, апиксабан показан для лечения ТГВ и ТЭЛА и снижения риска их рецидивов после начальной терапии.

«Сегодняшние одобрения первых генериков апиксабана являются примером того, как программа поддержки генерических препаратов FDA улучшает доступ к недорогим, безопасным и высококачественным лекарствам, – сказала Джанет Вудкок (Janet Woodcock), директор Центра по оценкам и исследованиям лекарственных средств FDA. – Эти разрешения обозначают первые одобрения прямого перорального антикоагулянта».

Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, в США от 2,7 до 6,1 млн человек страдают ФП. Многие из этих людей используют антикоагулянты или препараты против свертывания крови, чтобы уменьшить этот риск.

Следует помнить, что при ранней отмене апиксабана существует повышенный риск тромботических явлений. Кроме того, у пациентов, получающих апиксабан, при проведении нейроаксиальной анестезии или спинномозговой пункции могут возникать эпидуральные или спинальные гематомы, способные привести к длительному или постоянному параличу. Пациентам с протезами клапанов сердца не следует принимать апиксабан.

Как и в случае других одобренных FDA антисвертывающих препаратов, кровотечение, в том числе опасное для жизни и смертельное, является наиболее серьезным риском применения апиксабана.

Разрешения выданы компаниям Micro Labs Limited и Mylan Pharmaceuticals Inc.

FDA одобрило новое лечение взрослых пациентов с мигренью

23 декабря FDA одобрило препарат Убрелви/Ubrelvy (уброгепант) для острого (немедленного) лечения мигрени с аурой (сенсорной или визуальной) или без нее у взрослых. Важно отметить, что уброгепант не показан для профилактического лечения мигрени. Это первый препарат в классе пероральных антагонистов пептидных рецепторов, связанных с геном кальцитонина, который одобрен для острого лечения мигрени.

«Мигрень часто является инвалидизирующим заболеванием, поражающим около 37 млн человек в США. FDA радо одобрить новое лечение для пациентов с мигренью и будет продолжать работать с заинтересованными сторонами для содействия разработке новых безопасных и эффективных методов лечения мигрени», – отметил Билли Данн (Billy Dunn), исполняющий обязанности директора отделения нейробиологии Центра по оценкам и исследованиям лекарственных средств FDA.

Головная боль при мигрени часто описывается как сильная и пульсирующая в одной области головы. Дополнительные симптомы включают тошноту и/или рвоту и чувствительность к свету и звуку. Примерно у трети пациентов с мигренью также возникает аура незадолго до приступа мигрени. Аура может появляться в виде мигающих огней, зигзагообразных линий или временной потери зрения. Мигрень часто может быть вызвана различными факторами, включая стресс, гормональные изменения, яркие или мигающие огни, недостаток пищи или сна и диеты. Мигрень отмечается в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин, и поражает более 10% населения во всем мире.

Эффективность уброгепанта для острого лечения мигрени была продемонстрирована в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (n=1439). Взрослые пациенты с мигренью в анамнезе, с аурой и без нее, получили одобренные дозы Убрелви для лечения продолжающейся мигрени. В обоих исследованиях процент пациентов, у которых препарат был эффективен в течение 2 часов после лечения (уменьшение выраженности головной боли от умеренной или сильной до ее отсутствия) и у которых наиболее неприятный симптом мигрени (тошнота, чувствительность к свету или звуку) прекратился через 2 часа после лечения, был значительно выше по сравнению с принимавшими плацебо. Пациентам было разрешено принимать их обычное острое лечение мигрени по крайней мере спустя 2 часа после приема Убрелви. 23% пациентов принимали профилактические лекарства от мигрени.

Наиболее частыми побочными эффектами, о которых сообщали пациенты в клинических исследованиях, были тошнота, усталость и сухость во рту. Убрелви противопоказан для сочетанного применения с сильными ингибиторами CYP 3A4.

Препарат производит компания Allergan USA Inc.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

НОВОСТИ ВОЗ

2020-й – Международный год работников сестринских и акушерских служб

Медсестры и акушерки играют важнейшую роль в оказании услуг здравоохранения. Они посвящают свою жизнь помощи матерям и детям, делают жизненно важные прививки и дают медицинские рекомендации, ухаживают за пожилыми людьми и в целом удовлетворяют основные повседневные потребности населения в области здравоохранения. Зачастую для местного населения они являются первым и единственным источником медицинской помощи. Достижение всеобщего охвата услугами здравоохранения к 2030 г. потребует создания 9 млн дополнительных рабочих мест в области сестринского и акушерского дела. Поэтому Всемирная ассамблея здравоохранения приняла решение провозгласить 2020-й Международным годом работников сестринских и акушерских служб. К ВОЗ присоединились Международная конфедерация акушерок (МКА), Международный совет медицинских сестер (МСМ), организация «Nursing now» и Фонд ООН в области народонаселения (UNFPA). Слишком часто труд работников сестринских и акушерских служб остается недооцененным, в результате чего они не могут в полной мере реализовать свой потенциал. В 2020 г. ВОЗ будет выступать за то, чтобы все члены сестринского и акушерского персонала имели возможность работать в обстановке безопасности и уважения со стороны коллег-медиков и местного населения, имели доступ к нормально функционирующим службам здравоохранения и чтобы их деятельность была интегрирована с деятельностью других специалистов здравоохранения. Кроме того, укрепление сестринского и акушерского дела будет способствовать гендерному равенству (ЦУР 5), развитию экономики (ЦУР 8) и достижению других целей в области устойчивого развития.

В апреле 2020 г. планируется публикация доклада о положении сестринского дела в мире. В этом докладе будет дано общее описание положения дел с сестринскими кадрами во всем мире. Он послужит опорой для научно обоснованного планирования в интересах максимальной реализации потенциала этой категории медицинских работников, повышения уровня здоровья и благополучия всех людей и достижения конкретных результатов в отношении всеобщего охвата услугами здравоохранения (ВОУЗ) и целей в области устойчивого развития (ЦУР). Доклад будет способствовать формированию повестки дня в области сбора данных, стимулирует диалог по вопросам политики, даст импульс научной работе и информационно-разъяснительной деятельности, а также инвестициям в развитие трудовых ресурсов здравоохранения на благо будущих поколений.

Более трети стран с низким и средним уровнем дохода одновременно сталкиваются с двумя формами неполноценного питания

В результате быстрого изменения продовольственных систем в различных странах проблемы недоедания и ожирения все чаще оказываются связаны между собой, и для комплексного сокращения масштабов и той и другой проблемы требуется новый подход. По данным нового отчета, опубликованного 16 декабря в серии из четырех статей в журнале Lancet, это явление особенно актуально в странах с низким и средним уровнем дохода. Двойное бремя неполноценного питания затрагивает более трети таких стран, особенно в Африке к югу от Сахары, Южной и Восточной Азии и Тихоокеанском бассейне (45 из 123 стран в 1990-е годы и 48 из 126 стран за период с 2010 г.).

Недоедание и ожирение могут иметь пагубные последствия для будущих поколений, поскольку дети недоедающих или, наоборот, страдающих ожирением матерей нередко испытывают проблемы со здоровьем. При этом в ходе быстрого изменения продовольственных систем все больше людей в различные периоды жизни сталкиваются и с той и с другой формой неполноценного питания, что только усугубляет их вред для здоровья населения.

Согласно оценкам, почти 2,3 млрд детей и взрослых в мире страдают ожирением, а более 150 млн детей – задержками развития. Однако в странах с низким и средним уровнем дохода эти негативные тенденции могут сосуществовать – в жизни отдельного человека, семьи, общества и страны. Данное пересечение проблем, известное как двойное бремя неполноценного питания, а также его возможные причины в виде изменений в обществе и продовольственных системах, его биологические механизмы и последствия, а также политические меры, помогающие решить проблему неполноценного питания во всех ее проявлениях, рассматриваются в новом докладе.

Анализируя данные обследований, проведенных в странах с низким и средним уровнем дохода в 1990-е и 2010-е гг. авторы выделили страны, страдающие от двойного бремени неполноценного питания (то есть страны, в которых свыше 15% населения страдает истощением, более 30% – задержками развития, у более чем 20% женщин наблюдается худоба, а более 20% жителей имеют избыточную массу тела).

По сравнению с 1990-ми за годы, истекшие с 2010 г., с двойным бременем неполноценного питания впервые столкнулись 14 стран мира из числа стран с наименьшими показателями дохода. Однако в отличие от 1990-х гг. проблема за этот период затронула меньшее число стран с низким и средним уровнем дохода, которые имеют наиболее высокие показатели благосостояния в своих категориях. По мнению авторов, это свидетельствует о распространении избыточной массы тела среди жителей беднейших стран, в которых до сих пор встречаются задержки развития, истощение и худоба.

Качественный рацион сокращает риск всех форм неполноценного питания, способствуя здоровому росту, развитию и формированию иммунитета и предотвращая ожирение и неинфекционные заболевания (НИЗ) в течение всей жизни. Составляющие здорового питания включают в себя: оптимальное грудное вскармливание в первые два года жизни; активное потребление разнообразных овощей и фруктов, цельнозерновых продуктов, пищевых волокон, орехов и семян; умеренное потребление пищевых продуктов растительного происхождения; минимальное потребление технологически обработанных мясных продуктов, а также продуктов питания и напитков с высокой энергетической плотностью и добавками в виде сахара, насыщенных жиров, трансжиров и соли.

Неполноценное питание в раннем возрасте и дальнейшее появление избыточного веса у ребенка в школьные годы повышают риск развития целого ряда НИЗ, в результате чего двойное бремя неполноценного питания становится ведущим фактором распространения глобальных эпидемий диабета 2 типа, гипертонии, инсультов и сердечно-сосудистых заболеваний. Отрицательные последствия могут передаваться новым поколениям: так, у страдающих ожирением матерей, не получавших достаточно питательных веществ в первые годы своей жизни, выше риск того, что ожирением будут страдать и их дети.

Традиционно эти и другие физиологически значимые факторы, в частности питание на ранних этапах жизни, качество рациона, социально-экономические факторы и факторы среды, не учитывались при принятии мер по борьбе со всеми формами неполноценного питания. Имеются также некоторые данные о том, что программы по борьбе с недоеданием в странах с низким и средним уровнем дохода, переживающих быстрое изменение факторов среды, привели к непреднамеренному повышению рисков ожирения и связанных с питанием НИЗ.

Программы по ликвидации недоедания нельзя не продолжать, но в них необходимо внести изменения, помогающие избежать вреда. В ходе реализации существующих программ службы здравоохранения, системы социального обеспечения, образовательные учреждения и организации сельскохозяйственного и продовольственного сектора имеют широкие возможности для противодействия ожирению и связанным с питанием НИЗ.

В отчете определяются «меры двойного назначения», благодаря которым одни и те же мероприятия, программы или стратегии могут одновременно предупреждать или сокращать не только риск дефицита питательных веществ и связанной с этим пониженной массы тела, истощения, задержек развития или недостатка микроэлементов, но и риск ожирения или НИЗ. К ним относится целый ряд мер: от повышения качества дородовой помощи и распространения методов грудного вскармливания до оказания социальной помощи и формирования новой сельскохозяйственной и продовольственной политики, во главу угла которой будет поставлено здоровое питание.

Для достижения системных изменений, необходимых для ликвидации всех форм неполноценного питания, авторы призывают правительства, ООН, гражданское общество, научные круги, СМИ, доноров, частный сектор и экономические платформы принять меры по ликвидации двойного бремени неполноценного питания и привлечь к их реализации новых участников, включая организации низового уровня, сельскохозяйственных производителей и их профессиональные союзы, религиозных лидеров, движения за здоровье планеты, новаторов и инвесторов, финансирующих компании, придерживающиеся этических и экологических норм, а также градоначальников и ассоциации потребителей.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Подготовила **Ольга Татаренко**

Клінічні рекомендації Іспанського товариства медичної онкології з первинної профілактики раку (2018)

Рак є однією з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Популяційні дані вказують, що частота новоутворень продовжує зростати й у 2035 р. сягне 24 млн випадків.

Хоча деякі автори стверджують, що пухлини є наслідками випадкових мутацій під час поділу клітин, більшість літературних даних підтримує думку, що значної частини цих випадків можна уникнути завдяки зміні способу життя [1]. Первинна профілактика спрямована на запобігання розвитку хвороби шляхом зменшення контакту зі шкідливими факторами та збільшення – із захисними [2].

Куріння

Куріння є головною причиною раку, впливу якої можна уникнути. Вживання тютюну зумовлює понад 1 млн смертей від раку на рік. Канцерогенність сигаретного диму та бездимних сигарет добре доведена (ступінь 1A). Дослідження на лабораторних тваринах виявили в тютюновому димі 62 канцерогени, 15 з яких спричиняють пухлини й у людини. Канцерогенез під дією куріння підтверджено в різноманітних дослідженнях: проспективних, епідеміологічних, «випадок – контроль» [3].

Вживання тютюну призводить щонайменше до 14 типів раку, найпоширенішим і найбільш смертельним з яких є рак легень. Його головною детермінантою є тривалість куріння, проте ризик підвищується також паралельно кількості викурених сигарет. Куріння збільшує ризик усіх гістологічних типів раку легень у обох статей. Припинення куріння в будь-якому віці запобігає наростанню ризику хвороб, асоційованих з активним курінням, хоча ризик новоутворень у колишніх курців іще протягом багатьох років залишається вищим, аніж у осіб, які ніколи не курили.

Куріння тютюнових виробів також є провідною причиною карцином сечового міхура, уретри та нирок. Існує причинно-наслідковий зв'язок між курінням і раком ротової порожнини, глотки, горла, приносних пазух і стравоходу, ризик яких додатково збільшується внаслідок одночасного вживання алкоголю. Із курінням тісно пов'язані рак підшлункової залози, шлунка, печінки, шийки матки, мієлоїдна лейкемія. У пасивних курців збільшується ймовірність розвитку раку легень, гортані та глотки.

Вживання алкоголю

Разом із надмірною масою тіла вживання алкоголю є ключовим харчовим фактором ризику раку. Головним канцерогеном алкогольних напоїв є ацетальдегід – активний метаболіт етанолу [4]. Біологічні дані, результати експериментів на тваринах та епідеміологічні дослідження обґрунтували доцільність включення алкоголю до 1-ї групи канцерогенів людини (ступінь 1A). Існує достатньо доказів того, що вживання алкоголю відіграє причинну роль у розвитку сквамозноклітинних карцином рота, гортані, глотки та стравоходу (стосовно пухлин зазначених органів існує найбільша доказова база; вплив алкоголю в цьому випадку синергетичний із тютюнопалінням), а також молочної залози, печінки, товстого кишечника, в тому числі прямої кишки. Наявні також докази ймовірного зв'язку вживання алкоголю з раком шлунка та підшлункової залози.

Механізм канцерогенної дії алкоголю включає пряме пошкодження клітин верхніх відділів шлунково-кишкового тракту; зміни метилювання ДНК, які збільшують чутливість до мутацій; підвищення вмісту ацетальдегіду, що стимулює проліферацію епітеліальних клітин і спричиняє утворення адуктів ДНК. Доведено, що зв'язок між вживанням алкоголю та ризиком раку модифікується генетичними варіаціями в карбоновому й ацетальдегідному метаболічних шляхах. Ризик розвитку раку зростає лінійно зі збільшенням щоденного вживання алкоголю. Вираженість ризику варіює залежно від типу раку; мінімального порогу безпечного споживання не встановлено. Асоціація з раком грудей є особливо вражаючою, оскільки вже 1 умовна одиниця алкоголю на день пов'язана з незначним, але достовірним підвищенням ризику розвитку цієї пухлини.

Вважається, що протекторний ефект стосовно новоутворень чинить достатнє вживання фолатів. І навпаки, харчування, бідне на фрукти й овочі, посилює канцерогенез сквамозноклітинних карцином оториноларингологічного профілю. Для більшості анатомічних ділянок відмінностей залежно від типу алкогольного напою виявлено не було.

Розраховано, що 30-35% усіх злоякісних пухлин пов'язані з харчуванням, і є достатньо наукових даних для впровадження дієтичних рекомендацій у профілактику

раку [5]. Зв'язок між харчуванням і раком давно відомий, однак на ці дані істотно впливає упередженість і комерційні інтереси. У таблиці 1 наведено харчові рекомендації із запобігання раку, представлені провідними світовими організаціями. Ці рекомендації ґрунтуються на доказовій базі та відповідають одні одним.

Більшість даних щодо харчування походять із ретроспективних метааналізів досліджень «випадок – контроль» і проспективних когортних досліджень. Провести проспективні рандомізовані дослідження в цій галузі складніше, зважаючи на труднощі в гарантуванні та перевірки довготривалої прихильності пацієнтів до певного харчування [6].

У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі 93 досліджень, які включали понад 85 тис. випадків і 100 тис. контролів, найбільш якісні докази отримані стосовно зв'язку здорового харчування зі зниженням ризику раку товстого кишечника та грудної залози (особливо гормононегативних пухлин у жінок у постменопаузі), а також стосовно асоціації неправильного харчування з підвищенням ризику раку товстого кишечника (ступінь 1B) [7]. Дещо менше доказів існує щодо зв'язку неправильного харчування з ризиком раку верхніх дихальних шляхів, травної системи, яєчників, ендометрію та простати. Ці результати свідчать про потенційну роль харчування при різних видах новоутворень, але докази недостатньо переконливі: виявлений зв'язок може підлягати впливу інших факторів.

Інший систематичний огляд і метааналіз [8] оцінював зв'язок між прихильністю до наявних рекомендацій із харчування та фізичної активності (ФА) й загальною поширеністю раку та смертністю з цієї причини. Було проаналізовано 233 потенційно важливі дослідження та 12 проспективних публікацій, які відповідали рекомендаціям Американського товариства раку та Світового фонду досліджень раку. Було виявлено стале зниження ризику раку для певних анатомічних ділянок (ступінь 1B). Високий рівень прихильності до рекомендацій порівняно з низьким достовірно асоціювався зі зниженням загальної поширеності колоректального раку на 10-61% у обох статей. Було також виявлено стале достовірне зниження поширеності раку грудної залози (19-60%) та ендометрію (23-60%). Результати стосовно раку легень були суперечливими. Істотного зв'язку для раку яєчників або простати виявлено не було.

Експерти Міжнародного агентства з досліджень раку проаналізували результати понад 800 епідеміологічних досліджень із метою виявлення зв'язку між раком і вживанням червоного м'яса чи продуктів м'ясоковбасного виробництва в різних країнах. Більшість епідеміологічних даних стосувалися колоректального раку; пряму кореляцію між ризиком розвитку цих пухлин і вживанням червоного м'яса чи продуктів м'ясоковбасного виробництва було виявлено в 14 та 12 когортних дослідженнях відповідно [9]. У когортних дослідженнях і популяційних дослідженнях «випадок – контроль» було також виявлено прямий зв'язок між споживанням червоного м'яса та раком підшлункової залози, а також між споживанням продуктів м'ясоковбасного виробництва та раком шлунка. На основі даних стосовно колоректального раку вживання останніх було класифіковано як канцерогенне для людини (ступінь 1A). Вживання червоного м'яса розглядається як імовірно канцерогенне (ступінь 1B).

Ожиріння та рак

Зв'язку надлишкової маси тіла й ожиріння з різними видами раку присвячено понад 1000 епідеміологічних досліджень і метааналізів. Загальний висновок є таким: підтримання нормальної маси тіла сприяє зниженню ризику розвитку певних типів пухлин, що свідчить про профілактичний ефект нормалізації ваги, хоча ця інформація потребує підтвердження в подальших дослідженнях.

Після ретельного аналізу доказової бази експерти Міжнародного агентства з досліджень раку дійшли висновку, що відсутність надлишкової маси тіла або ожиріння зменшує ймовірність розвитку раку товстого кишечника, стравоходу (аденокарциноми), нирковоклітинної карциноми, раку грудей і матки в жінок після менопаузи, раку печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, яєчників, щитоподібної залози, а також множинної мієломи та менінгіоми [10]. Крім того, підтверджена асоціація високого індексу маси тіла з нижчою загальною виживаністю при раку грудей, хоча доказова база для інших пухлин є суперечливою.

Відповідно до даних обсерваційних досліджень, втрата ваги після баріатричного хірургічного втручання знижує ризик раку грудної залози та ендометрію, хоча кількість та якість цих досліджень не дає змоги зробити остаточні висновки.

Фізична активність

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає ФА як будь-які рухи тіла, зумовлені роботою скелетних м'язів, які потребують витрат енергії [11]. Нестача ФА

Таблиця 1. Рекомендації з харчування, адаптовані з настанов Світового фонду досліджень раку, Американського товариства раку та Європейського кодексу боротьби з раком		
Світовий фонд досліджень раку	Американське товариство раку	Європейський кодекс боротьби з раком
Підтримуйте здорову вагу протягом життя	Підтримуйте якомога менший уміст жиру в організмі, не досягаючи рівня недостатньої маси тіла; уникайте надмірного набору ваги в будь-якому віці; якщо наявна надлишкова маса тіла або ожиріння, зменште вагу	Підтримуйте здорову вагу протягом життя
Обмежте споживання висококалорійної їжі й уникайте цукровмісних напоїв	Вживайте їжу та напої в таких кількостях, які забезпечують досягнення та підтримку здорової маси тіла	Обмежте споживання висококалорійної їжі
Основою щоденного харчування мають бути овочі. Кожен прийом їжі має включати цільні злаки, бобові, некрохмалисті овочі та фрукти	Обирайте цільні злаки замість оброблених зернових продуктів	Їжте багато цільних злаків, бобових, овочів і фруктів
Обмежте кількість солі та солених продуктів	Їжте щонайменше 2,5 чашки овочів і фруктів щодня	Уникайте цукровмісних напоїв
Обмежте вживання червоного м'яса та продуктів м'ясоковбасного виробництва	Обмежте вживання червоного м'яса та продуктів м'ясоковбасного виробництва	Обмежте вживання червоного м'яса й уникайте продуктів м'ясоковбасного виробництва
Обмежте вживання алкоголю	Обмежте вживання алкоголю до 1 умовної одиниці на день для жінок і 2 – для чоловіків	Обмежте або уникайте алкогольних напоїв
Не застосовуйте дієтичні добавки для профілактики раку	Дієтичні добавки не знижують ризику раку; якщо ви приймаєте вітаміни чи мінерали, не перевищуйте рекомендованої денної дози	–

Таблиця 2. Докази переваг ФА при раку грудної залози й ендометрію, колоректальному раку	
Колоректальний рак	Метааналіз 52 епідеміологічних досліджень, присвячених зв'язку між ФА та ризиком раку товстого кишечника, виявив на 24% менший ризик цього підвиду раку в осіб, які були більш фізично активними
	Узагальнений аналіз даних 12 проспективних когортних досліджень показав, що ФА у вільний час забезпечує зниження ризику раку товстого кишечника на 16%, передусім у осіб із проксимально розташованими пухлинами
	ФА асоціюється з нижчим ризиком розвитку аденом
Рак грудної залози	Метааналіз 31 проспективного дослідження виявив, що з ФА асоціювалося зниження ризику раку грудей у середньому на 12%
	Регулярна ФА асоціювалася зі зниженням ймовірності раку грудей у жінок у пре- та постменопаузальному періоді, хоча зниження було вираженішим у жінок у постменопаузі
	У жінок, які підвищують свою ФА після менопаузи, ризик раку грудей знижується порівняно з жінками, котрі цього не роблять
Рак ендометрію	Метааналіз 33 досліджень виявив, що в жінок із високим рівнем ФА середній ризик раку ендометрію був на 20% нижчим, аніж у жінок із низьким рівнем ФА
	Асоціація рівня ФА з ризиком раку ендометрію може відображати вплив ФА на ожиріння – відомий фактор ризику цього виду раку

є важливим фактором зростання смертності та безпосередньо пов'язана з 6% усіх смертей у світі [12]. Доказова база, що стосується впливу ФА на зниження ризику раку, походить більшою мірою з обсерваційних досліджень (ступінь ІС). У таблиці 2 представлено докази, наявні для найбільш вивчених типів пухлин.

Стан довкілля та професійна діяльність

Встановлено, що контакт із низкою хімічних, фізичних і біологічних чинників під час професійної діяльності підвищує ризик новоутворень. Наразі відомо 25 хімічних агентів різного роду, професійний контакт з якими є доведено канцерогенним, а також 25 імовірних канцерогенів. Деякі з цих агентів (азбест, діоксид кремнію та важкі метали) трапляються в роботі представників багатьох професій, тоді як інші канцерогени мають лише історичне значення (гірничий газ, 2-нафтиламін). Їхня канцерогенність була доведена в експериментах на тваринах, а докази канцерогенності в людей менш переконливі та ґрунтуються на даних епідеміологічних досліджень (ступінь 2С). Отже, професійний контакт із низкою хімічних агентів спричиняє зростання ризику раку (табл. 3). Близько 4-5% усіх випадків раку в розвинених країнах приписують впливу несприятливих чинників під час професійної діяльності, й лідером у цьому списку є рак легень [13, 14]. Канцерогенним чинником також може виступати забруднення довкілля, зокрема повітря, води та ґрунту. Оскільки люди не здатні контролювати ступінь власного контакту з речовинами, що забруднюють навколишнє середовище, за оцінками експертів, ці речовини спричиняють 1-4% випадків раку в розвинених країнах (ступінь 2С). Найбільша доказова база стосовно канцерогенності наявна для азбесту (контакт, не пов'язаний із професійною діяльністю), токсинами в повітрі (на вулиці та в приміщеннях) і воді (продукти хлорування) [13, 14].

Ультрафіолетове опромінення (УФО)

УФО, що належить до канцерогенів 1-ї групи, може походити з природних джерел, передусім від сонця, а також зі штучних джерел (солярії). УФО є головним канцерогеном для розвитку раку шкіри (РШ) [15], поширеність якого швидко зростає. Різні патерни контакту із сонячним промінням асоціюються з різними типами РШ. Хронічний або професійний контакт пов'язаний із розвитком сквамозноклітинних карцином і деяких типів злоякісної меланоми, тоді як потужний періодичний контакт і сонячні опіки в дитинстві та підлітковому віці асоціюються з базальноклітинними карциномами та злоякісною меланомою [17]. Хоча існують інші фактори ризику РШ на кшталт фототипу, сімейного анамнезу чи наявності трансплантованого паренхіматозного органа, УФО є головним модифікованим фактором, уникнення якого здатне зменшити ймовірність розвитку цього типу пухлин. У таблиці 4 підсумовано профілактичні заходи для запобігання шкідливому впливу УФО [16, 17]. Існують наукові докази ролі інфекцій, спричинених різними мікроорганізмами, в розвитку та проліферації пухлин. Інфекційні чинники зумовлюють один із п'яти випадків раку внаслідок імуносупресії, перетворення клітин і порушень клітинного циклу [18].

Найвищий рівень доказовості властивий таким зв'язкам між інфекцією та пухлиною:

- вірус папіломи людини та рак шийки матки, аногенітальний рак, сквамозноклітинна карцинома голови та шиї [19];
- віруси гепатиту В і С та гепатоцелюлярна карцинома [20];
- вірус HTLV-1 і Т-клітинна лейкемія в дорослих;
- вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) 1 типу та саркома Капоші й негоджкінська лімфома;
- вірус герпесу 8 типу та саркома Капоші й лімфоми;
- вірус Епштейна – Барр і лімфома Беркітта;
- *Helicobacter pylori* та новоутворення травної системи, зокрема MALT-лімфоми та карцинома шлунка;
- різні черви-сисунки та холангіокарцинома й гепатоцелюлярна карцинома.

Ці інфекції розповсюджуються через кров та інші рідини організму, що відкриває можливості для профілактики (скринінгові аналізи крові, запобігання користуванню спільними шприцами в осіб, які вживають наркотики, тощо). Ефективними також є щеплення від гепатиту В та інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини. Останнє рекомендується дітям, а також молодим людям обох статей, які не були щеплені в дитинстві.

Антиретровірусна терапія, спрямована на ВІЛ, зменшила кількість асоційованих із цим вірусом лімфом, а протівірусне лікування при гепатиті В – кількість випадків гепатоцелюлярної карциноми.

Соціоекономічні фактори

У 2005 р. було проведено огляд досліджень, присвячених впливу соціоекономічних детермінант на поширеність раку та відповідну смертність у Північній Америці. Було зроблено висновок: незважаючи на значущість проблеми,

Таблиця 3. Канцерогенні хімікати, контакт з якими переважно зумовлений професійною діяльністю		
Речовина	Локалізація чи вид раку	Використання
4-амінобіфеніл	Сечовий міхур	Виробництво резини
Миш'як і його сполуки*	Легені, шкіра	Виробництво скла, металів, пестицидів
Азбест	Легені, плевра, очеревина	Виробництво ізолявальних і фільтрувальних матеріалів, текстилю
Бензол	Лейкемія	Розчинники, паливо
Бензидин	Сечовий міхур	Виробництво фарб/барвників
Берилій і його сполуки	Легені	Аерокосмічна індустрія, виробництво металів
Біс-хлорометиловий ефір	Легені	Проміжний продукт хімічних виробництв
Кадмій і його сполуки	Легені	Виробництво фарб/барвників
Хлорометилметиловий ефір	Легені	Проміжний продукт хімічних виробництв
Сполуки хрому [VI]	Носова порожнина, легені	Хромування, виробництво фарб/барвників
Кам'яновугільні смоли, кам'яновугільний дьоготь	Шкіра, легені, сечовий міхур	Будівництво, виробництво електродів, паливо
Оксид етилену	Лейкемія	Хімічні виробництва, стерилізація
Мінеральні олії	Шкіра	Мастила
Гірничий газ	Глотка, легені	Бойова отруйна речовина
2-нафтиламін	Сечовий міхур	Виробництво фарб/барвників
Сполуки нікелю	Носова порожнина, легені	Металургія, виробництво металевих сплавів, каталізатор
Сланцеві олії	Шкіра	Мастило, паливо
Діоксид кремнію	Легені	Різьба по каменю, гірничо-видобувна промисловість, литво
Сажа	Шкіра, легені	Пігмент
Випари сірковмісних неорганічних кислот	Горло, легені	Батарей, металургія
Тальковмісні азбестоподібні волокна	Легені	Папір, фарби
Вінілхлорид	Печінка	Мономер пластику
Пил деревини	Носова порожнина	Деревообробна промисловість

Примітка: * стосується групи речовин у цілому, проте не всіх можливих її сполук.

Таблиця 4. Запобіжні заходи для протидії шкідливому впливу УФО та відповідний ступінь рекомендацій	
Запобіжний захід	Ступінь рекомендацій
Зменшити контакт із сонцем у дітей і підлітків зі світлим фототипом шкіри, котрі легко отримують сонячні опіки*	1A
Зменшити контакт із сонцем у дорослих старше 24 років*	1B
Уникати застосування соляріїв	1A
Перебувати в тіні протягом обідніх годин (10:00 – 16:00)**	1B
Застосовувати сонцезахисні засоби (SPF>15)	1A
При перебуванні на сонці користуватися одягом, капелюхами, сонячними окулярами	1C
Примітки. * Повне уникнення контакту із сонячним світлом не рекомендується, оскільки воно необхідне для синтезу вітаміну D; окрім того, уникнення контакту із сонцем може зменшити ФА, котра необхідна для профілактики інших захворювань. ** Якщо контакт із сонячним промінням неминучий, природня чи штучна тінь є найкращою можливістю зменшити УФО. SPF – sun protection factor, сонцезахисний фактор.	

Таблиця 5. Рекомендації Іспанського товариства медичної онкології з первинної профілактики раку			
Чинник	Типи раку	Ступінь доказовості	Запобіжні заходи
Тютюн	Рак легень, сечового міхура, уретри, ниркової миски, ротової порожнини, глотки, гортані, приносних пазух, стравоходу, підшлункової залози, шлунка, печінки, шийки матки, мієлоїдна лейкемія	IA	Не розпочинати курити
			Припинити курити
			Захист пасивних курців
Алкоголь	Сквамозноклітинна карцинома ротової порожнини, глотки, горла та стравоходу (в синергії з тютюнопалінням)	IA	Обмежити вживання (мінімальний поріг залишається невідомим)
	Менше доказів стосовно раку печінки, товстого кишечника, прямої кишки та молочної залози	–	Правильне харчування
	Імовірно, рак шлунка та підшлункової залози		
Харчування	Рак товстого кишечника та молочної залози	IB	Обмежити вживання висококалорійної їжі та цукровмісних напоїв
	Менше доказів: рак верхніх дихальних шляхів, травної системи, підшлункової залози, яєчників, ендометрію та простати		Обмежити вживання червоного м'яса та продуктів м'ясоковбасного виробництва У достатній кількості вживати цільні злаки, бобові, овочі та фрукти
Ожиріння	Рак товстого кишечника, стравоходу (аденокарцинома), нирок, грудної залози, ендометрію	IB	Контролювати масу тіла
	Менше доказів: рак кардії шлунка, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, яєчників, щитоподібної залози, множинна мієлома та менінгіома		Знижувати вагу за наявності ожиріння
ФА	Рак товстого кишечника, грудної залози, ендометрію	IB	Стимулювати ФА в загальній популяції
Професійна діяльність, стан довкілля	Див. таблицю 3	IA	Уникати канцерогенів, використовувати захисні засоби
УФО	РШ (базально- та сквамозноклітинна карцинома), злоякісна меланома	IA/IB	Зменшити контакт із сонячним промінням, особливо в дітей і підлітків; застосовувати сонцезахисні засоби; уникати користування соляріями
Інфекції	Див. відповідний розділ	IA	Вакцинація від гепатиту В та вірусу папіломи людини; діагностика та лікування інфекційних захворювань
Соціоекономічні фактори	Рак легень, шлунка, верхніх відділів травної системи, шийки матки	IIA	Заходи, спрямовані на усунення соціальних нерівностей

даних із цього питання недостатньо. Одним із ключових понять є неоднозначність визначення «соціоекономічна нерівність». У цьому огляді пропонується таке значення терміна: «наслідки нерівностей, пов'язаних із несприятливими умовами життя чи праці, невідповідної чи недостатньої охорони здоров'я, а також інших впливів, пов'язаних із соціоекономічним станом і дискримінацією» [21].

Загалом поширеність раку є більшою в менш розвинених країнах. Окрім того, незалежно від рівня достатку країни, фіксується достовірно вищий ризик злоякісних пухлин легень, шлунка, верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та шийки матки в осіб нижчого соціального статусу (ступінь 2В) [22]. Це було підтверджено проведеним у Іспанії систематичним оглядом літератури з цього питання [23].

Для ліквідації соціоекономічної нерівності комісія ВООЗ із питань соціальних детермінант здоров'я виділяє такі необхідні зміни, як покращення умов проживання;

усунення нерівномірного розподілу влади, грошей і ресурсів; оцінка проблеми та результатів проведених заходів. У світлі проблем громадського здоров'я в Європі впроваджується низка стратегій, спрямованих на протидію соціальним нерівностям [24].

Висновок

Первинна профілактика є найлегшим і найефективнішим способом запобігання раку. У таблиці 5 підсумовані головні фактори ризику та рекомендації з первинної профілактики раку.

Bayo J., Molina R., Pérez J., Pérez-Ruiz E., Aparicio J., Beato C., Berros J.P., Bolaños M., Graña B., Santaballa A. SEOM clinical guidelines to primary prevention of cancer (2018). Clin. Transl. Oncol. 2019; 21 (1): 106-113.

Підготувала Лариса Стрільчук

Когнітивні порушення на тлі артеріальної гіпертензії: особливості та шляхи корекції

Порушення когнітивної функції є однією з актуальних та невпинно зростаючих проблем сучасної медицини. За прогнозами науковців, до 2050 р. кількість пацієнтів із деменцією потроїться [1]. Як і в більшості поширених неінфекційних захворювань, розвиток когнітивних порушень і деменції зумовлений цілим переліком гетерогенних чинників. З одного боку, це генетична схильність (генотип алелі ароЕ-ε4 асоційований із вищим ризиком когнітивних порушень і деменції), з іншого – фактори серцево-судинного ризику (вік, артеріальна гіпертензія (АГ), діабет, дисліпідемія, ожиріння, низький рівень фізичної активності) та серцево-судинні захворювання (інсульт, тяжка кардіоваскулярна патологія).



Л.А. Міщенко

Одним із провідних факторів ризику когнітивних порушень і деменції є АГ. Навіть незначно підвищений артеріальний тиск (АТ) асоціюється з погіршенням когнітивної функції, що було продемонстровано в роботі A. Shehab і A. Abdulle: у пацієнтів із так званою гіпертензією білого халата (середній вік – 42±10 років) і нормальним високим АТ (середній вік – 40±9 років) когнітивні функції в доменах «пам'ять» і «час реакції» гірші, ніж у нормотензивних осіб [2].

У низці досліджень було встановлено зв'язок між високим систолічним АТ (САТ) і діастолічним АТ (ДАТ) у середньому віці та порушеною когнітивною функцією в старшому віці. Зокрема, Фремінгемське дослідження показало, що підвищені САТ і ДАТ у середньому віці пов'язані з гіршими показниками загального когнітивного бала, а також показниками уваги та пам'яті в старшому віці [3].

Схожі дані отримані в масштабному проспективному дослідженні Honolulu Heart Program / Honolulu Asia Aging Study, яке охопило 3703 пацієнти (середній вік – 54 роки). Було продемонстровано, що наявність підвищеного САТ (>160 мм рт. ст.) у середньому віці асоціювалася зі збільшенням удвічі ризику розвитку когнітивних порушень у подальшому. Крім того, близько 18% випадків когнітивної дисфункції були пов'язані з передгіпертензією (САТ 120–<140 мм рт. ст.) у середньому віці [4].

Ця асоціація була особливо очевидною в дослідженнях, які вивчали фактори ризику розвитку судинної деменції [5, 6]. При цьому підвищений рівень САТ відіграє більш значну роль у розвитку когнітивних порушень, ніж підвищений ДАТ. Поряд із цим підвищений АТ асоційований зі швидшими темпами зниження когнітивної функції в пацієнтів з уже наявними помірними когнітивними порушеннями [7, 8].

Хоча в більшості проспективних досліджень показано роль підвищеного АТ у розвитку когнітивних порушень, користь від зниження АТ для попередження або сповільнення когнітивної дисфункції однозначно не доведена. Наявні на сьогодні рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували гетерогенні ефекти зниження АТ на когнітивну функцію. Так, у дослідженнях SCOPE та MRC не виявлено різниці в показниках когнітивної функції в пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію, та в групі плацебо [9, 10]. Проте в дослідженні Syst-Eur показано, що довготривала антигіпертензивна терапія на основі дигідропіридинового антагоніста кальцію нітрендипіну знижує ризик деменції на 55% (p<0,001) [11]. У дослідженні PROGRESS, де розвиток деменції та когнітивна дисфункція розглядалися як вторинні кінцеві точки, застосування периндоприлу й індапаміду не позначилося на ризику деменції в пацієнтів із перенесеним інсультом/TIA [12].

Ще одним невизначеним питанням у попередженні когнітивних розладів і деменції є оптимальний цільовий рівень АТ. O. Godin і співавт. показали, що досягнення кращого контролю АТ протягом 4 років зменшує прогресування ураження білої речовини мозку та зниження загальної когнітивної здатності [13]. З іншого боку, в дослідженні SPRINT MIND не було виявлено достовірного зниження ризику деменції в пацієнтів похилого віку при інтенсивному зниженні САТ (≤120 мм рт. ст.) у порівнянні з менш інтенсивним (САТ у межах 120–140 мм рт. ст.) [14]. Проте низький рівень АТ в осіб віком понад 80 років може бути фактором розвитку когнітивних порушень і хвороби Альцгеймера [15, 16]. В інших роботах повідомляється про наявність так званої U-подібної кривої: зниження когнітивних функцій у пацієнтів похилого віку пов'язане як із підвищенням, так і з низьким рівнем АТ. У нещодавно опублікованому проспективному дослідженні, яке включало 4761 пацієнта, з періодом спостереження

24 роки та вимірюванням АТ у середньому та старшому віці було показано, що учасники з гіпертензією в середньому та старшому віці (відношення ризиків (BP) 1,49) та особи з АГ у середньому віці та гіпертензією у старшому (BP 1,62) мали вищий ризик розвитку деменції в порівнянні з тими, хто залишався нормотензивним [17].

Зважаючи на зростаючу поширеність когнітивних порушень і деменції в пацієнтів з АГ та обмежені можливості антигіпертензивної терапії в запобіганні цих порушень, актуальним залишається пошук додаткових шляхів попередження та сповільнення когнітивної дисфункції при АГ, яка зумовлює не тільки ремоделювання церебральних судин, а й порушення судинно-мозкових регуляторних механізмів, унаслідок чого підвищується чутливість мозку до ішемічного ушкодження, особливо у вразливих регіонах білої речовини, що є критичними для когнітивної функції. Холінергічна система головного мозку відіграє важливу роль у контролі когнітивних і мнестичних функцій, а порушення її функціонування лежить в основі холінергічної гіпотези когнітивної дисфункції. Результати досліджень [18, 19] демонструють зв'язок між рівнем ацетилхоліну в мозку та когнітивною ефективністю. Натомість холінергічні структури та специфічні ділянки мозку, такі як гіпокамп, чутливі до ішемічного ушкодження, що може бути одним із механізмів розвитку когнітивної дисфункції на тлі підвищеного АТ. Імовірна роль порушення холінергічної нейротрансмісії в патофізіології судинних когнітивних порушень є підґрунтям для вивчення можливостей препаратів із групи центральних холіноміметиків у покращенні когнітивних функцій у пацієнтів з АГ.

Нами було проведено дослідження «Клінічне підтвердження ефективності та оцінка переносимості препарату Центролін (розчин для ін'єкцій) виробництва ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ» у пацієнтів із вторинними проявами цереброваскулярної недостатності».

Метою представленого дослідження було клінічно підтвердити ефективність та оцінити переносимість холіну альфосцерату (ХАС; препарат Центролін (розчин для ін'єкцій) виробництва ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ») у пацієнтів із вторинними проявами цереброваскулярної недостатності.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 40 пацієнтів віком від 55 до 75 років із гіпертонічною хворобою (ГХ) I–III стадії, 1–3 ступеня, із вторинними проявами цереброваскулярної недостатності; середній вік учасників дорівнював 65,3±5,54 року; чоловіків було 17,5%, жінок – 82,5%. Критеріями включення в дослідження були:

- наявності вторинних проявів цереброваскулярної недостатності у віковому періоді від 55 до 75 років;
- призначення лікування препаратом ХАС на додаток до стандартної терапії;
- наявності когнітивних порушень <26 балів за Монреальською шкалою когнітивної оцінки (MoCA);
- підписана інформована згода на участь у дослідженні.

У дослідження не включали пацієнтів за таких умов: відома підвищена чутливість до препарату ХАС або його компонентів; психосоматичний синдром і тяжке психомоторне збудження; вторинна АГ; міокардит, вади серця, тяжка серцева недостатність; тяжке порушення периферичного кровообігу; цукровий діабет у фазі декомпенсації та/або з епізодами гіпоглікемії в анамнезі; інфекційні захворювання; вагітність і грудне вигодовування; печінкова та ниркова недостатність; злоякісні новоутворення; супутня терапія серцевими глікозидами, транквілізаторами, антидепресантами, препаратами, які впливають на когнітивну функцію, нейропротекторними засобами, які впливають на нервову

систему, парасимпатоміметиками; використання лікарських засобів із подібними досліджуваному препарату фармакологічними ефектами або механізмом дії (антагоністи NMDA-рецепторів акаїнолу мемантин, нооджерон; інгібітори ацетилхолінестерази галантамін, ривастигмін, донепезил; антидепресанти; анксиолітики; ноотропні препарати; психостимулятори).

На етапі скринінгу всім пацієнтам були проведені реєстрація скарг, збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, яке включало вимірювання офісного АТ за загальноприйнятою методикою, фізикальне та неврологічне обстеження, запис ЕКГ, клінічне та біохімічне дослідження крові. Когнітивну функцію оцінювали на початку та в кінці дослідження за допомогою шкали MoCA, таблиць Шульте, символ-цифрового тесту та тесту Струпа.

Стан церебрального кровотоку оцінювали за допомогою дуплексного сканування екстра- й інтракраніальних артерій, яке проводили на апараті Sonoline Omnia (Siemens, Німеччина) за стандартною методикою на початку та в кінці дослідження [19].

Визначали діаметри загальної (ЗСА), внутрішньої (ВСА) та зовнішньої (ЗоСА) сонних артерій і товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ) в області біфуркації ЗСА та бляшки, а також показники кровотоку по ЗСА, ВСА, ЗоСА, середній (СМА), передній (ПМА), задній (ЗМА) мозкових артеріях та основній артерії (ОА), які включали максимальну лінійну систолічну (ЛСШК), мінімальну лінійну діастолічну (ЛДШК) швидкість кровотоку, а також індекс їх резистивності (ІР).

Усі пацієнти, включені в дослідження, відповідно до протоколу надання допомоги пацієнтам з АГ, затвердженого наказом МОЗ України від 24.05.2012 № 384, отримували лікування, яке включало антигіпертензивну терапію, статини й антитромбоцитарні препарати за наявності показань. Додатково до основної терапії пацієнтам був призначений ХАС (препарат Центролін (розчин для ін'єкцій) виробництва ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ») по 1000 мг / 4 мл: внутрішньовенно краплинно (повільно) по 1 г (4 мл) на добу протягом 7 днів і внутрішньом'язово по 1 г (4 мл) на добу упродовж 8 днів.

Для порівняльного аналізу вихідних показників та зміни їх на тлі застосування ХАС були використані ретроспективні дані 20 пацієнтів із ГХ і когнітивними порушеннями, які були обстежені у відділі гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» в період із листопада 2018 р. по березень 2019 р.

Пацієнти групи лікування ХАС та групи порівняння на початку дослідження були зіставні за віком, статтю, рівнем АТ, індексом маси тіла (ІМТ), показником за MoCA (табл. 1).

Отримані дані обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми SPSS 10.0. Для кількісних змінних висновки про наявність неоднорідності зроблені на основі порівняння за допомогою критерію Стьюдента (з поправкою Уелча) для нормально розподілених даних або критерію

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів (М±СВ)			
Параметр	Група лікування ХАС	Група порівняння	P
Чоловіки, %	17,5	15	>0,05
Жінки, %	82,5	85	>0,05
Середній вік, років	65,3±5,54	65,4±4,97	>0,05
Середній ІМТ, кг/м²	31,00±4,8	31,00±6,01	>0,05
Оцінка за MoCA, балів	22,55±1,45	22,2±1,44	>0,05
Перенесений інсульт, % (n)	10,0% (4)	10,0% (2)	>0,05
Цукровий діабет, % (n)	17,5% (7)	20,0% (4)	>0,05

Примітки: М – середня величина; СВ – середньоквадратичне відхилення.

Манна-Уїтні, якщо дані хоча б в одній групі не розподілені нормально. Для дихотомічних змінних висновки про наявність неоднорідності зроблені на основі порівняння за допомогою критерію χ^2 Пірсона (з поправкою Йейтса) або точного критерію Фішера. Кореляційний аналіз проводили за допомогою кореляції Пірсона. Кількісні показники наведені у вигляді середніх величин (М) з відповідними їм середньоквадратичними відхиленнями (СВ).

Результати та обговорення

Пацієнти обох груп мали зіставний вихідний рівень АТ (табл. 2). Аналіз динаміки показників САТ і ДАТ показав відсутність достовірних відмінностей між групами у величині зниження АТ: зменшення САТ становило 32,88±12,18 мм рт. ст. у групі лікування ХАС і 27,85±12,11 мм рт. ст. у групі порівняння (p=0,137), ДАТ – відповідно 13,25±8,56 та 13,05±7,83 мм рт. ст. (p=0,93).

Таблиця 2. Показники АТ у пацієнтів групи лікування ХАС та групи порівняння на початку (візит 1) та в кінці (візит 3) періоду спостереження				
Параметр	Група лікування ХАС (n=40)	Група порівняння (n=20)	p між групами	p між показниками на візиті 1 і візиті 3
САТ візит 1, мм рт. ст.	165,8±12,23	162,9±13,53	>0,05	<0,05
ДАТ візит 1, мм рт. ст.	96,8±9,09	94,5±9,6	>0,05	<0,05
САТ візит 3, мм рт. ст.	132,8±6,64	135,1±8,17	>0,05	<0,05
ДАТ візит 3, мм рт. ст.	83,6±4,14	81,9±5,05	>0,05	<0,05

Зниження АТ супроводжувалося позитивними змінами показників когнітивних тестів. Покращення когнітивної функції проявлялося збільшенням бальної оцінки інтегрального МоСА тесту в обох групах (рис. 1). Однак у групі лікування ХАС спостерігалася достовірне збільшення показника інтегрального МоСА тесту до його нормалізації: з 22,55±1,45 до 27,3±1,18 бала (p<0,001) (збережений когнітивний функції відповідає показник інтегрального МоСА тесту >26 балів). У групі порівняння позитивна динаміка показника інтегрального МоСА тесту була недостовірною: з 22,2±1,43 до 24,2±1,67 бала (p>0,05) (рис. 1).

Аналіз когнітивних доменів у пацієнтів групи лікування ХАС показав, що вони мали змішане (амнестичне та неамнестичне) порушення когнітивних функцій, при цьому виявлені такі зміни доменів: увага (у 92% пацієнтів), вербальна швидкість (у 77,5% пацієнтів), відкладене повторення (у 82,5% пацієнтів), порушення зорово-конструктивного сприйняття (в 77,5% пацієнтів). У кінці дослідження покращення інтегративного показника МоСА тесту відбулося найбільше за рахунок таких доменів: зорово-конструктивне сприйняття

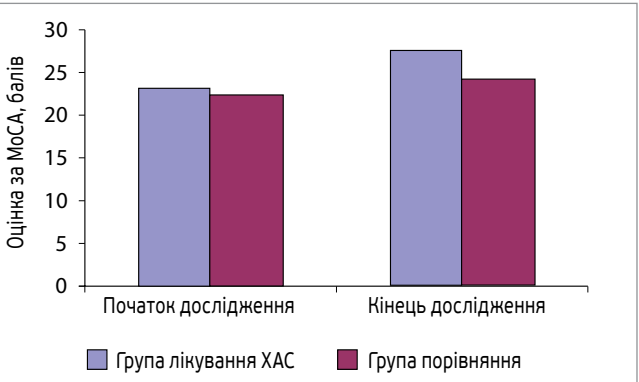


Рис. 1. Динаміка балів МоСА тесту в пацієнтів групи лікування ХАС і групи порівняння
Примітка: * достовірність динаміки балів МоСА тесту в пацієнтів групи лікування ХАС (p<0,001).

(було знижене в кінці дослідження лише в 35% хворих), увага (була знижена в кінці дослідження лише в 10% хворих), вербальна швидкість (була знижена в кінці дослідження лише в 30% хворих). У таблиці 3 представлена динаміка когнітивних доменів на фоні терапії ХАС, який додавали до антигіпертензивної, статино- й антитромботичної терапії.

Наші дані збігаються з даними літератури про те, що при АГ більш вираженим є ураження таких когнітивних доменів, як темп пізнавальної діяльності, концентрація уваги, порушення керуючих функцій головного мозку, мнестичні розлади та зорово-просторові дисфункції і диспраксії. В обстежених нами пацієнтів відмічалися зниження показників керуючих функцій, швидкості когнітивних процесів і їх позитивна динаміка на фоні терапії з додаванням ХАС (табл. 4).

Таблиця 3. Динаміка когнітивних доменів у пацієнтів групи лікування ХАС			
Параметр	Візит 1, n=40	Візит 3, n=40	p
Зорово-конструктивне сприйняття	3,58±1,06	4,58±0,59	<0,001
Назви	2,75±0,49	3,00±0,01	0,003
Увага, цифри	1,73±0,55	1,90±0,30	0,07
Увага, букви	0,93±0,27	0,98±0,16	0,160
Увага, рахунок	2,65±0,53	3,00±0,01	<0,001
Мова, речення	1,03±0,58	1,48±0,55	<0,001
Мова, слова	0,23±0,42	0,58±0,50	<0,001
Мова, слова, кількість	8,58±2,99	12,03±3,11	<0,001
Абстракція	1,73±0,51	1,93±0,27	0,031
Повторення	1,83±1,32	3,53±0,85	<0,001
Орієнтація	5,73±0,45	5,98±0,16	0,001

Швидкість обробки інформації та концентрацію уваги оцінювали за допомогою тесту символічно-числового кодування, обраховуючи кількість правильно закодованих чисел за 90 с. У кінці дослідження пацієнти, які отримували терапію ХАС, продемонстрували підвищення моторно-зорової швидкості та концентрації уваги, що проявлялося достовірним збільшенням кількості закодованих чисел із 37,5±11,00 до 46,35±10,42 (p<0,001) (табл. 4).

Дослідження ступеня концентрації та стійкості уваги виконували за таблицею Шульте. У ході проведеного дослідження в пацієнтів групи лікування ХАС відбулося покращення концентрації та стійкості уваги, яке проявлялося достовірним зменшенням часу, необхідного для виконання завдання. На початку дослідження середній час пошуку цифр становив 54,00±16,93 с, натомість після його завершення – 41,48±12,95 с (p<0,001) (табл. 4).

Важливою ознакою когнітивних порушень у пацієнтів з АГ є порушення керуючих функцій головного мозку та зниження когнітивної гнучкості. Когнітивна гнучкість – розумова здатність переключатися з однієї думки на іншу, обмірковувати кілька речей одночасно. Деякі вчені визначають когнітивну гнучкість як уміння швидко міркувати, бачити суть, знаходити рішення проблем, генерувати нові проекти й ідеї, здатність намітити ціль, створити план її досягнення, контролювати кінцевий і проміжний результати діяльності, вносити корективи в попередньо створений план залежно від умов, що змінюються.

Таблиця 4. Результати дослідження когнітивної функції в пацієнтів, які лікувалися ХАС			
Показник	Початок дослідження, n=40	Кінець дослідження, n=40	p
Проба Шульте, с	54,00±16,93	41,48±12,95	<0,001
Символ-цифровий тест, кількість	37,5±11,00	46,35±10,42	<0,001
Тест Струпа, с			
T1	62,20±16,79	55,80±12,21	<0,001
T2	81,20±20,38	74,90±20,03	<0,001
T3	140,95±34,65	119,90±32,42	<0,001
KI (T3-T2)	59,05±28,00	46,53±21,17	<0,001

Примітки: T1 – час, витрачений на читання карти слів, надрукованих чорним шрифтом; T2 – час, витрачений на називання кольорів шестикутників; T3 – час, витрачений на карту слів кольорових рядків; KI – коефіцієнт інтерференції.

При зниженні когнітивної гнучкості в пацієнта виникають труднощі при переході від вирішення однієї когнітивної задачі до іншої. Для діагностики порушення керуючих функцій ми використовували тест Струпа, який проводили за загальноприйнятою методикою, та визначали коефіцієнт інтерференції (KI=T3-T2, де KI – коефіцієнт інтерференції, T3 – час, витрачений на карту слів кольорових рядків, T2 – час, витрачений на називання кольорів шестикутників).

Як видно з таблиці 4, пацієнти з АГ більше часу витрачали на тест з кольором (T2) і тест невідповідності (T3), у якому колір шрифту та значення слова не збігалися. В останньому випадку пацієнтам необхідно було назвати колір шрифту, відхиливши невірний вибір відповіді (значення слова). У цьому випадку інтерференція була результатом конфлікту між двома процесами діяльності головного мозку – вербальними і сенсорно-перцептивними функціями. Американський психолог Джеймс Маккін Кеттелл пояснив факт інтерференції тим, що у випадку слів і букв асоціація між ідеєю та назвою має місце настільки часто, що цей процес відбувається автоматично, тоді як у випадку кольорів і картинок ми повинні довільно та із зусиллям вибирати назву.

Триваліший період опрацювання пацієнтами інформації на кольорні стимули відображає такі психічні феномени, як порушення виконавчих функцій, уповільнення прийняття рішень, дефіцит уваги, стомлюваність

та/або зниження спроможності до пригнічення поточних конкурентних процесів. На фоні проведеної терапії в пацієнтів з АГ спостерігалася зменшення як часу виконання всіх завдань, так і коефіцієнту інтерференції, що проявлялося збільшенням здатності гальмувати сильніші за своєю природою вербальні функції заради сприйняття кольору. Це свідчить про збільшення когнітивної гнучкості та посилення когнітивного пізнавального контролю в пацієнтів з АГ, які додатково до стандартної терапії отримували ХАС.

Отже, додавання ХАС до базисної терапії АГ (антигіпертензивні препарати, статини й антитромбоцитарні засоби в разі необхідності) сприяє покращенню когнітивних функцій, яке проявляється нормалізацією інтегрального показника МоСА тесту, а також таких доменів, як зорово-просторове сприйняття, увага, швидкість обробки інформації, керуюча функція мозку.

Відомо, що АГ є незалежним чинником прогресування атеросклерозу з формуванням атеросклеротичних бляшок у судинах великого діаметра, а також артеріосклерозу та звивистості мозкових артерій малого калібру, наслідком чого є зменшення діаметра просвіту артерій, зниження діастолічної швидкості кровотоку, підвищення судинного опору та зниження перфузії мозку.

З метою оцінки структурних параметрів і показників кровотоку пацієнтам з АГ було проведено дуплексне сканування магістральних екстра- й інтракраніальних артерій. За його результатами було встановлено, що 65% пацієнтів мали патологічні вигини внутрішніх сонних артерій, які були гемодинамічно незначимими; також 77,5% хворих мали гемодинамічно незначимі атеросклеротичні бляшки.

На фоні лікування ХАС не спостерігалася змін діаметрів сонних артерій і ТКІМ (рис. 2).

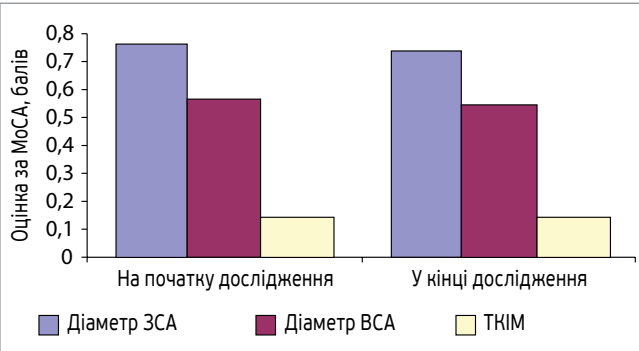


Рис. 2. Динаміка структурних показників сонних артерій у пацієнтів групи лікування

При аналізі показників кровотоку в екстра- й інтракраніальних артеріях на фоні лікування виявлено зниження судинного тону, яке проявлялося достовірним зниженням ІР і підвищенням ЛДШК (табл. 5).

Таблиця 5. Динаміка показників кровотоку по екстра- й інтракраніальних артеріях в обстежених учасників основної групи				
Показник		Візит 1	Візит 3	p
ЗСА	ЛСШК, см/с	44,71±9,63	47,23±11,53	НД
	ЛДШК, см/с	13,34±3,93	15,16±3,89	0,001
	ІР	0,70±0,05	0,68±0,05	0,002
ВСА	ЛСШК, см/с	63,17±17,38	64,83±13,77	НД
	ЛДШК, см/с	23,32±7,03	26,08±7,48	0,003
	ІР	0,63±0,05	0,60±0,06	0,001
СМА	ЛСШК, см/с	110,82±20,54	113,56±12,49	НД
	ЛДШК, см/с	47,42±9,48	49,83±7,61	0,045
	ІР	0,57±0,04	0,56±0,04	НД
ЗМА	ЛСШК, см/с	80,08±13,13	80,34±9,96	НД
	ЛДШК, см/с	34,83±6,23	36,61±5,14	0,027
	ІР	0,56±0,05	0,55±0,04	0,009
ОА	ЛСШК, см/с	83,27±16,30	83,00±9,73	НД
	ЛДШК, см/с	35,33±7,29	37,80±5,79	0,010
	ІР	0,57±0,06	0,54±0,05	0,001

Примітки: НД – немає даних.

Оцінка швидкісних показників, яка проводилася на основі порівняння з референтними значеннями, дозволила встановити, що на початку дослідження лише в 45% учасників швидкість кровотоку інтрацеребральними артеріями була в межах норми, у 25% пацієнтів відмічалася зниження швидкості кровотоку, а в 30% – підвищення. На тлі додавання ХАС до стандартної терапії спостерігали збільшення частки пацієнтів із показниками швидкості кровотоку в межах референтних значень до 82,5%, лише у 2% хворих швидкісні параметри залишилися нижчими за норму й у 12,5% – вищими за норму.

Продовження на стор. 42.

Л.А. Міщенко, д.м.н., О.В. Гулкевич, к.м.н., І.Л. Ревенко, к.м.н., ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Когнітивні порушення на тлі артеріальної гіпертензії: особливості та шляхи корекції

Продовження. Початок на стор. 40.

Аналіз індивідуальної динаміки показників кровотоку показав тенденцію до нормалізації, а саме у всіх хворих (n=12) із високими вихідними показниками лінійної швидкості кровотоку по СМА (≥ 126 см/с) на фоні проведеної терапії відбулося зниження цього показника зі $135,88 \pm 11,74$ до $122,88 \pm 10,12$ см/с ($p > 0,05$), у пацієнтів (n=10) із низькими вихідними значеннями цього показника (≤ 90 см/с) відбулося підвищення ЛСШК із $89,20 \pm 8,26$ до $102,30 \pm 10,07$ см/с ($p > 0,05$). Показники кровотоку по ЗМА й ОА відрізнялися від таких по СМА. Так, на початку дослідження серед обстежених переважали особи з підвищенням швидкості кровотоку: в 60% пацієнтів по ЗМА та 40% пацієнтів по ОА. Після лікування кількість пацієнтів із нормальними показниками кровотоку по ЗМА збільшилася до 53%, а по ОА абсолютні показники лінійної швидкості кровотоку зменшилися з $99,94 \pm 8,41$ до $87,19 \pm 5,78$ см/с ($p > 0,05$). Нормалізація показників кровотоку по інтракраніальних артеріях може бути пов'язана з покращенням метаболізму та відновленням контролю за мозковим кровоотоком відповідних зон мозку.

Отже, додавання ХАС до стандартної терапії в пацієнтів із ГХ і когнітивними порушеннями сприяє нормалізації мозкового кровотоку, яка проявляється підвищенням швидкості кровотоку при його початковому зниженні або, навпаки, зниженням при його початковому підвищенні, а також зниженням судинного опору.

Про вплив наявної макроангіопатії у хворих на ГХ на формування когнітивних порушень свідчить також виявлений нами зворотний кореляційний зв'язок між показником МоСА в кінці дослідження та індексом периферичного опору ЗСА на початку ($r = -0,349$; $p = 0,027$) та в кінці дослідження ($r = -0,339$; $p = 0,032$).

Проведений кореляційний аналіз також виявив тісний прямий достовірний кореляційний зв'язок інтегративного показника МоСА як на початку дослідження,

так і після його завершення з діастолічною швидкістю кровотоку по ОА та ЗМА (табл. 6).

Таблиця 6. Коефіцієнт кореляції (r) показників кровотоку та когнітивної функції			
Показник		МоСА, r; візит 1	МоСА, r; візит 3
ЗМА	ЛСШК (візит 1)	0,325 (0,044)	НД
	ЛДШК (візит 1)	0,398 (0,013)	0,370 (0,022)
ЗМА	ЛСШК (візит 3)	НД	НД
	ЛДШК (візит 3)	0,485 (0,002)	НД
ОА	ЛСШК (візит 1)	0,336 (0,034)	0,316 (0,047)
	ЛДШК (візит 1)	0,480 (0,02)	0,492 (0,001)
	ЛДШК (візит 3)	0,313 (0,049)	0,350 (0,027)

Примітки: НД – немає даних.

Є декілька теорій розвитку когнітивних порушень при АГ, одна з яких пов'язана з гіперперфузією головного мозку, зумовленою макро- та мікроангіопатією. Включені в наше дослідження пацієнти мали макроангіопатію, яка проявлялася ремоделюванням сонних артерій зі збільшенням їхнього діаметра, атеросклеротичним ураженням і порушенням геометрії судин, підвищенням судинного опору, про що опосередковано свідчить зниження діастолічної швидкості кровотоку та підвищення судинного опору, наслідком чого є гіперперфузія головного мозку.

Лікування препаратом ХАС пацієнтами з АГ переносилося добре. В одного хворого спостерігалася побічна реакція у вигляді почервоніння обличчя під час першої внутрішньовенної ін'єкції, яке минуло самостійно і не потребувало відміни препарату. Після закінчення лікування ХАС усі пацієнти відмітили суб'єктивне покращення самопочуття, що проявлялося зменшенням головного болю, запаморочення, підвищенням працездатності та покращенням пам'яті.

Результати наявних клінічних досліджень свідчать про позитивний вплив ХАС на когнітивну функцію за умови тривалого (≥ 3 міс) застосування. Зокрема, в багатоцентровому відкритому проспективному дослідженні впливу ХАС у формі для орального застосування по 600 мг 2 р/день упродовж 3 міс у 283 пацієнтів із різними формами деменції встановлено достовірний позитивний вплив препарату на когнітивні функції. При цьому також було виявлено покращення показників електроенцефалограми та кровотоку на інтракраніальному рівні [21]. В іншому багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні з подвійним контролем за участю пацієнтів (n=261) із деменцією при хворобі Альцгеймера лікування ХАС значно зменшило погіршення пізнавальної здатності [22].

У нашому дослідженні позитивний вплив на когнітивну функцію спостерігався вже через 15 днів застосування ін'єкційної форми препарату. Позитивна динаміка когнітивної функції в досліджених нами пацієнтів з АГ є наслідком комплексного підходу, який передбачав додавання ХАС до ефективної антигіпертензивної терапії на тлі застосування статинів та антитромботичних препаратів (за показаннями).

Висновки

1. Когнітивні порушення в пацієнтів із ГХ проявляються ураженням таких когнітивних доменів, як зорово-конструктивне сприйняття, увага, вербальна швидкість і відкладене повторення, контролююча функція мозку.

2. Пацієнтам із ГХ за наявності когнітивних порушень притаманні ознаки гіпертензивної макро- та мікроангіопатії у вигляді зміни геометрії сонних артерій, їх атеросклеротичного ураження та підвищення судинного опору.

3. Когнітивна дисфункція у хворих на ГХ асоціюється з дисбалансом швидкісних показників кровотоку по мозкових артеріях, про що свідчить наявність кореляційного зв'язку між сумою балів за МоСА та лінійною швидкістю кровотоку по середніх, задніх мозкових та основній артеріях.

4. Додавання ХАС до антигіпертензивної терапії покращує когнітивну функцію та мозковий кровоток у пацієнтів із ГХ та когнітивними порушеннями.

Список літератури знаходиться в редакції.



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первый таргетный препарат для лечения редкой мутации у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями

9 января FDA одобрило препарат Айвакит/Ayvakit (авапритиниб) для лечения взрослых с неоперабельной или метастатической желудочно-кишечной стромальной опухолью (gastrointestinal stromal tumor – GIST) – типом опухоли, возникающей в желудочно-кишечном тракте, чаще всего в желудке или тонкой кишке в результате мутации экзона 18 альфа-рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFRA), включая наиболее распространенную – типа PDGFRA D842V. Авапритиниб блокирует фермент, называемый киназой, и помогает предотвратить рост раковых клеток.

GIST возникают из специализированных нервных клеток, обнаруженных в стенках желудочно-кишечного тракта. Одна или несколько мутаций в ДНК одной из этих клеток могут привести к развитию GIST. Эти клетки помогают в продвижении пищи через кишечник и контролируют различные процессы пищеварения. Большая часть GIST начинается с желудка. Большинство других начинается в тонкой кишке, но GIST могут начинаться в любой части желудочно-кишечного тракта. Активирующие мутации в PDGFRA были связаны с развитием GIST, и примерно до 10% случаев GIST включают мутации этого гена.

FDA одобрило авапритиниб на основе результатов клинического исследования с участием 43 пациентов с GIST, имеющих мутацию экзона 18 PDGFRA, включая 38 пациентов с мутацией типа DG42V. Участники получали препарат в дозе 300 или 400 мг перорально 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или проявлений непереносимой токсичности. У пациентов с мутацией экзона 18 PDGFRA общий коэффициент ответа составил 84%, при этом у 7% отмечали полный ответ и у 77% – частичный. Для подгруппы пациентов с мутациями PDGFRA типа D842V общий уровень ответа составил 89%, причем у 8% отмечали полный ответ, а у 82% – частичный. Хотя средняя продолжительность ответа еще не была установлена, 61% пациентов с мутациями экзона 18 имели ответ продолжительностью ≥ 6 мес (31% пациентов с продолжающимся ответом наблюдались < 6 мес).

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, принимающих авапритиниб, были тошнота, усталость/астения, когнитивные нарушения, рвота, снижение аппетита, диарея, изменения цвета волос, слезотечение, боль в животе, запор, сыпь и головокружение. Препарат может вызвать внутричерепное кровоизлияние.

Разрешение на маркетинг по ускоренной процедуре данного препарата, получившего статус орфанного и прорывной терапии, предоставлено компании Blueprint Medicines Corporation.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

НОВОСТИ ВОЗ

ВОЗ впервые провела преквалификацию биоаналогового препарата, что позволит расширить доступ к жизнеспасющему средству лечения РГЖ во всем мире

18 декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые преквалифицировала биоаналоговый препарат (аналог трастузумаба), что позволит сделать это дорогостоящее жизнеспасующее лекарственное средство более доступным, в том числе по цене, для женщин во всем мире.

РГЖ – наиболее распространенная среди женщин форма рака. В 2018 г. РГЖ заболели 2,1 млн женщин. Из них умерли 630 тыс., многие – из-за поздней постановки диагноза и отсутствия доступного лечения.

В 2015 г. препарат трастузумаб (моноклональное антитело) был включен в перечень основных лекарственных средств ВОЗ в качестве основного препарата для лечения около 20% видов РГЖ. Он показал высокую

эффективность на ранних, а в некоторых случаях и на более поздних стадиях заболевания. В среднем годовой курс трастузумаба при закупке оригинала обходится в 20 тыс. долларов США, что делает его недоступным для многих женщин и систем здравоохранения в большинстве стран. Биоаналоговая версия трастузумаба дешевле оригинала примерно на 65%. Преквалификация ВОЗ будет способствовать дальнейшему снижению стоимости этого и других препаратов, преквалификация которых запланирована. Биотерапевтические препараты – это фармацевтические средства, изготавливаемые из биологических и живых источников. В их число входят терапевтические вакцины, кровь, компоненты крови, клетки, препараты генной терапии, ткани и другие материалы. Некоторые биологические препараты относятся к «особой категории»: они дороги, и только они эффективны при лечении отдельных заболеваний. К этой категории фармацевтической продукции относятся препараты генной и клеточной терапии. Некоторые биотерапевтические препараты являются эффективными средствами для лечения определенных видов рака, хронических болезней, таких как диабет, болезнь Крона и другие аутоиммунные болезни, включая волчанку и различные формы ревматоидного артрита.

ВОЗ провела оценку препарата (производитель – нидерландская компания Samsung Bioepis NL B.V.) и сочла его аналогичным оригинальному препарату с точки зрения его эффективности, безопасности и качества. Это означает, что он может закупаться учреждениями Организации Объединенных Наций и участвовать в национальных тендерах.

Биотерапевтические препараты создаются на основе не синтетических химических веществ, а биологических материалов, таких как клетки, и играют важную роль в лечении некоторых видов рака и других неинфекционных заболеваний. Как и препараты-генерики, биоаналоговые препараты стоят дешевле, чем оригинальные биотерапевтические средства, при той же эффективности. Обычно их производят другие компании (не те, которые разработали препарат) после истечения срока действия патента на оригинальное лекарственное средство. За последние пять лет на рынке появилось несколько биоаналогов трастузумаба, но ни один из них до сегодняшнего дня не был преквалифицирован ВОЗ. Благодаря преквалификации ВОЗ страны могут быть уверены в том, что они покупают качественную продукцию.

В ходе недавнего исследования РГЖ в странах Африки к югу от Сахары выяснилось, что из принявших участие в обследовании 1325 женщин из трех стран лечение рака не было начато в течение одного года после постановки диагноза в 17% случаев (n=227) и в 14% случаев среди женщин с I-III стадией болезни (n=185). По словам самих женщин, высокая стоимость препаратов – одна из основных причин отсутствия лечения.

Международное агентство по изучению рака (МАИР) ВОЗ прогнозирует, что к 2040 г. число диагностированных случаев рака груди достигнет 3,1 млн, причем наибольший рост будет наблюдаться в странах с низким и средним уровнем дохода.

Ежегодно международные закупочные учреждения тратят миллиарды долларов на приобретение лекарственных средств и другой продукции медицинского назначения для стран с низким уровнем дохода. Преквалификация – это услуга, предоставляемая ВОЗ для оценки качества, безопасности и эффективности продукции, предназначенной для решения глобальных приоритетных проблем в области общественного здравоохранения. Препараты, соответствующие международным стандартам, включаются в размещенный на веб-сайте ВОЗ перечень лекарственных средств, отвечающих критериям для закупок, а закупочным учреждениям предоставляется возможность выбора диагностических и лекарственных средств и вакцин гарантированного качества. Многие страны с низким уровнем дохода также руководствуются перечнями лекарственных средств, преквалифицированных ВОЗ, при выборе лекарственных средств, вакцин и технологий для закупок.

В июле 2018 г. ВОЗ приступила к реализации пилотного проекта по преквалификации двух биотерапевтических препаратов, что поможет повысить доступность некоторых из наиболее дорогостоящих препаратов для лечения рака в странах с низким и средним уровнем дохода. Биотерапевтический препарат, о котором идет речь в этом пресс-релизе, был преквалифицирован в рамках указанного пилотного проекта первым.

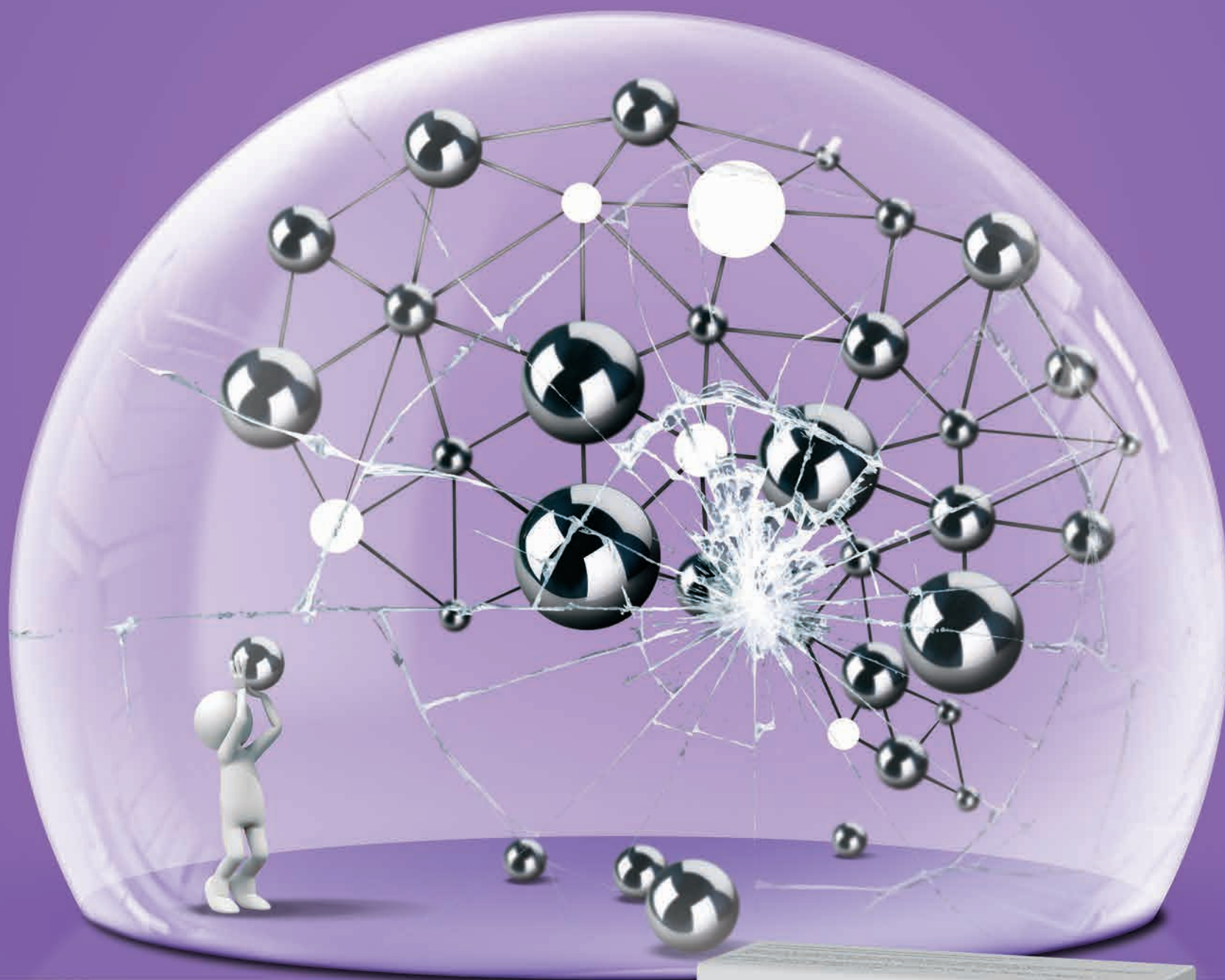
Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Подготовила Ольга Татаренко

Choline alfoscerate

ЦЕНТРОЛІН

Захист та відновлення нервових клітин



- **Подвійний механізм дії:**
 - покращує холінергічну передачу
 - збільшує пластичність нейрональних мембран
- **Відновлює порушений церебральний метаболізм**
- **Відновлює когнітивні функції та поведінкові реакції**



Коротка інформація про лікарський засіб **Центролін**. **Склад.** 1 ампула містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Показання.** Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми. Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності у людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. Психотичний синдром, тяжке психомоторне збудження. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г на добу протягом періоду від 15 до 20 днів. **Побічні реакції.** Реакції у місці введення, тривога, ажитація, безсоння, нудота, зниження артеріального тиску. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.** РП № UA/16059/01/01 від 12.06.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40 www.bcprp.com.ua

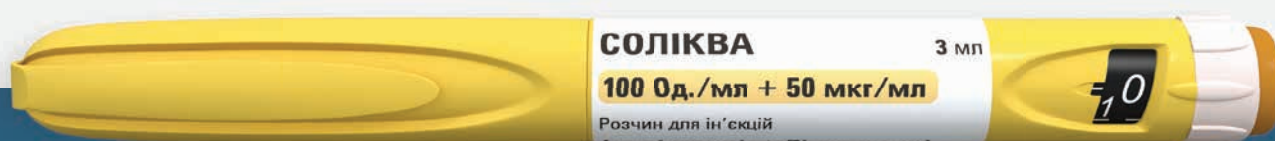
ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c

9%



**СОЛІКВА – перша комбінація
для кращої компенсації^{1,2}**



- На **45,5%** більше пацієнтів досягають цілі зниження HbA1c^{2*}
- Зменшення частоти епізодів гіпоглікемії на **40,6%**^{2*}
- Зниження ризику набору ваги на **61,8%**^{2*}
- Краща ШКТ переносимість^{**3}
- Одна ін'єкція на добу³

Посилання:

* Переваги продемонстровано для пацієнтів, що отримували препарат Соліква у порівнянні з інсуліном гларгін 100 Од/мл та досягли рівня HbA1c < 7%. ** У порівнянні з прийомом препарату агоністу рецепторів ГПП-1. 1. Згідно <http://www.driz.com.ua/> станом на 26.09.2019. 2. Aroda VR et al. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1972-1980. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Соліква (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 Од/мл інсуліну гларгін + 50 мкг/мл ліксисенатиду). РП UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України № 1187 від 21.06.2018.

Інформація про препарат Соліква Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України № 1187 від 21.06.2018. Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін, ліксисенатид. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгін та 50 мкг ліксисенатиду. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. Фармакологічні властивості. Препарат Соліква – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгін (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівнів глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль постпрандіальних рівнів глюкози). Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих в комбінації з метформіном з метою покращення контролю глікемії, якщо контроль глікемії не досягається при застосуванні метформіну у вигляді монотерапії або метформіну в комбінації з іншим пероральним цукрознижуючим засобом або базальним інсуліном. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць інсуліну гларгін в комбінації з 5-20 мкг ліксисенатиду (шприц-ручка Соліква (10-40)). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгін. Ін'єкція препарату Соліква повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічні реакції. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом Соліква, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 1187 від 21.06.2018.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00

Зображення моделей, що не є портретами реальних пацієнтів, використовується за ліцензією shutterstock.com

SAUA.SQA.19.09.0645
Oct. 2019

SANOFI