Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 11 (456) червень 2019 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com

Професор ***Марек Рухала***

Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* **38**

Доктор медичних наук, професор ***Олег Яременко***

Новий погляд на сучасні проблеми ревматології

Читайте на сторінці **16**

Доктор медичних наук, професор ***Сергій Пухлик***

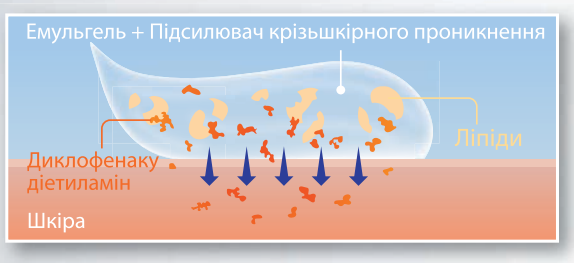
Найпоширеніші захворювання ЛОР-органів: практичні аспекти лікування

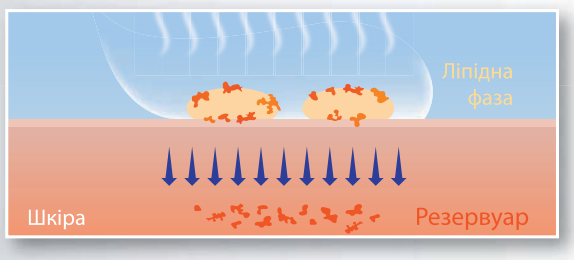
Читайте на сторінці **34**

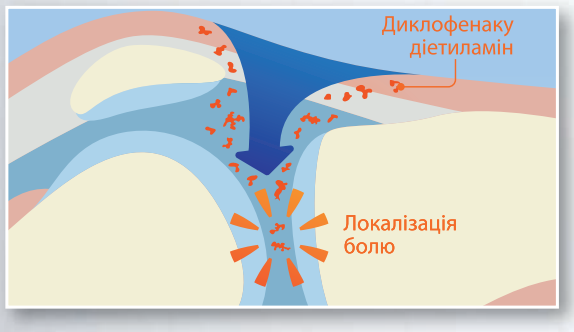
Полегшення хронічного болю на цілий день[1,2]

gsk

12 ГОДИН







Форма випуску: емульгель для зовнішнього застосування

- Комбінація емульсії та гелю сприяє швидкому поглинанню засобу шкірою[3,4]

Містить підсилювач крізьшкірного проникнення

- Допомагає збільшити швидкість проникнення діючої речовини крізь шкіру[5-8]

Допомагає полегшити навіть сильний біль на тривалий час

- Вольтарен Форте діє прямо на суглоб та зменшує біль до 12 годин саме там, де потрібно[2,9]

Радість руху

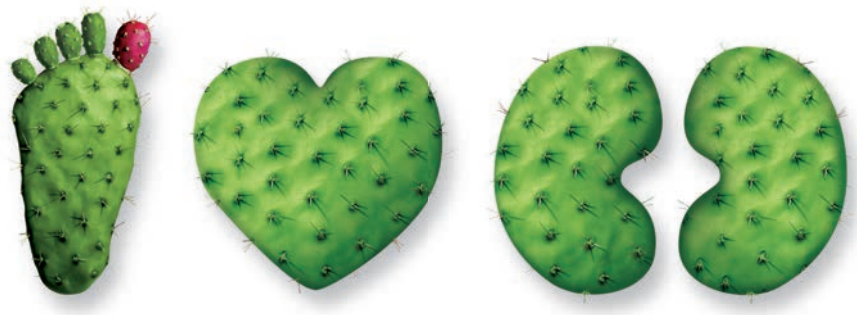
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Посилання:
1.Med. Sci. Sports Exerc, Predel et al. 2012. 2. біль у суглобах при остеоартриті. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32 %. Р.П. № UA 1811/01/02 від 22.02.2019. 3. Ajazuddin AA, et al. J Control Release 2013;171:122–32. 4. Zacher J, et al. Curr Med Res Opin 2008;24:925–50. 5. Novartis. Voltaren Emulgel 2% with Various Oleyl Alcohol Content (0.5, 0.75 and 1.0%) and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2012. 6. Novartis. Diclofenac: Voltaren Emulgel Extra Strength 2% and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2011. 7. Irish Health Products Regulatory Authority. Public Assessment Report for Voltarol Emulgel Extra Strength 2%, 2016. Available at: https://www.hpra.ie/img/uploaded/ swedocuments/LicenseSPC_PA0030-045-003_12022016125054.pdf. 8. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voltaren® Emulgel® Prescribing Information. 9. Brune K. Curr Med Res Opin 2007;23:2985–95. Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32 %. Р.П. № UA/1811/01/02 від 22.02.2019. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини,1-В. Тел. (044) 585-51-85, e-mail: oax70065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформаційний матеріал №CHUKR/CHVOLT/0026/18. Дата виготовлення матеріалу: серпень 2018 р.

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

Симптоматична гіперурикемія[1]*



Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня [2-4]

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14

Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.[1]

Склад: *діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03. ***Показання.*** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». ***Спосіб застосування та дози.*** *Подагра.* Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. ***Ниркова недостатність*** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. ***Виведення.*** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ^{14}С-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Лікування хронічної гіперурикемії: фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. ***Категорія відпуску.*** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування препарату Аденурик®, затвердженої наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 р.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_02_2019_V1_Print. Дата затвердження до друку: 21.03.2019

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Артеріальна гіпертензія та гіперурикемія: думка кардіолога

Останніми роками дедалі більше уваги привертає підвищений рівень сечової кислоти (СК) у крові (гіперурикемія) як фактор ризику розвитку та прогресування кардіоваскулярних і ниркових хвороб. У нових європейських рекомендаціях із діагностики та лікування гіпертензії (ESC/ESH, 2018) СК була включена до факторів, які впливають на серцево-судинний прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ).

На науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні», що відбулася наприкінці травня в м. Києві, презентувала доповідь, присвячену сучасним уявленням про ведення гіперурикемії в контексті АГ, **доктор медичних наук, професор Єлена Генадіївна Несукай (ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ)**.

Гіперурикемія та кардіоваскулярний ризик

Відповідно до рекомендацій Європейської протиревматичної ліги (EULAR, 2016), гіперурикемія – це підвищення сироваткового рівня СК >360 мкмоль/л (>6,0 мг/дл)*. Безсимптомне підвищення СК сироватки мають 5-8% людей, із них тільки в 5-20% розвивається подагра – системна хвороба, за якої в різних тканинах відкладаються кристали моноурату натрію й розвивається запалення. Схильність до подагри зумовлена генетичними та зовнішніми факторами. Гіперурикемія може розвиватися внаслідок підвищення утворення, зниження виведення СК або поєднання цих факторів.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) із лікування АГ підвищений рівень СК уперше віднесено до переліку факторів, які впливають на серцево-судинний ризик у хворих із підвищеним артеріальним тиском (АТ). Вимірювання СК сироватки крові рекомендується в рамках стандартного обстеження цих пацієнтів.

На сьогодні доведено зв'язок між гіперурикемією й АГ, хронічною хворобою нирок, метаболічним синдромом (МС), хворобами судин, інсультом і судинною деменцією. Гіперурикемія асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, підвищенням рівня маркерів запалення (С-реактивного протеїну, інгібітора активатора плазміногену-1, розчинних молекул адгезії), активацією ренін-ангіотензинової системи. Оптимальним стосовно мінімального ризику розвитку АГ є сироватковий рівень СК 200-250 мкмоль/л. Починаючи з рівня СК 300 мкмоль/л зростає ймовірність підвищення систолічного й діастолічного АТ. За рівня СК >10 мг/дл ризик АГ у понад 10 разів перевищує такий порівняно з рівнем СК 2-3 мг/дл.

У дослідженні Brisighella Heart Study (n=2935) у пацієнтів із вихідним сироватковим рівнем СК >5,9 мг/дл (>351 мкмоль/л) частота кардіоваскулярних подій протягом 25 років спостереження була майже втричі вищою порівняно з пацієнтами із СК 4,0-4,9 мг/дл (238-292 мкмоль/л). За даними F. Viazzi та співавт. (2007), гіперурикемія на 70% підвищує ймовірність появи мікроальбумінурії та на 40% – патологічних змін нирок за даними доплерівської ультрасонографії.

У ході великого популяційного дослідження NHANES III, що проводилося в 1988-1994 рр. у США, було підтверджено зростання смертності від кардіоваскулярних захворювань у разі підвищення рівня СК >6,0 мг/дл (>357 мкмоль/л), зокрема в осіб без подагри. Протягом наступних років спостереження в дослідженні NHANES (1999-2008 рр.) було встановлено пряму кореляцію між поширеністю таких коморбідних станів, як АГ, ожиріння й хронічна хвороба нирок ≥II стадії, та підвищенням рівня СК сироватки >6,0 мг/дл (>357 мкмоль/л).

В осіб молодого віку гіперурикемія є незалежним фактором ризику розвитку субклінічного атеросклерозу (Krishnan E. et al., 2011). Метааналіз 26 досліджень показав, що підвищений рівень СК незалежно від інших факторів кардіоваскулярного ризику асоціюється з підвищеним ризиком смерті від ішемічної хвороби серця – ІХС (Kim S.Y. et al., 2011). У дослідженні за участю 5 тис. пацієнтів із гострим коронарним синдромом, які перенесли черезшкірне коронарне втручання, гіперурикемія була незалежним предиктором 1-річної смертності; з кожним зростанням СК сироватки на 1 мг/дл ризик смерті зростав на 12% (Ndrepepa G. et al., 2012).

Гіперурикемія й антигіпертензивна терапія

Різні антигіпертензивні препарати неоднаково впливають на сироватковий рівень СК. Наприклад, у дослідженні ARIC узяли участь 5879 пацієнтів з АГ, із них 37% отримували діуретики. Через 9 років у всіх пацієнтів, які приймали діуретики, підвищувався рівень СК, що супроводжувалося збільшенням частоти розвитку подагри.

M. Inaba та співавт. (2004) вивчали вплив лікування тіазидоподібним діуретиком індапамідом у низькій дозі (1 мг щодня або через день) на біохімічні параметри в пацієнтів з АГ. Попри те, що цей діуретик вважають метаболічно нейтральним, застосування індапаміду в дозі 1 мг/добу в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) асоціювалося з підвищенням сироваткового рівня СК. В інструкції до індапаміду Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) є попередження про можливість підвищення СК і погіршення перебігу подагри та про необхідність контролю СК під час лікування цим препаратом.

В експериментальному дослідженні A.A.K. El-Sheikh і співавт. (2008) встановлено, що серед проаналізованих тіазидних і петльових діуретиків лише торасемід не пригнічував секрецію урат-іона в проксимальних канальцях нирок, опосередковану транспортним протеїном MRP-4.

Сприятливий вплив торасеміду з негайним вивільненням на рівні СК також був продемонстрований у клінічному дослідженні в пацієнтів з АГ. Застосування торасеміду в складі комбінованої антигіпертензивної терапії супроводжувалося зниженням сироваткових рівнів СК, натомість індапамід підвищував цей показник (Шевченко О.П. і співавт., 2014).

Бета-блокатори (ББ) теж не є однорідним класом стосовно впливу на СК. Так, у дослідженні K. Eguchi та співавт. (2015) пацієнтів з АГ (n=102), які до цього отримували різні антигіпертензивні препарати, за винятком ББ, рандомізували для додаткового прийому целіпрололу чи бісопрололу. Після 3 міс терапії сироваткові рівні СК значно підвищились у групі бісопрололу й не змінись у групі целіпрололу.

Загалом ББ із судинорозширювальними властивостями є більш нейтральними препаратами стосовно СК порівняно з іншими представниками класу. Зокрема, це було продемонстровано в дослідженні P.S. Salve та C.C. Khanwelkar (2012), де після 6 міс лікування небівололом (високоселективний β_1-блокатор із додатковими судинорозширювальними властивостями, опосередкованими вивільненням оксиду азоту) не спостерігалося жодних змін рівня СК сироватки.

Тривалий час блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) лосартан вважали унікальним представником класу за його здатність знижувати рівні СК. Цю властивість препарату виявили в дослідженні LIFE, де сироваткові рівні СК були значно нижчими в групі лосартану порівняно з групою атенололу. Нещодавно було встановлено, що сучасний БРА олмесартан також має переваги над іншими сартанами щодо впливу на СК. У дослідженні K.C. Ferdinand і співавт. (2018) олмесартан на відміну від азилсартану не спричиняв підвищення СК сироватки; крім того, в групі олмесартану майже вдвічі рідше спостерігалося підвищення сироваткового рівня креатиніну. В іншому дослідженні пацієнтів із неконтрольованою АГ, які приймали кандесартан, валсартан, телмісартан, лосартан або ірбесартан, переводили на лікування олмесартаном 20 мг або азилсартаном 40 мг. Через 12 тиж обидва БРА забезпечили подібне додаткове зниження систолічного й діастолічного АТ, проте сироваткові рівні СК і креатиніну та плазмовий рівень калію були достовірно вищими в групі азилсартану.

**При конвертації показника СК із мг/дл у мкмоль/л його потрібно помножити на 59,5.*

Лікування гіперурикемії

У клінічній практиці лікування гіперурикемії зручно проводити за алгоритмом, наведеним на рисунку. Рішення про призначення медикаментозної терапії пацієнтам із гіперурикемією, але без клініки подагри, слід приймати на підставі наявності ускладнень і коморбідних захворювань, як-от ураження нирок, АГ, ІХС, ЦД, МС тощо.

Пацієнтам із гіперурикемією, ускладненою АГ, передусім рекомендована зміна способу життя з метою зниження загального кардіоваскулярного ризику, що водночас коригує фактори, пов'язані з розвитком гіперурикемії. Хворим на гіперурикемію рекомендовано зменшити вживання червоного м'яса, субпродуктів, морепродуктів, фруктози, солодких газованих напоїв і алкоголю, оскільки ці продукти підвищують рівні СК. Дієтичними факторами, котрі сприяють зниженню сироваткових рівнів СК, є кава, молочні продукти, вишні й аскорбінова кислота. Підвищене вживання солі (натрію) сприяє зниженню рівнів СК, але збільшує систолічний АТ.

Обираючи антигіпертензивну терапію, перевагу слід віддавати препаратам, які не чинять негативного впливу на сироватковий рівень СК.

Якщо за дотримання рекомендацій зі зміни способу життя та на тлі адекватної антигіпертензивної терапії зберігається висока сироваткова концентрація СК (≥480 мкмоль/л), доцільно розглянути призначення уратознижувальної терапії. При виборі препарату варто зважати на наявність супутньої патології, а також порушення функції нирок та/або печінки.

У більшості пацієнтів оптимальним цільовим рівнем СК є <6 мг/дл (<360 мкмоль/л). Після досягнення цільового рівня СК уратознижувальну терапію продовжують невизначено довго, рекомендована періодичність спостереження – двічі на рік.

Першою лінією уратознижувальної терапії є інгібітори ксантиноксидази – алопуринол і фебуксостат. Головними недоліками алопуринолу є складний режим дозування й титрації, особливо в пацієнтів зі зниженою нирковою та/або печінковою функцією, та значний ризик реакцій гіперчутливості, що потребує пильного спостереження за пацієнтами. Досить несприятливим також є профіль лікарських взаємодій алопуринолу, зокрема з такими широко застосовуваними при АГ препаратами, як діуретики (підвищення ризику реакцій гіперчутливості) й інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (гематотоксичні реакції).

Сучасною альтернативою алопуринолу є фебуксостат (Аденурик®) – непуриновий селективний інгібітор ксантиноксидази з подвійним механізмом дії. Порівняно з алопуринолом він забезпечує більш потужний уратознижувальний ефект і має кращу переносимість. Фебуксостат характеризується сприятливим профілем лікарських взаємодій і завдяки подвійному шляху елімінації не потребує корекції дози в пацієнтів із помірним порушенням ниркової чи печінкової функції й осіб похилого віку.

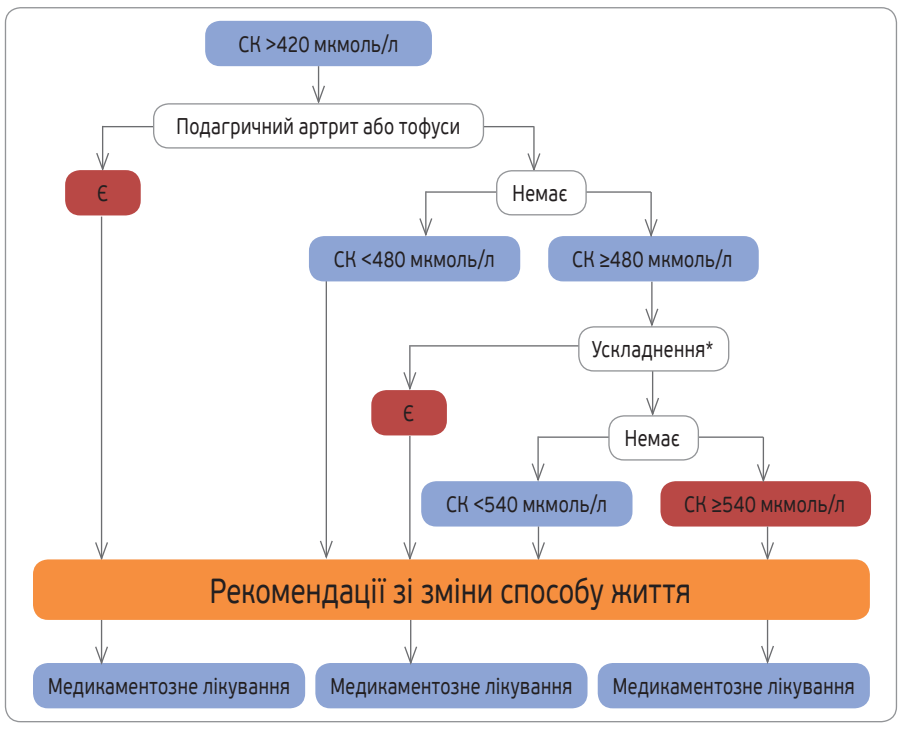


Рис. Алгоритм вибору тактики ведення пацієнтів із гіперурикемією

*Примітка. *Ураження нирок, АГ, ІХС, ЦД, МС тощо.*

Фебуксостат має велику доказову базу, що включає дослідження APEX, FACT, CONFIRMS, EXCEL, FOCUS, FEATHER та ін. У червні 2019 р. були опубліковані результати нового дослідження FREED, у якому вивчалася здатність фебуксостату запобігати нирковим і судинним подіям. Пацієнтів (n=1070) із гіперурикемією (СК >79 мг/дл, або >416-536 мкмоль/л) та іншими факторами ризику рандомізували для прийому фебуксостату чи традиційної терапії на додаток до модифікації способу життя. Первинна кінцева точка складалася з усіх випадків церебральних, кардіоваскулярних, ниркових подій і смерті з будь-яких причин. Після 36 міс терапії було встановлено, що фебуксостат статистично значимо знижував ризик первинної кінцевої точки на 25% (Kojima S. et al., 2019).

Отже, гіперурикемія є незалежним фактором ризику кардіоваскулярних захворювань і хвороби нирок, тому сироватковий рівень СК варто розглядати для рутинного скринінгу пацієнтів з АГ. Зниження СК сироватки <6,0 мг/дл (<357 мкмоль/л) сприяє зменшенню частоти коморбідних станів, пов'язаних із гіперурикемією, зокрема АГ і ЦД. Фебуксостат (Аденурик®) більш ефективно знижує сироваткові рівні СК порівняно з алопуринолом, що робить його препаратом вибору для лікування гіперурикемії та коморбідних станів.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН…–
ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1]

- **Зменшує продукцію глюкози печінкою[2]**
- **Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[2]**
- **Покращує утилізацію глюкози тканинами[2]**
- **Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів[2]**
- **Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[2]**

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.
Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:
1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).
Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.
Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.
Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.
Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;
- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України 11.05.2018 №907 Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор зі змінами від 11.05.2018.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

UA_Siof_01_2018_V1_Print. Затверджено до друку: 18.06.2018

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Метформін і жіноче здоров'я: огляд літератури

Метформін – найбільш застосовуваний пероральний антигіперглікемічний препарат, що за відсутності протипоказань має призначатися в 1-й лінії терапії всім пацієнтам із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. У жінок без ЦД метформін широко використовується для ведення інсулінорезистентності й інших метаболічних порушень при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ), а також для покращення овуляції при СПКЯ. Метформін також є ефективним і безпечним у лікуванні гестаційного діабету, особливо в жінок із надмірною масою тіла й ожирінням. Нещодавно були отримані епідеміологічні та клінічні дані про те, що метформін є ефективним протипухлинним препаратом при жіночих новоутвореннях, залежних від інсулінорезистентності.

Механізм дії метформіну при СПКЯ

СПКЯ є найпоширенішим ендокринним розладом у жінок репродуктивного віку. Симптоми СПКЯ включають розлади менструального циклу і прояви гіперандрогенії (гірсутизм, акне, алопеція), що супроводжуються порушенням фертильності, ожирінням і психологічними проблемами. Зокрема, СПКЯ є причиною ановуляторного безпліддя у 80-90% жінок. СПКЯ також асоціюється з підвищенням ризику розвитку ЦД 2 типу, метаболічного синдрому та раку ендометрія (Sivalingam V.N. et al., 2014).

Метформін чинить позитивний вплив на органи і тканини, задіяні в розвитку метаболічних і репродуктивних порушень при СПКЯ, зокрема на печінку, скелетні м'язи, жирову тканину та яєчники (Sam S., Ehrmann D.A., 2017). Метформін зменшує продукцію глюкози в печінці за допомогою як залежних від аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK) механізмів, так і AMPK-незалежним шляхом. У жировій тканині метформін пригнічує ліполіз, модулює секрецію адипокінів і зменшує ліпогенез. У скелетних м'язах метформін посилює базальне й інсулінопосередковане захоплення глюкози, імовірно, через зменшення глюко- і ліпотоксичності. У яєчниках метформін чинить прямі й опосередковані ефекти, які реалізуються зменшенням продукції андрогенів.

Вплив метформіну на клінічні прояви СПКЯ

Характерними проявами СПКЯ є гіперінсулінемія й інсулінорезистентність. Лікування жінок із СПКЯ метформіном протягом 6-12 міс асоціювалося з покращенням чутливості периферичних тканин до інсуліну (Diamanti-Kandarakis E. et al., 1998; Palomba S. et al., 2007). Метааналіз 38 досліджень за участю жінок із СПКЯ показав, що метформін зменшує рівні інсуліну натще (Tang T. et al., 2012).

У пацієнток із СПКЯ метформін зменшує рівні тестостерону на 20-25%; цей ефект може бути більш вираженим в осіб без ожиріння (McCartney C.R., Marshall J.C., 2016). Зниження тестостерону відзначається вже через 48 год від початку лікування метформіном, ще до відчутних змін інсулінорезистентності й інших метаболічних параметрів. У деяких дослідженнях за участю жінок із СПКЯ метформін знижував рівні тестостерону попри відсутність покращення інсулінорезистентності (Pau C.T. et al., 2014). Дослідження на культурі текальних клітин яєчників дозволили встановити, що метформін чинить прямий інгібіторний ефект на стероїдогенез у яєчниках шляхом пригнічення мітохондріального комплексу I (Hirsch A. et al., 2012).

Кокранівський огляд з метааналізом рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень показав, що метформін може покращувати регулярність менструального циклу в жінок із СПКЯ (Tang T. et al., 2012). За даними цього ж огляду, метформін підвищував частоту клінічних вагітностей, не впливаючи на частоту живонародження. Утім, у нещодавньому огляді, що охопив 4227 пацієнток із СПКЯ, лікування метформіном асоціювалося з покращенням частоти живонародження порівняно з плацебо (Balen A.H. et al., 2016).

Сучасні настанови з ведення СПКЯ рекомендують лікування метформіном жінкам із порушеною толерантністю до глюкози або ЦД 2 типу, які не відповідають на зміну способу життя (Legro R.S. et al., 2013). Жінки із СПКЯ і порушеною толерантністю до глюкози мають дуже високий ризик розвитку діабету, тож профілактичне призначення метформіну цій категорії пацієнток є цілком обґрунтованим.

На відміну від більшості протидіабетичних препаратів метформін не асоціюється з підвищенням маси тіла і навіть може її зменшувати. Метааналіз 9 клінічних досліджень (493 пацієнти) показав, що метформін у поєднанні зі зміною способу життя значно ефективніше зменшує індекс маси тіла порівняно з тільки зміною способу життя (Naderpoor N. et al., 2015). Додавання метформіну до низькокалорійної дієти сприяло зниженню маси тіла та перерозподілу жиру (зменшенню частки абдомінального жиру) (Pasquali R. et al., 2000).

Метформін під час вагітності

Незважаючи на те що метформін проходить крізь плаценту і створює однакові плазмові концентрації в матері та плода, він є безпечним для застосування під час вагітності (категорія B за класифікацією FDA). З іншого боку, гіперглікемія у вагітної є доведеним фактором ризику вроджених аномалій, тому метформін доцільно застосовувати для лікування гестаційного діабету.

У дослідженні J.A. Rowan і співавт. (2008) жінок із гестаційним діабетом (n=751) рандомізували для терапії метформіном або інсуліном. Лікування метформіном добре переносилося, гастроінтестинальні небажані реакції були причиною відміни препарату тільки в 1,9% пацієнток. За первинною кінцевою точкою, яка включала неонатальну гіпоглікемію <2,6 ммоль/л, респіраторний дистрес, оцінку за Апгар <7 і передчасні пологи, групи суттєво не відрізнялися. Проте частота більш тяжкої гіпоглікемії (<1,6 ммоль/л) була значно нижчою в групі метформіну. Лікування метформіном добре сприймалося пацієнтками: 76,6% жінок виявили бажання приймати метформін протягом наступної вагітності. Метформін також асоціювався з менш вираженим набором ваги під час вагітності (в середньому 0,4 vs 2,0 кг у групі інсуліну; p<0,001).

Метааналіз досліджень за участю жінок із СПКЯ показав, що лікування метформіном асоціювалося зі зниженням ризику вроджених аномалій на 14% (Cassina M. et al., 2014).

Нещодавній метааналіз підтвердив безпеку застосування метформіну як 1-ї лінії терапії гестаційного діабету (на додаток до дієтичних втручань), а також перевагу метформіну над іншим єдиним пероральним цукрознижувальним препаратом, схваленим для використання під час вагітності, – глібенкламідом (Balsells M. et al., 2015).

Більшість жінок із ЦД 2 типу, діагностованим до вагітності, потребують продовження лікування метформіном під час вагітності для підтримання глікемічного контролю (особливо в III триместрі, коли відбувається фізіологічне підвищення інсулінорезистентності). За даними Hughes і Rowan (2006), лікування метформіном у жінок із прегестаційним ЦД 2 типу не асоціювалося з погіршенням будь-яких результатів вагітності.

Чи має метформін віддаленні ефекти на дитину після лікування *in utero*?

У великому дослідженні MiG TOFU оцінювали довгостроковий прогноз у дітей, які зазнавали дії метформіну *in utero*, порівняно з групою інсулінотерапії (Rowan J.A. et al., 2011). За даними цього дослідження, у 2 роки в дітей, які отримували метформін внутрішньоутробно, була більш товста шкірна складка в ділянці плеча і лопатки порівняно з малюками, чиї матері під час вагітності отримували інсулінотерапію; при цьому загальний вміст жирової клітковини був однаковим в обох групах. Це свідчить про більш сприятливий тип розподілу жирової тканини (за підшкірним, а не за вісцеральним типом) при лікуванні метформіном.

Інше проспективне дослідження за участю 126 дітей від матерів із СПКЯ, які приймали метформін починаючи з ранніх термінів вагітності, не показало несприятливого впливу на антропометричні дані, рухову активність і поведінкові реакції в цих дітей у 18 міс (Glueck C.J., Wang P., 2007).

Метформін і гінекологічний рак

Завдяки зменшенню канцерогенних ефектів ожиріння й інсулінорезистентності метформін може використовуватися для довготривалої хіміопрофілактики в жінок із підвищеним ризиком розвитку раку ендометрія і грудної залози. До такої групи належать передусім жінки із СПКЯ, морбідним ожирінням, порушеною толерантністю до глюкози та/або гіперплазією ендометрія.

Крім впливу на масу тіла й інсулінорезистентність, метформін може регулювати клітинний цикл шляхом взаємодії з класичними онкогенами та пухлинними супресорами. Наприклад, було продемонстровано, що метформін індукує AMPK-залежну знижувальну регуляцію c-MYC у клітинних лініях раку грудної залози. Цей ефект опосередковується підвищеною експресією мікроРНК, що, своєю чергою, забезпечується підвищувальною регуляцією ферменту РНКази III Dicer у відповідь на лікування метформіном. Модуляція Dicer під дією метформіну має особливу значимість з огляду на те, що низькі рівні цього ферменту асоціюються з несприятливим прогнозом при раку яєчників, грудної залози та легені. Також встановлено, що метформін порушує метаболізм фолату і метіоніну в клітинах раку грудної залози з одночасним зниженням метаболітів глутатіону і триптофану (Pryor R., Cabreiro F., 2015).

У дослідженні Nevadunsky і співавт. (2013) за участю жінок із раком ендометрія загальна виживаність була значно кращою в пацієнток із ЦД 2 типу, які отримували лікування метформіном, порівняно з жінками з діабетом чи без діабету, які не приймали метформін. Ця кореляція була статистично достовірною після поправки на вік, клінічну стадію раку, гістологічний ступінь й ад'ювантну терапію. У дослідженні Ko і співавт. (2013) також було відзначено покращення безрецидивної і загальної виживаності жінок із раком ендометрія при лікуванні метформіном: пацієнтки, які не отримували метформін, мали майже удвічі гіршу безрецидивну виживаність і у 2,3 разу вищий ризик смерті порівняно з жінками, які приймали цей препарат.

У двох дослідженнях було продемонстровано, що в пацієнток із раком грудної залози метформін знижує експресію Ki-67 – маркера проліферації пухлинних клітин, підвищені рівні якого корелюють із поганим прогнозом (Hadad S. et al., 2011; Niraula S. et al., 2012). У плацебо-контрольованому дослідженні M. Cazzaniga і співавт. (2013) метформін посилював апоптоз клітин раку грудної залози. Аналіз літератури, проведений G.H. Tang і співавт. (2018), показав, що в жінок із раком грудної залози лікування метформіном асоціюється зі зниженням ризику смерті від будь-яких причин на 45%.

Практичні висновки

- Застосування метформіну при СПКЯ є патофізіологічно обґрунтованим. У жінок із СПКЯ метформін підвищує толерантність до глюкози, сприяє зниженню маси тіла, може зменшувати прояви гіперандрогенії і покращувати фертильність.
- У жінок із гестаційним діабетом метформін має сприятливий профіль безпеки, знижує ризик тяжкої гіпоглікемії порівняно з іншими препаратами; зменшує набір ваги під час вагітності порівняно з інсуліном; забезпечує кращий глікемічний контроль, ніж глібенкламід; має такі ж ефекти на здоров'я новонародженого, як і інсулін.
- У жінок із прегестаційним ЦД 2 типу застосування метформіну під час вагітності є безпечним, може зменшувати потребу в інсуліні.
- Лікування метформіном *in utero* не впливає на руховий, соціальний і мовленнєвий розвиток дітей у віці 18 міс; може покращувати розподіл жирової тканини (зменшувати кількість вісцерального жиру).
- Немає доказів, що метформін підвищує частоту вроджених аномалій або викиднів.
- Лікування метформіном може покращувати виживаність жінок із раком грудної залози та раком ендометрія.

Підготував ***Олексій Терещенко***

НОВОСТИ ВОЗ

Усиление акцента на проблеме игрового расстройства

Проведенное недавно исследование показало, что в 2018 г. примерно 1,82 млн мужчин в возрасте ≥20 лет были интернет-зависимыми, что почти в 3 раза больше, чем в 2013 г. По результатам этого же исследования 1,3 млн женщин являются интернет-зависимыми по сравнению с 0,5 млн в 2013 г. По результатам недавнего обзора литературы Cross-sectional and longitudinal epidemiological studies of internet gaming disorder, распространенность данного расстройства в охваченных обзором выборках варьировала в пределах от 0,7 до 27,5%.

«Обзор показал, что уровень распространенности этого расстройства практически не зависит от географического региона», – отмечает Владимир Позняк, специалист Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в области употребления психоактивных веществ и аддиктивного поведения, и приводит несколько работ, по результатам которых частота указанного феномена в Европе и Северной Америке колеблется от 1 до 10%.

В 2018 г. в Швейцарии был опубликован доклад, подготовленный по поручению Федерального бюро общественного здравоохранения, согласно которому около 1% населения страны (примерно 70 тыс. человек) являются проблемными пользователями Интернета.

Игровую зависимость лечить в какой-то степени сложнее, чем алкогольную или наркотическую, поскольку Интернет вездесущ. Другая проблема связана с тем, как устроены сами игры.

Методы лечения людей с интернет-игровым расстройством обычно нацелены на то, чтобы помочь пациентам признать свою зависимость и вернуть их к реальной жизни. Используется когнитивно-поведенческая терапия в сочетании с программами по развитию социальных навыков и повышению уровней физической активности. Также применяется психотерапия, способствующая восстановлению у пациентов прежних связей с собственным внутренним миром, целями жизни и социальным окружением.

Для содействия решению этой проблемы ВОЗ инициировала четырехлетний консультативный процесс в целях изучения последствий интернет-игр для здоровья и установления четких рамок понятия «игровое расстройство». Классификация, разработанная в ходе этих консультаций, была включена в обновленную Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-11), которая является стандартом диагностической классификации, используемым специалистами здравоохранения, начиная от администраторов больниц и заканчивая лечащим персоналом и исследователями. Согласно МКБ-11, диагноз «игровое расстройство» устанавливается лицам, которые в течение не менее 12 мес не контролируют свое игровое поведение, ставят игры выше других интересов и видов деятельности и продолжают играть, несмотря на негативные последствия.

Решение о создании новой диагностической категории и включении ее в МКБ-11 было одобрено психологами и психиатрами во всем мире, в том числе экспертами Королевской коллегии психиатров Соединенного королевства Великобритании и Северной Ирландии и пятидесятого отдела Американской ассоциации психологов (ААП), специализирующегося на психологии зависимости.

Однако не все остались довольны этим решением. Ассоциации игровой индустрии, некоторые специалисты в области психического здоровья утверждают, что с учетом имеющихся на сегодня знаний о воздействии интернет-игр на человека включение данной категории в МКБ-11 является преждевременным и может приводить к гипердиагностике, а также к панике в отношении интернет-игр и стигматизации геймеров.

Критики, выдвигающие эти аргументы, ссылаются на решение ААП о включении интернет-игрового расстройства в Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 2013 года (ДСР-5) в качестве «состояния, требующего дальнейшего изучения». Подобное определение означает, что эта диагностическая категория может быть признана действительной только после дополнительных научных исследований.

Владимир Позняк отмечает, что включение игрового расстройства в МКБ-11 было основано на заключениях экспертов из более чем 20 стран, а также на фактических данных, свидетельствующих о возрастающем спросе на лечение состояний, вызванных интернет-играми. К опасениям в отношении гипердиагностики и стигматизации он относится скептически: «Включение игрового расстройства в МКБ-11 будет способствовать надлежащей диагностике и лечению, а также мониторингу, наблюдению и проведению исследований, необходимых для получения четкого представления о распространенности и воздействии этого состояния». В настоящее время ВОЗ и партнеры разрабатывают основанное на фактических данных скрининговое и диагностическое интервью для содействия лечащему персоналу.

По словам Чарлза О'Брайана, профессора психиатрии Пенсильванского университета и председателя комитета ААП, постановившего включить интернет-игровое расстройство в ДСР-5 в качестве «состояния, требующего дальнейшего изучения», классификация в настоящее время пересматривается. Также экспертами ВОЗ было принято решение о публикации руководства по физической активности детей в возрасте до 5 лет. Согласно этим рекомендациям, на протяжении первого года жизни дети не должны допускаться к экрану монитора, на протяжении второго года жизни время, проведенное у экрана монитора, должно быть крайне незначительным, а в возрасте от 2 до 4 лет – составлять не более одного часа в день.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA предупредило о рисках употребления винпоцетина женщинами детородного возраста

3 июня Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) предупредило потребителей о проблемах безопасности, связанных с винпоцетином, который содержится в пищевых добавках, особенно при употреблении их женщинами детородного возраста. Согласно данным, рассмотренным FDA, включая недавний отчет Национальной токсикологической программы (National Toxicology Program – NTP) Национального института здравоохранения (National Institute of Health – NIH), употребление винпоцетина связано с неблагоприятными репродуктивными эффектами: винпоцетин может вызвать выкидыш или нарушение развития плода.

Эти данные особенно важны, поскольку продукты, содержащие винпоцетин, широко доступны. Беременным и женщинам, которые могут забеременеть, не следует принимать винпоцетин, а компаниям, представляющим на рынке соответствующие продукты, рекомендовано пересмотреть маркировку своих изделий.

Винпоцетин – это синтетическое соединение, которые может входить в состав диетических добавок и упоминаться на этикетке как экстракт барвинка малого (Vinca minor). Препарат назначают для улучшения памяти, внимания, умственной деятельности; повышения энергетической активности и уменьшения веса. Ученые, исследовавшие влияние винпоцетина на беременных животных, пришли к выводу, что он снижает массу тела плода и повышает вероятность выкидыша. После однократного употребления в обычной дозе уровни винпоцетина в крови у беременных животных были аналогичны таковым у людей.

В некоторых странах винпоцетин является часто назначаемым препаратом. Когда такие продукты, как винпоцетин, продаются в США в качестве диетических добавок, FDA не рассматривает их в соответствии со стандартами безопасности и эффективности, применяемыми к лекарственным препаратам. Это означает, что FDA не проверяет каждый продукт винпоцетина и его маркировку, прежде чем он станет доступен для потребителей.

В 1990-х годах FDA получило несколько предварительных данных о безопасности (известных как уведомления о новых пищевых ингредиентах) винпоцетина. В 2016 г. были запрошены комментарии в рамках административного процесса для оценки законности оборота винпоцетина на рынке в качестве пищевой добавки. Поскольку доступность винпоцетина повысилась, а на этикетках соответствующих продуктов часто нет предупреждений об опасности выкидыша и вреде для развития плода, FDA ускорит завершение административного процесса, начатого в сентябре 2016 г.

FDA одобрило новое лечение бактериальной внутрибольничной пневмонии и ИВЛ-ассоциированной пневмонии

3 июня FDA утвердило новое показание к применению ранее одобренного лекарственного средства Зебракса (цефтолозан и тазобактам) для лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией и пневмонией, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), в возрасте ≥18 лет. В 2014 г. препарат Зебракса был утвержден для лечения сложной интраабдоминальной инфекции и инфекции мочевыводящих путей.

«Ключевой глобальной проблемой, с которой мы сталкиваемся, является борьба с угрозой инфекций, устойчивых к противомикробным препаратам, – сказала первый заместитель комиссара FDA Эми Абернети. – Внутрибольничная пневмония и ИВЛ-ассоциированная пневмония являются серьезными заболеваниями, которые могут привести к смерти. В связи с растущей антибиотикорезистентностью новое лечение инфекций очень важно для таких пациентов. По этой причине FDA содействует разработке безопасных и эффективных методов терапии, которые повысят шансы пациентов в их борьбе с опасными для жизни инфекциями».

Внутрибольничная пневмония и пневмония, связанная с ИВЛ, развиваются в медицинских учреждениях и могут быть вызваны различными бактериями. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, эти заболевания в настоящее время являются вторым наиболее распространенным типом внутрибольничной инфекции в стране и представляют собой серьезную проблему у госпитализированных в отделения интенсивной терапии.

Безопасность и эффективность Зебраксы для лечения внутригоспитальной пневмонии и пневмонии, связанной с ИВЛ, была продемонстрирована в рамках двойного слепого международного исследования, в котором препарат сравнивали с другим антибактериальным препаратом у 726 взрослых пациентов, госпитализированных в стационар. По итогам исследования показатели смертности и излечения при применении препарата Зебракса и средства сравнения оказались сопоставимыми. Наиболее частыми побочными реакциями, наблюдаемыми среди пациентов, получавших препарат Зебракса, были повышение уровня ферментов печени, почечная недостаточность и диарея.

Разрешение на маркетинг Зебраксы для лечения внутрибольничной бактериальной пневмонии и бактериальной пневмонии, связанной с ИВЛ, получила компания Merck & Co. Inc.

FDA одобрило препарат для лечения эпизодической кластерной головной боли

4 июня FDA одобрило препарат Эмгалити (галканезумаб-gnlm) в растворе для инъекций для лечения эпизодической кластерной головной боли у взрослых.

«Эмгалити является первым разрешенным FDA препаратом, который сокращает частоту приступов эпизодической кластерной головной боли, крайне болезненной и часто изнурительной, – подчеркнул Эрик Бастингс, заместитель директора отдела неврологических препаратов Центра FDA по оценке и исследованиям лекарств. – FDA обязуется продолжать работать с производителями препаратов, чтобы обеспечить лечение таким пациентам».

Кластерная головная боль – это резко выраженная серия приступов болевого синдрома, продолжающихся ограниченный период времени – от нескольких недель до нескольких месяцев – с последующей ремиссией в течение нескольких месяцев. Головные боли сопровождаются такими симптомами, как покраснение глаз, появление слез, закупорка носовой полости, прилив крови к лицу и потоотделение. Некоторые пациенты могут испытывать головную боль несколько раз в день, приступ обычно длится от 15 мин до 3 ч.

Эффективность препарата Эмгалити для лечения эпизодической кластерной головной боли была продемонстрирована в рамках клинического исследования с участием 106 пациентов, в котором сравнивали результаты применения препарата с плацебо. В исследовании оценивалось среднее количество кластерных головных болей в неделю в течение 3 нед и сравнивались средние изменения относительно исходных показателей в группах галканезумаба и плацебо. Так, пациенты, принимающие новый препарат, испытывали еженедельных приступов кластерной головной боли на 8,7 эпизода меньше, чем до начала терапии, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 5,2 эпизода.

Наиболее распространенным побочным эффектом, о котором сообщили участники клинических испытаний, были реакции в месте инъекции. Также может развиться реакция гиперчувствительности.

Препарат может самостоятельно вводиться в виде инъекции. FDA присвоило регистрационной заявке на Эмгалити статус рассмотрения по ускоренной процедуре, а самому препарату – статус терапии прорыва. Препарат производит компания Eli Lilly.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Метформін і жіноче здоров'я: огляд літератури **5**

Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань

О.Т. Олексик, О.В. Сафонова, М.Є. Гоцко та ін. **34-35**

За підсумками науково-практичної конференції, 31 травня – 1 червня, м. Львів

Ожирение и сахарный диабет: от скрининга к эффективному лечению и безопасной профилактике

Л.К. Соколова **37-38**

Лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу

M.J. Davies, D.A. D'Alessio, J. Fradkin та ін. **39, 41-43**

Чому метформін залишається препаратом першого ряду в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Н.М. Жердьова **45**

КАРБИМАЗОЛ в лечении амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза: рекомендации ETA (2018)

О.А. Гончарова **46**

Ендокринологія • Дайджест **47**

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Мать и дитя в заботах науки **8**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне **6**

Лікарі не помиляються: ситуація з компенсацією шкоди, завданої пацієнту

І.В. Сисоєнко **9**

Ірина Сисоєнко: «Закон про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення потрібно виконувати» **10**

Памяти Юрия Губского **11**

Ірина Сисоєнко: «Необхідно підвищити заробітні плати медичним працівникам» **11**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Проблема дефіциту магнію в кардіоневрології: можливості фармакологічної корекції

С.Г. Бурчинський **22-23**

Особливості ведення пацієнтів із пролежнями в практиці сімейного лікаря **49**

Не нехтуйте загальним аналізом крові!

C. Hogan та ін. **50-51**

АНОНС

NEURO SYMPOSIUM 2019 ОДЕССА

Министерство здравоохранения Украины

Ужгородский национальный университет

XI Нейросимпозиум

10-12 сентября, г. Одесса

Место проведения: отельный комплекс «Одесса» (ул. Гагаринское плато, 5).

В программе конференции:

- заседания с интерактивной методикой преподавания;
- теоретические и практические мастер-классы отечественных и зарубежных экспертов (Antanas Vaitkus, Kestutis Petrikonis, Литва; Pascal Proot, Бельгия);
- симуляция по менеджменту инсульта;
- мастер-класс по электромиографии;
- разбор клинических случаев с обсуждением;
- презентация новых IT-технологий в неврологии;
- интеллектуальная неврологическая игра «Что? Где? Когда?» с награждением победителей.

Участники конференции получат сертификаты от 30 баллов.

Мать и дитя в заботах науки

К 90-летию со дня основания Института педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины

В индустриальных ритмах и ориентирах древней киевской Лукьяновки, в локальном круге зеленого пространства многоэтажные корпуса Института педиатрии, акушерства и гинекологии (ИПАГ) воспринимаются, как фантастический город.

Это обитель ряда современных клиник, в частности 8 детских на 200 коек-мест и на 300 – акушерско-гинекологических отделений. Нынешний директор института – **ученый-клиницист в области педиатрии, президент Ассоциации педиатров Украины, доктор медицинских наук Юрий Геннадиевич Антипкин**.

Каков же научный портрет этого уникального учреждения?

– Институт был создан в 1929 году, когда в марте по решению коллегии Наркомздрава УССР создали ОХМАТДЕТ – предвестник ИПАГ. Название «ОХМАТДЕТ» расшифровывалось как «Институт охраны материнства и детства». Учреждение несколько раз меняло свое имя, но суть всегда оставалась неизменной: основные исследования по перинатологии, неонатологии и педиатрии в сочетании с проблемами зачатия, рождения, детства, отрочества и юности. Образно говоря, это – портрет здоровья человека на первых этапах его жизненного пути.

Юрий Геннадиевич, в институте на протяжении девяти десятилетий его существования трудилась целая плеяда выдающихся ученых. Кого из них вы особо выделили бы?

– Первым директором нынешнего ИПАГ была доктор Б. Бендерская. В круг руководителей входили также П. Буйко, Ф. Турова, А. Пап, К. Бурова. Стоит акцентировать внимание на таких фигурах, как легендарный акушер-гинеколог Григорий Федорович Писемский, его коллега – академик АМН СССР А. Николаев.

Хотелось бы выделить благодарным словом и личность, воспоминания о которой – штрихи и вашей, Юрий Григорьевич, биографии. Это, конечно же, незабвенная Елена Николаевна Хохол, член-корреспондент АМН СССР, которая в бытность вашей учебы в Киевском медицинском институте значилась лучшим деканом педиатрического факультета. В трудные 1943-1945 годы Елена Николаевна являлась директором Института ОХМАТДЕТ, который по праву считался лучшей клиникой в сфере неотложной педиатрии. Как раз на этом направлении профессор Е.Н. Хохол внедрила ионитное молоко – один из заменителей грудного.

Свыше четверти века институт возглавлял многоопытный практик и организатор системы здравоохранения Александр Германович Пап. Ученый и исследователь со стратегическим видением, он разглядел в молодом враче-педиатре Елене Михайловне Лукьяновой черты своего преемника. Выбор оказался безошибочным! Ведь все профессиональные устремления академика АМН СССР и НАМН Украины Елены Лукьяновой – это, среди других обязанностей, эффективное спасение жизни и здоровья детей при самой разнообразной патологии.

К слову, как отмечает президент НАМН Украины, академик Борис Патон, Елена Михайловна символизировала содружество ученых в области биологии и медицины. Среди примеров таких исканий – создание вместе с учеными Института биохимии им. А.В. Палладина НАМН Украины препарата Видеин 3, ставшего основным средством по предупреждению и лечению рахита, внедрение некоторых методов и конструкций для диагностики и лечения врожденных патологий у детей раннего возраста, развитие хирургии новорожденных, другие инновационные разработки.

Вы принадлежите к непосредственным ученикам Елены Михайловны, проработали рядом с ней свыше трех десятилетий. В строительстве новых корпусов института и формировании его кадрового потенциала ей принадлежит первостепенная роль. Как складывался этот путь?

– В детские и юношеские годы я не раз проходил мимо нынешнего комплекса института. Тогда я даже не предполагал, что буду здесь работать. Учился я довольно успешно. Возглавлявшая экзаменационную комиссию профессор Е.М. Лукьянова со вниманием отнеслась к моим знаниям и, по рекомендации другого замечательного врача-педиатра – нашего декана Виктора Михайловича Сидельникова, предложила мне, как обладателю диплома с отличием, влиться в коллектив руководимого ею института.

Как исследователь, я сосредоточился на проблемах детской пульмонологии. Вскоре стал заместителем Елены Михайловны, включился в решение организационных, научных и практических проблем.

Одной из таких прерогатив явилось, в частности, участие в преодолении последствий катастрофы на ЧАЭС в парадигме «беременная женщина – плацента – плод – ребенок». Следует отметить, что в рамках этих исследований по прозорливому начинанию Елены Михайловны, остававшейся на протяжении ряда лет почетным директором института, который возглавляла с 1979 года, я был избран директором ИПАГ.

Елена Михайловна была участником Второй мировой войны. Как героическая подпольщица, она глубоко осознавала, что и в мирные дни нужны коллеги и единомышленники, с которыми без колебаний пойдешь и в научную разведку. Хотелось бы от вас услышать несколько таких имен в нынешнем портрете института.

– Это специалисты, ставшие лучшим примером изучения вопросов резус-фактора при беременности и родах (С. Виноградова, Л. Тимошенко, В. Дашкевич, С. Писарева). Много внимания уделяется обезболиванию родов, токсикозам беременных, кровотечениям при родах и раннем послеродовом периоде (В. Хмелевский, А. Николаев, А Коломийцева). В плане профилактической и лечебной диетологии нельзя не упомянуть В.Д. Отт. Проблемами исполнения материнской миссии занимался Я.П. Сольский.

Важное направление в работе института, по которому он занимает ведущие позиции в мире, – благополучное материнство женщин с внутренней патологией. Направление заложили А.Г. Пап и Л.Б. Гутман. Сейчас их дело плодотворно развивают член-корреспондент НАМН В.И. Медведь, профессора Т.В. Авраменко, Л.Е. Туманова, Ю.В. Давыдова и др.

Именно в рамках ИПАГ возникла и такая очень важная для государства отрасль, как медицина плода. Речь идет о наблюдении беременности с использованием современных бесконтактных методов.

Крупным специалистом в области эндокринной гинекологии, мини-инвазивной хирургической помощи при патологии матки является член-корреспондент НАМН Украины Т.Ф. Татарчук.

Как вы понимаете, я упомянул далеко не всех высококвалифицированных специалистов, истинных знатоков проблем, к решению которых причастен наш институт. За годы и десятилетия своего развития эти поиски увенчаны такими славными фигурами, как А.И. Коломийченко и А.И. Смирнова-Замкова, члены-корреспонденты НАМН Т.Д. Задорожная, специалисты в области лечения гастродуоденальных заболеваний у детей М.Ф. Денисова, В.Ф. Лапшин, В.С. Березенко.

В сущности, ИПАГ можно назвать своего рода академией охраны материнства и детства. И все эти разработки на современном уровне консолидировала академик Е.М. Лукьянова.

Как эти концептуальные начинания отразились на ваших изысканиях?

– Я подхватил «лукьяновскую» эстафету профилактики и лечения заболеваний, связанных с недостатком витамина D в организме ребенка. Эти работы мне показались очень ценными, ибо сочетались с изучением функционального состояния ребенка в зеркале той или иной патологии внутренних органов, прежде всего бронхолегочной системы.

В дни чернобыльской катастрофы такие концепции способствовали внедрению новых профилактических подходов в системе «беременная женщина – плод – ребенок» на фоне нового фактора, возникшего в Украине, – влияния ионизирующей радиации малых доз.

Известно, что именно ИПАГ первым в Украине по достоинству оценил уникальный отечественный продукт – мультипробиотики группы «Симбитер»…

– Первые шаги на пути к применению пробиотиков для укрепления здоровья матери и ребенка были сделаны в ИПАГ 60 лет назад. Тогда в медицинском мире о влиянии микрофлоры на организм человека говорили не так громко, как сейчас. Большей частью это были предположения, которые надо было доказывать на практике.

Именно в стенах ИПАГ были проведены первые исследования лечебно-профилактической эффективности отечественных мультипробиотиков группы «Симбитер». Замечательные результаты их применения с целью профилактики и лечения позволили этому удивительному продукту не только «закрепиться» на отечественном фармацевтическом рынке, но и пойти дальше. Ныне мультипробиотик заинтересовал такие государства, как Венгрия, Швеция и Швейцария. Ученые и практики во время конференции говорили о тех вещах, которые не вредят людям, а помогают с рождения и до глубокой старости оставаться здоровыми.

Усилия коллектива отечественных ученых во главе с генеральным директором НПК «О.Д. Пролісок», доктором биологических наук, профессором Дмитрием Янковским, создавших собственный национальный продукт, который по своим свойствам и влиянию на экосистему организма человека не имеет себе равных, отметило государство. Коллектив ученых был выдвинут на соискание Национальной премии в области науки и техники за разработку отечественного живого мультипробиотика. Знаковым есть тот факт, что девизом Дня здоровья 2011 года Всемирная организация здравоохранения объявила: «Сохраним антимикробную терапию, чтобы наши потомки не остались без нее». Применение «живых» мультипробиотиков группы «Симбитер» и «Апибакта» блестяще способствует реализации этой задачи.

По вашей инициативе сотрудниками ИПАГ проведено уникальное в мировой науке исследование группы беременных женщин и их детей от рождения до совершеннолетия. Каковы цель и результаты этого долгосрочного проекта?

– Мы непосредственно подключились к перспективному проекту Всемирной организации здравоохранения по изучению и исследованию когорты женщин из разных регионов мира под этим интересным фокусом.

Речь идет о непрерывной экспертизе в отношении 8 тыс. семей с целью выявления социально значимых моментов. В течение 18 лет мы неотрывно фиксировали динамику развития детей в таких семьях в зависимости от условий их проживания – социальных, экологических, психологических и других факторов. Самое главное, что группа наблюдаемых оставалась неизменной и стабильной.

Таким образом, фактически впервые осуществлено широкомасштабное изучение как рисков здоровья, так и его гарантирования применительно к одной и той же категории исследуемых. Полученные результаты, с моей точки зрения, встают украинским меморандумом «Как выстраивать медицину от ее истоков, от рождения до пика полнолетия?».

Эта удивительная демографическая панорама демонстрирует и уровень института. Но ведь и каждый день от деятельности учреждения под вашим руководством зависят судьбы тысяч маленьких жизней…

– Действительно, так оно и есть. Во всех службах института, начиная от его консультативной поликлиники, оказывается высококвалифицированная помощь при сложной беременности и родах, в не менее трудоемких случаях лечебно-профилактической помощи детям при различных нарушениях их развития и здоровья. Причем каждый такой случай уникален и требует разных подходов.

Юрий Геннадиевич, вы отдаете свою жизнь, дни и ночи, мысли и действия на благо института уже более четырех десятилетий. Что характерно в начинаниях учреждения в эти годы?

– В течение последних 20 лет, в основном по инициативе академика Е.М. Лукьяновой, выполнялись важные государственные программы «Дети Украины», «Планирование семьи», «Дети Чернобыля», «Репродуктивное здоровье», «Безопасное материнство». В их выполнении институт плодотворно сотрудничает с профильными учреждениями США, Великобритании, Японии, Швейцарии, Франции, Германии, Нидерландов, Польши, Швеции в ключе охраны материнства и детства.

Сегодня ИПАГ как научно-практический центр в этих направлениях выполняет также обязанности государственного перинатального центра высшей категории. Учитывая задачи XXI века, институт является головным учреждением в выполнении национального проекта «Новая жизнь – новое качество охраны материнства и детства» и оказывает соответствующую научно-методическую помощь в организации перинатальной службы страны.

В словаре иностранных слов написано: «пери» в переводе с греческого означает «вокруг», «кругом», «через». То есть перинатальная служба – это все, что связано с ребенком, от его зачатия до рождения.

Что касается стратегических планов института, то это развитие фетальной хирургии и терапии, хирургии новорожденности, функциональной хирургии в акушерстве и гинекологии, перинатальной реабилитации.

Понятно, что путь и задачи института вы обрисовали только в общих чертах. Как вы сформулировали бы коллективное кредо ИПАГ в свете тактики и стратегии будущего его развития?

– Мне импонирует выражение «Величайшая твердость и есть величайшее милосердие». Хотя к этим словам я добавил бы и правила персональной гибкости в общении с нашими пациентами.

В самом деле только благодаря образованности, глубокому пониманию задач института на всех этапах, начиная с Е.М. Хохол, А.Г. Папа, Е.М. Лукьяновой, наших славных предшественников, мы успешно решаем свои задачи, руководствуясь глобальным принципом «Мать и дитя в заботах современной науки».

Подготовил ***Юрий Виленский***

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Артеріальна гіпертензія та гіперурикемія: думка кардіолога
Є.Г. Несукай **3**

Новий погляд на сучасні проблеми ревматології
О.Б. Яременко, І.Ю. Головач, А.В. Антоненко та ін. **12-14**
За підсумками науково-практичної конференції, 15 травня, м. Київ

Кардіологія • Дайджест **15**

Роль L-аргініну в лікуванні серцево-судинних захворювань: у фокусі – вибір ефективної дози
О.В. Курята, М.М. Гречаник **17-18**

НЕВРОЛОГІЯ

Неврологія • Дайджест **19**

МЕНЕДЖМЕНТ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Стабільна ішемічна хвороба серця
В.А. Скибчик, Т.М. Соломенчук **20-21**

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Применение сальбутамола (альбутерола) в клинической практике: обзор литературы
В.Г. Майданник **24-27**

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Найпоширеніші захворювання ЛОР-органів: практичні аспекти лікування
І.В. Гогунська, С.М. Пухлик, П.С. Павлюк **30-31**
За підсумками науково-практичної конференції, 20-21 травня, м. Одеса

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Достижения в диагностике бактериальных инфекций нижних дыхательных путей **28**

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Атопический дерматит: четыре составляющие эффективной топической терапии
Л.В. Гречанская, С.П. Остапенко **32-33**

УРОЛОГІЯ

Инфекции нижних мочевых путей: в поисках правильных решений
K.G. Naber **29**
По итогам Европейской школы урологов, 14 июня, г. Киев

КОНФЕРЕНЦІЯ

Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я й добробуту
К.О. Савічева, А.В. Тумка **52**
За підсумками науково-практичної конференції, 23 травня, м. Харків

І.В. Сисоєнко, народний депутат України, заступник голови Комітету ВР з питань охорони здоров'я

Лікарі не помиляються: ситуація з компенсацією шкоди, завданої пацієнту

І.В. Сисоєнко

Чи може лікування завершитись не одужанням, а навпаки – погіршенням здоров'я? На жаль, так. Практика останніх років показує зростання кількості судових позовів громадян до медиків щодо неналежного надання медичної допомоги. Ця тенденція свідчить не про погіршення якості навичок лікарів, а радше про підвищення правової обізнаності громадян. Пацієнти розуміють, що можуть отримати компенсацію за завдану їм шкоду, і користуються цим правом.

Розмір компенсації за шкоду, завдану лікарською помилкою, кожен оцінює на власний розсуд. Один тижнями страждає від нестерпного зубного болю, що виник унаслідок непрофесійних дій стоматолога, й отримує 20 тис. грн як компенсацію моральної шкоди; іншому відшкодовують 450 тис. грн за наслідками помилкових дій травматолога при усуненні вивиху плечового суглоба. Натомість хтось вимагає мільйони і нічого не отримує.

У кожному конкретному випадку питання відшкодування залежить лише від достатності доказів. Чи повинна особа роками проходити судово-медичні експертизи через очевидно помилкові дії персоналу медичних закладів? Деякі судові справи тривають понад 10 років, і постраждалі інколи не доживають до ухвалення остаточного рішення. Це реалії, у яких ми живемо.

При задоволенні вимог пацієнта тягар компенсації лягає на лікаря і медичний заклад. Уявімо ситуацію, коли заможний пацієнт після отримання подібної «допомоги» відправиться на лікування до найдорожчих клінік світу. Завершивши відновлення здоров'я, він виставить рахунок українським медикам. Не треба розповідати про те, в якому фінансовому становищі опиняться місцевий медичний заклад і лікарі.

За статистикою, лише 20% лікарських помилок спричинені помилками медичного персоналу (низька кваліфікація, необґрунтована впевненість у результаті лікування), а 80% стаються через недостатній рівень організації лікувально-діагностичного процесу, недосконалість медичних технологій, брак медичного обладнання, реактивів, витратних матеріалів та ін., словом, через недофінансування.

Ці проблеми відомі багатьом, але вирішувати їх не наважувалися роками. Введення можливості добровільного страхування професійної відповідальності медичних працівників (відповідальність перед третіми особами) було кроком у цьому напрямі, проте неефективним. З досвіду бачимо, що лікарі практично не користуються цим видом страхування. Про це ж свідчить опитування серед медиків, проведене в рамках професійного заходу 18 травня поточного року.

Необережне або випадкове спричинення шкоди здоров'ю чи життю пацієнта хоч і вкрай небажана, проте характерна ознака медичної діяльності, пов'язана з особливостями цієї професії. Лікар апріорі, навіть за умов виключно якісного, найвищою мірою кваліфікованого лікування, не завжди може гарантувати сприятливий результат медичного втручання, адже кінцевий результат залежить не тільки від медичних чинників, а й від біологічних та генетичних факторів.

Саме тому в розвинених країнах страхування відповідальності за шкоду, заподіяну пацієнту внаслідок лікарської помилки, є обов'язковим, а не добровільним. Час і Україні відмовитися від застарілих та неефективних методів захисту пацієнтів і лікарів.

Здоров'я України XXI століття
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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

Ірина Сисоєнко: «Закон про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення потрібно виконувати»

Заступник голови Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я Ірина Сисоєнко повідомила, що Кабінет Міністрів України провалив реалізацію програми «Безкоштовна діагностика», яка є частиною другого етапу медичної реформи в Україні. З 1 липня поточного року держава через Національну службу здоров'я мала розпочати оплату 54 діагностичних процедур, як-от рентген, ультразвукове дослідження (УЗД), електрокардіографія, мамографія, ехокардіографія, низка інших досліджень і тестів. У разі проведення цих діагностичних процедур за направленням лікаря первинної ланки (терапевта, педіатра, сімейного лікаря) їхня вартість мала б компенсуватися медичним закладам із державного бюджету. Для цього передбачено 2 млрд грн.

Ірина Сисоєнко зазначила, що на засіданні уряду, котре відбулося 12 червня, з 2 млрд грн, які були передбачені в державному бюджеті на оплату УЗД, мамографії, 5 видів рентгенгену, біопсії, 12 видів клінічних аналізів, 1 млрд грн спрямували на первинну ланку.

«Це означає, що уряд порушує закон «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», який я відстояла в стінах парламенту і який має реалізувати ст. 49 Конституції України про безоплатну для населення, але оплатну для держави медичну допомогу! Це означає, що люди і далі платитимуть із власної кишені за всі діагностичні послуги в районних і міських лікарнях, як це відбувається нині, – заявила Ірина Сисоєнко. – Закон потрібно професійно виконувати, і тоді люди нарешті побачать переваги медичної реформи. Те, що наразі відбувається в українських лікарнях, – це бездіяльність і безвідповідальність чинного уряду».

Важлива подія в житті лікарів внутрішньої медицини!

ГО «Українська гастроентерологічна Асоціація» запрошує взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю

XI Український Гастроентерологічний тиждень,

що відбудеться 3–4 жовтня 2019 року в м. Одеса, вул. Генуезька 22, Інститут Регіонального розвитку.

Наукова програма передбачає пленарні та секційні засідання з обговоренням широкого кола питань, проведення круглих столів, панельних дискусій, лекцій майстер-класу та ін.

В рамках конференції запланована робота секцій з питань діагностики, лікування та профілактики хвороб:

- Стравоходу
- Шлунку
- Печінки та біліарної системи
- Підшлункової залози
- Кишечника, коморбідної патології

Будуть обговорені організаційні питання роботи Української гастроентерологічної асоціації та шляхи підвищення якості надання медичної допомоги хворим, питання правової бази роботи лікарів.

Заплановані секція з питань раціонального харчування в профілактиці та лікуванні захворювань органів травлення та інших органів і систем, з питань громадського здоров'я.

До участі в конференції запрошуються лікарі гастроентерологи, терапевти, ендоскопісти, сімейні лікарі, дієтологи та лікарі інших спеціальностей з України, країн СНД та Європи.

UKRAINIAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION

Реєстрація online
http://ukrgastro.com.ua/
Реєстрація на місці 03.10 з 8:00

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

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

Контактні телефони

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-93**
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 у ТОВ «СТУДІЯ 69»,
м. Київ-70, вул. П. Сагайдачного, 11.
Підписано до друку 27.06.2019.
Замовлення № 0000120. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Памяти Юрия Губского

Накануне третьей декады мая 2019 года, после фатальной, мучительной болезни ушел видный ученый в области биологической, физической и фармацевтической химии, член-корреспондент НАМН Украины Юрий Иванович Губский.

Одаренный исследователь в сфере точных наук, преподаватель высшего класса, профессор Юрий Губский принадлежал к тем эрудитам, которые еще на заре европеизации высшей школы читали лекции на безупречном английском.

Высокий уровень его знаний был востребован на всех постах, поручаемых этому киевлянину с харьковскими корнями и приверженностями: во главе кафедры в Национальном медицинском университете им. А.А. Богомольца, заведующего отделом в Киевском НИИ фармакологии и токсикологии. В течение трех лет Юрий Иванович был главным ученым секретарем в АМН Украины. В 2000-е Ю. Губский, как личность беспрецедентной образованности (это сказалось и на его плодотворной работе в ВАК Украины), возглавлял Управление науки в НАМН.

Знаток художественного слова, и сам не чуждый перу, Юрий Иванович с вдохновением писал о родном Харькове. Поэту из этого мегаполиса Борису Чичибабину он, в частности, посвятил очерк «Красные яблоки».

Гуманистические устремления никогда не покидали Ю. Губского. В НМАПО он учредил и возглавил кафедру паллиативной медицины – сферы как бы утешительной, но необходимой.

Юрий Иванович пришел в мир в октябре 1945-го, словно открыв плеяду детей Победы. Прошедшие десятилетия лишь сформировали его.

Есть вечные слова: «Так проходит слава мира». Но не померкнет ореол памяти, в котором отныне будет храниться и имя Ю. Губского.

Спите спокойно, честное сердце!

Друзья и коллеги

Ірина Сисоєнко: «Необхідно підвищити заробітні плати медичним працівникам»

У ході пленарного засідання Верховної Ради України, що відбулося 5 червня, заступник голови Комітету ВР з питань охорони здоров'я Ірина Сисоєнко виступила із заявою про необхідність підвищення заробітних плат медичних працівників. Актуальність цього питання підтверджується тим, що за останні тижні на офіційних веб-сторінках Президента України та Кабінету Міністрів України були зареєстровані петиції з аналогічними вимогами.

«Ці петиції – відчайдушна спроба українських медиків привернути увагу до своїх проблем. З-поміж працівників бюджетної сфери України найнижчу заробітну плату сьогодні отримують медичні сестри і фельдшери швидкої допомоги. Три роки разом із професійними спілками та медичними асоціаціями ми вимагаємо від уряду підняти медичні розряди і припинити знущатися над тими, хто щохвилини і щогодини рятує життя українців у районних, міських та обласних лікарнях», – наголосила Ірина Сисоєнко.

Кожен день в українських лікарнях меншає людей у білих халатах. «Лише на Закарпатті потреба в медичних працівниках становить 550 осіб. Це 330 лікарів і 220 медичних сестер, яких не вистачає лише в одній області. Уявіть, медичні сестри звільняються з дитячих реанімацій і йдуть працювати прибиральницями в банк лише тому, що там удвічі більше платять», – підкреслила Ірина Володимирівна.

Місячна заробітна плата медсестри і фельдшера швидкої допомоги, які працюють в Україні, еквівалентна 150 доларам, а в сусідніх країнах лікарі отримують стільки ж за годину своєї роботи.

Ірина Сисоєнко впевнена, що за таких обставин у вітчизняних лікарнях невдовзі не буде кому працювати. У кінцевому підсумку Україна отримає негативний результат у вигляді суттєвого збільшення смертності та зменшення народжуваності. Останнє вже фіксується Державною службою статистики.

У жовтні 2017 року Верховна Рада України прийняла закон «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», яким передбачено підняття заробітних плат для медичних працівників. Із 2018 року це відчули лікарі первинної ланки. З 1 липня поточного року мають зрости зарплати лікарів районних, міських та обласних закладів охорони здоров'я в питаннях надання діагностичних послуг, проте реалізація цієї норми закону під загрозою через бездіяльність уряду.

«Ті кошти, які уряд нині витрачає на рекламу, слід спрямувати на підвищення заробітної плати медичним сестрам і лікарям по всій Україні», – зазначила Ірина Сисоєнко.

Новий погляд на сучасні проблеми ревматології

15 травня в м. Києві відбулася науково-практична конференція «Міждисциплінарні проблеми ревматології». У рамках заходу були презентовані доповіді, котрі стосувалися проблем аутоімунних ревматичних захворювань, специфічних шкірних уражень та оптимізації фармакотерапії цієї групи пацієнтів.

Особливий інтерес викликала доповідь **президента Асоціації ревматологів м. Києва, завідувача кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Олега Борисовича Яременка** на тему «Шляхи імплементації сучасних алгоритмів мінімізації кардіоваскулярних ризиків лікування нестероїдними протизапальними препаратами».

Згідно з рекомендаціями Європейської мультидисциплінарної групи експертів щодо прийнятного використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) при ревматичних захворюваннях (2014), у разі підвищеного серцево-судинного ризику препаратом вибору є напроксен. У такій ситуації варто уникати високоспецифічних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у комбінації з інгібіторами протонної помпи.

До факторів серцево-судинного ризику належать ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних артерій, помірнотяжка застійна серцева недостатність, а також артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія та цукровий діабет. У свою чергу, факторами ризику патології шлунково-кишкового тракту є наявність в анамнезі виразкової чи гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, шлунково-кишкової кровотечі. Крім того, на особливу увагу заслуговують пацієнти віком понад 75 років без додаткових факторів ризику та пацієнти старше 65 років з одним із таких додаткових факторів ризику:

- супутній прийом глюкокортикоїдів;
- тривале лікування НПЗП і використання їх максимальних доз;
- супутній прийом антикоагулянтів;
- супутній прийом ацетилсаліцилової кислоти та/або клопідогрелю;
- супутній прийом інгібіторів зворотного захоплення серотоніну;
- запальні захворювання кишечнику.

Потрібно пам'ятати, що НПЗП підвищують ризик шлунково-кишкових кровотеч і серцево-судинних подій у осіб, які перенесли інфаркт міокарда й отримують антитромбоцитарну терапію. За результатами дослідження 2015 року, відкоригований загальний ризик кровотеч становив 2,02 у пацієнтів після інфаркту міокарда, котрі приймали НПЗП, у порівнянні з тими, хто їх не приймав. Застосування будь-якого препарату з групи НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2 та неселективні інгібітори ЦОГ, асоціювалося з підвищеним ризиком кровотеч. Не було періоду часу, протягом якого прийом НПЗП був би безпечним: ризик кровотеч підвищувався навіть у перші 3 дні. Максимальним він був у разі прийому диклофенаку та целекоксибу.

Прийом НПЗП асоціювався також із достовірним підвищенням ризику серцево-судинних подій на 40%. У пацієнтів, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію, цей ризик зростав на 159%. Серцево-судинний ризик підвищувався в разі прийому всіх НПЗП. Американська асоціація серця, Європейське агентство з лікарських засобів, асоціації Великої Британії, Данії не рекомендують призначати НПЗП пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями.

У дослідженні K.B. Sondergaard і співавт. було виявлено, що використання неселективних НПЗП асоціювалося з підвищенням раннього ризику позагоспітальних зупинок серця. Результат був зумовлений підвищеним ризиком у пацієнтів, які приймали ібупрофен і диклофенак.

Невдовзі розпочнеться епідеміологічне дослідження поширеності факторів кардіоваскулярного ризику при вперше діагностованому первинному остеоартрозі в Україні (дослідження «ЕКРАН») з метою оптимізації подальшого медикаментозного лікування таких пацієнтів. У випробуванні візьмуть участь 100 лікарів і 4000 пацієнтів. Практична користь цього дослідження полягає в з'ясуванні реальної поширеності факторів серцево-судинного ризику серед хворих на остеоартроз в Україні та приверненні уваги клініцистів і пацієнтів до проблеми профілактики атеротромботичних ускладнень при лікуванні НПЗП. Як результат – зниження ризиків серцево-судинних подій у разі лікування НПЗП завдяки застосуванню препаратів із найкращим профілем безпеки.

Професор О.Б. Яременко презентував іще одну доповідь, у якій висвітлив прикладні аспекти геморагічної висипки в ревматології. Були проаналізовані диференційна діагностика висипки та можливості встановлення діагнозів, альтернативних діагнозу геморагічного васкуліту. Розглянуто характерні клінічні особливості геморагічної висипки в пацієнтів, які були направлені до ревматолога з підозрою на геморагічний васкуліт, але натомість у значної частини з них було встановлено інші діагнози. Представлені в доповіді клінічні ілюстрації класифіковано таким чином: 1) пурпура, що пальпується: а) геморагічний васкуліт, лейкоцитокластичний васкуліт; б) пурпура при системному червоному вовчаку, системних васкулітах (вузликовий поліартеріїт, мікроскопічний поліангіїт, гранулематозний поліангіїт), кріоглобулінемічний васкуліт (КВ); 2) тромбоцитопенічні геморагії; 3) геморагічна висипка при мієломній хворобі; 4) медикаментозна васкулопатія з геморагіями; 5) псевдогеморагічна висипка.

Зокрема, пурпура при геморагічному васкуліті та системному червоному вовчаку найчастіше локалізується на гомілках і може підніматися до стегон, сідниць. Можливий варіант зі зливними полями.

Спільними рисами геморагічного й лейкоцитокластичного васкулітів є пурпура, що пальпується й не зникає при натисканні, дебютна обов'язкова локалізація – шкіра нижньої третини гомілок і гомілковостопних суглобів, поширюється вгору, практично ніколи не виникає на шиї та обличчі. Серед важливих відмінностей лейкоцитокластичного васкуліту від геморагічного відзначено такі: первинні елементи при лейкоцитокластичному васкуліті крупніші, різного розміру, зазвичай мають синюшний відтінок, типовими є пустулоподібні (гнійничковоподібні) елементи, зумовлені скупченням зруйнованих лейкоцитів.

Для кріоглобулінемічної пурпури найтиповішою локалізацією є кінцівки, насамперед нижні. Характерні яскраво-червоний колір, геморагічні елементи різного розміру, елементи мішеневідної форми.

При тромбоцитопенії геморагічні елементи зазвичай мають характер внутрішньошкірних гематом різного розміру та локалізації. Варто зазначити, що при мієломній хворобі висипи розташовані в складках шкіри, місцях механічної компресії чи тертя, але не в ділянці гомілковостопного суглоба, вони не асоційовані з ортостазом.

Було також проаналізовано та проілюстровано особливості медикаментозних васкулопатій із геморагіями, псевдогеморагічних висипів типу еритеми Дар'є та саркоми Капоші.

Виступ **керівника центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), доктора медичних наук, професора Ірини Юріївни Головач** був присвячений проблемі диференційної діагностики пурпури.

Пурпура – це захворювання, під яким розуміють дрібноплямисті капілярні крововиливи в шкіру, під шкіру чи слизові оболонки. Поодинокі крововиливи можуть бути точковими (петехії – менш ніж 3 мм), дрібними (екхімози – більш ніж 3 мм) або великими (синці понад 1 см).

Серед основних геморагічних причин називають васкуліти й імітатори васкулітів. Остання група включає васкулопатії, захворювання крові, мікроемболії та пурпурозні пігментні васкуліти.

До первинних васкулітів відносять IgA-васкуліти (пурпура Шенлейна – Геноха) й АНЦА-асоційовані васкуліти: гранулематоз із поліангіїтом (гранулематоз Вегенера), мікроскопічний поліангіїт, еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (синдром Чарджа – Стросса).

Вторинні васкуліти диференціюють залежно від етіологічного чинника на інфекційні (рикетсіози, менінгококцемія, інфекційний ендокардит тощо), паранеопластичні, кріоглобулінемічні та гіперчутливі. Крім того, виділяють васкуліти, що виникають при ревматичних захворюваннях: хвороба Шегрена, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит тощо.

Згідно з номенклатурою Чеппел-Хілл, системні васкуліти класифікують з огляду на розміри уражених судин. Отже, до імунокомплексних васкулітів дрібних судин належать IgA-васкуліт, кріоглобулінемічний і анти-C1q-васкуліт. Група васкулітів середніх судин включає вузликовий поліартеріїт і хворобу Кавасакі. До васкулітів великих судин належать гігантоклітинний артеріїт і неспецифічний аортоартеріїт.

Важливо пам'ятати, що на око нозологічний діагноз встановити неможливо. Ерозії та виразки шкіри вказують на некротизувальний характер васкуліту. У разі появи пурпури необхідно виключати системний васкуліт.

IgA-васкуліт, або пурпура Шенлейна – Геноха, являє собою пурпуру, що пальпується. Вона проявляється на нижніх кінцівках, передпліччі, рідше внизу живота. Ерозії шкіри не властиві.

Ураження нирок – найчастіше гематуричний синдром, у дорослих має тяжчий перебіг. Характеризується загостренням висипань після фізичного навантаження, перепадів атмосферного тиску.

Процес ураження шкіри при IgA-васкуліті починається симетрично на нижніх кінцівках і сідницях. Висипання мають папульозно-геморагічний характер, нерідко з уртикарними елементами, при натисканні не зникають.

Геморагічні ушкодження шкіри, котрі помірно підвищуються над поверхнею шкіри, – пурпура, що пальпується. Забарвлення їх залежить від часу появи. Висипання виникають хвилеподібно (1 раз на 6-8 днів), найбурхливішими бувають перші етапи висипу. Початкові шкірні висипання розташовуються на розгинальних поверхнях кінцівок, іноді на тулубі (сідницях), але ніколи не піднімаються вище талії. Закінчуються залишковою пігментацією, котра може зберігатися тривалий час. Суглобовий синдром з'являється або одночасно з ураженням шкіри, або через кілька годин. Найчастіше уражаються великі суглоби (колінні, гомілковостопні). В основі васкулітів – відкладання депозитів імунних комплексів, які містять IgA, в стінках судин; як наслідок – асептичне запалення стінок судин та обширне множинне мікротромбування.

Шкірні прояви в 45% пацієнтів такі: пурпура, гангренозна піодермія з глибоким некрозом шкіри, папульозно-некротичні елементи, виразки слизових оболонок. Найчастіша локалізація пурпури верхніх і нижніх кінцівок – довкола ліктів. Характеризується швидким формуванням виразок після появи перших петехій і схильністю до виразкування.

Пурпура при мікроскопічному поліангіїті трапляється в 30-60% пацієнтів і часто має ерозивний характер. У 20-30% пацієнтів можуть виявлятися антитіла до протеїнази-3.

Термін «кріоглобулінемія» означає наявність у сироватці крові одного (моноклональна кріоглобулінемія) чи багатьох (змішана кріоглобулінемія) підкласів імуноглобулінів, які преципітують за температури нижче 37 °C і розчиняються при нагріванні.

Для КВ характерні кріоглобулінові імунні відкладення, котрі уражають дрібні судини – переважно капіляри, венули й артеріоли. Встановлено, що 50-70% осіб із КВ інфіковані вірусом гепатиту С, при цьому КВ виникає в 5-15% хворих на вірусний гепатит С. Крім того, КВ трапляється в 30% пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями, найчастіше – з В-клітинними лімфомами. Серед ревматичних захворювань кріоглобулінемія найчастіше (в 1/3 випадків) виявляється при хворобі Шегрена. Пацієнти мають змішану моноклональну кріоглобулінемію, що є клінічним маркером деструктивного (лейкоцитокластичного) васкуліту. КВ при хворобі Шегрена супроводжується гіпокомплементемією й наявністю антиядерних Ro-антитіл.

Пурпурозні пігментні дерматити поділяються на петехіальний, телеангіектатичний, ліхеноїдний та екзематоїдний.

Хвороба Шамберга є лімфоцитарним капіляритом, який характеризується наявністю петехій і коричневих пурпурних плям, що виникають найчастіше на нижніх кінцівках. Пацієнтів турбує виключно як косметичний дефект. Уражає переважно молодих чоловіків. Початок хвороби – утворення на шкірі характерних точкових червонуватих плям, схожих на крупинки каєнського перцю. Унаслідок їх злиття й периферичного зростання утворюються бляшки буро-коричневого забарвлення, розмірами від 1 до 10 см, із посиленим шкірним малюнком, може спостерігатися лущення, а пізніше – поверхнева атрофія. Пурпура Майоккі характеризується появою на нижніх кінцівках рожевих плям (без попередньої гіперемії, інфільтрації), що повільно збільшуються з формуванням кільцеподібних фігур. У центральній частині плями розвиваються невелика атрофія й ахромія, випадає пушкове волосся. Суб'єктивні відчуття відсутні.

Ліхеноїдний пурпурозний пігментний дерматит Гужеро – Блюма є особливою формою капіляротоксичного ліхеноїдного дерматозу з пурпурою. В основі – конституційно зумовлені розлади периферичного кровообігу. Характеризується появою дисемінованих ліхеноїдних блискучих вузликів, які поєднуються з петехіальним висипом, плямами гемосидерозу, іноді з дрібними телеангіектазіями.

Екзематидоподібна пурпура Дукаса – Капетанакіса являє собою лімфоцитарний капілярит невідомої етіології. Клінічно проявляється плямами чи бляшками округлої форми червонуватого кольору з буро-золотистим відтінком у центрі. На периферії бляшок візуалізується геморагічний висип: червоного кольору – на більш ранніх стадіях розвитку, бурого – на більш пізніх. У ході діаскопії висипання не бліднуть. Найчастіша локалізація – нижня третина гомілок, але можливе поширення на стегна, здухвинні складки.

План обстеження пацієнтів із пурпурою передбачає оцінку геморагічних елементів; огляд і збір анамнезу, спрямовані на пошук можливих позашкірних проявів захворювання; лабораторну й інструментальну діагностику; біопсію шкіри.

Характеристика геморагічних елементів включає локалізацію, швидкість прогресування, стійкість, схильність до рецидивів, тенденцію до виразкування та залишкову пігментацію.

Слід пам'ятати, що пурпурозний висип із нез'ясованим діагнозом є показанням до проведення біопсії.

Асистент кафедри внутрішньої медицини № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Антоніна Володимирівна Антоненко презентувала доповідь на тему «Ідіопатична нециротична портальна гіпертензія: можлива асоціація з ревматичними захворюваннями».

Для встановлення діагнозу ідіопатичної нециротичної портальної гіпертензії (ІНЦПГ) необхідна наявність п'яти критеріїв. Насамперед потрібно виключити цироз і хронічні захворювання печінки. Також обов'язковим етапом у встановленні діагнозу є проведення біопсії. Варто пам'ятати про фактори ризику, пов'язані з ІНЦПГ, такі як імунологічні порушення, інфекції, лікарські засоби й токсини, генетичні порушення, а також протромботичні стани.

Лікування активної кровотечі в пацієнтів із варикозно розширеними венами стравоходу передбачає відновлення об'єму циркулюючої крові й ендоскопічне втручання з паралельним використанням вазопресину, терліпресину чи соматостатину. Вторинна профілактика полягає в моніторуванні впродовж 24 год і використанні неселективних β-блокаторів. Слід зауважити, що терліпресин – це синтетичний аналог вазопресину з довшою біологічною активністю та меншою кількістю побічних ефектів. Медикаментозне лікування має бути призначене щонайменше на 48 год після ендоскопічного втручання та щонайменше на 5 днів після склеротерапії.

Пацієнтам із наявністю вузлів малих розмірів із почервонінням (червоні крапки чи смужки) рекомендовано призначити неселективні β-блокатори. Пацієнтам із наявністю вузлів середніх розмірів рекомендовано призначити неселективні β-блокатори та провести ендоскопічне лігування. Ендоскопічне лігування показане за наявності великих вузлів і протипоказань до призначення β-блокаторів.

Диференційну діагностику ІНЦПГ варто проводити з такими захворюваннями: первинний біліарний холангіт, хвороба Вільсона, спадковий гемохроматоз, аутоімунний гепатит, неалкогольний/алкогольний стеатогепатит, хронічний вірусний гепатит В та С, саркоїдоз, шистосомоз і вроджений фіброз печінки.

У ході біопсії печінки виявляються такі зміни: синусоїдальна дилатація з пресинусоїдальним і перивенулярним фіброзом, деформація архітектоніки, тонкі фіброзні септи портального тракту зі сліпим закінченням у дольці.

Головний позаштатний ревматолог департаменту охорони здоров'я Запорізької обласної державної адміністрації, доктор медичних наук, професор Дмитро Геннадійович Рекалов під час свого виступу розповів про діагностично-лікувальний алгоритм ведення пацієнтів з остеоартрозом для сімейного лікаря.

Цьогоріч оновлено рекомендації з лікування остеоартрозу кистей і кульшового суглоба. Було виділено три фенотипи остеоартрозу, а саме: ураження колінного суглоба, кульшового суглоба та поліартикулярний варіант. Зроблено акцент на наявності груп коморбідності. До останніх відносять гастроінтестинальне ураження, кардіоваскулярну патологію, остеопороз і поширену больову патологію.

Проект рекомендацій продемонстрував можливість створення простого для використання, ефективного візуального рішення верифікації діагнозу остеоартрозу кистей, колінних і кульшового суглобів на первинному етапі надання медичної допомоги. Сімейні лікарі в ході анонімного опитування погодилися, що узгоджені діагностичні критерії дають змогу верифікувати суглобовий біль і дуже важливі для рутинної практики. Наступний етап має полягати в оцінюванні імплементації представлених рекомендації в менеджменті остеоартрозу на етапі загальної медичної практики.

Доцент кафедри внутрішньої медицини № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Дмитро Леонідович Федьков звернув увагу присутніх на синдром активації макрофагів (САМ).

Гемофагоцитарний синдром, або гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ) – це тяжке захворювання, в основі якого лежить неконтрольована активація цитотоксичних Т-лімфоцитів і макрофагів (гістіоцитів), що призводить до гіперцитокінемії й життєво небезпечного ураження органів і систем. Виділяють первинну та вторинну форму. До першої відносять сімейний ГЛГ та інші первинні імунодефіцити (синдром Чедіака – Хігаші, синдром Грісцелі, Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром). Вторинні ГЛГ асоційовані з пухлинами, інфекціями, спадковими хворобами обміну, а також аутоімунними хворобами.

САМ – це вторинний ГЛГ, який являє собою ускладнення ревматичних захворювань і найчастіше трапляється у хворих із системним ювенільним ідіопатичним артритом і хворобою Стілла в дорослих. Клінічна картина характеризується постійною фебрильною гарячкою, гепатоспленомегалією, лімфаденопатією, неврологічною симптоматикою та геморагічним синдромом, що призводить до поліорганної недостатності.

Основними принципами лікування САМ є зниження рівня системного запалення, елемінація активованих імунних і антигенопрезентувальних клітин, елемінація тригера та підтримувальна терапія. Лікування первинного ГЛГ включає використання дексаметазону, циклоспорину, етопозиду й метотрексату, а також трансплантацію стовбурових клітин.

Ревматолог вищої категорії Вікторія Вікторівна Василець (відділення ревматології з ліжками терапевтичного профілю Одеського національного медичного університету) виступила з доповіддю «Помилки діагностики: гіпофосфатемія під маскою спондилоартриту».

Х-зчеплена гіпофосфатемія є найпоширенішою причиною спадкового зменшення рівня фосфатів і пов'язана з тяжкими ускладненнями, як-от рахіт, деформація

нижніх кінцівок, біль, погана мінералізація зубів і непропорційно низький зріст у дітей, а також гіперпаратиреоз, остеомаляція, ентезопатії, остеоартроз і псевдопереломи в дорослих. Захворювання зумовлюється різними мутаціями в гені PHEX (Xp22.1) і передається як домінантна ознака з Х-хромосомою. Мутації цього гена призводять до підвищення рівня циркулюючого фактора росту фібробластів-23 фосфаторегулювального гормона (фосфатину), що інгібують утворення 1,25-дигідроксивітаміну D, активного метаболіту вітаміну D та реабсорбцію фосфатів. Обидві ці дії знижують уміст фосфору в сироватці та спричиняють порушення мінералізації. Навіть за однакового генотипу клінічні прояви різні. Варто пам'ятати, що через різноманітність клінічних симптомів діагноз інколи пропускається й лікування починається із затримкою чи не починається взагалі. Рання діагностика гіпофосфатемії, котра супроводжується адекватним лікуванням, має велике значення для зменшення клінічних проявів, запобігання ускладненням і покращення якості життя хворих.

Основними причинами гіпофосфатемії виступають первинний або вторинний гіперпаратиреоз; гіпокальціємія внаслідок оперативного лікування гіперпаратиреозу; остеомаляція; рахіт і мальабсорбція; тривале використання тіазидних діуретиків; зловживання антацидами; стеаторея чи хронічна діарея; ниркова тубулопатія та надлишкова продукція фосфатонінів (FGF 23, SFRP4, FGF 7, MEPE).

Діагностику захворювання варто розпочинати зі збору анамнезу, об'єктивного дослідження та лабораторних обстежень. Залежно від анамнезу хвороб і життя планується наступна тактика. Якщо анамнез не обтяжений або відсутнє порушення фосфатного обміну, варто виключити дефіцит вітаміну D, синдром мальабсорбції, первинний гіперпаратиреоїдизм, а також інші можливі причини. Якщо анамнез обтяжений або присутнє порушення фосфатного обміну, варто розглянути діагноз генетичної аномалії чи порушення канальцевої реабсорбції.

Окреме секційне засідання було присвячено гістіоцитозу, різні варіанти котрого розглядали в чотирьох клінічних випадках. Гістіоцитоз – це група рідкісних захворювань, які характеризуються накопиченням макрофагів, дендритних клітин або моноцитів у різних тканинах і органах. Дендритні клітини, моноцити й макрофаги відносять до мононуклеарної системи фагоцитів, тоді як гістіоцити є морфологічним терміном і належать до тканинних макрофагів. Існує понад 100 підтипів гістіоцитозу з широким спектром клінічних проявів (від легких до загрозливих для життя) та гістологічних змін.

Згідно з оновленою класифікацією гістіоцитозу й новоутворень макрофагально-дендритних клітинних ліній (2016), гістіоцитоз поділяється на такі типи: лангергансоклітинний гістіоцитоз, гістіоцитоз шкіри та слизової оболонки не з клітин Лангерганса, хвороба Розаї – Дорфмана й інші нешкірні гістіоцитози не з клітин Лангерганса, злоякісний гістіоцитоз і гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз.

Зокрема, другий тип включає такі субтипи: сімейна ксантогранульома (ксантогранульома в дорослих, ювенільна ксантогранульома, солітарна ретикулогістіоцитома, доброякісний гістіоцитоз голови, генералізований гістіоцитоз із висипкою, прогресуючий вузловий гістіоцитоз), несімейна ксантогранульома (шкірна форма хвороби Розаї – Дорфмана, некробіотична ксантогранульома).

Злоякісний гістіоцитоз поділяється на первинний і вторинний. Вторинний злоякісний гістіоцитоз включає такі варіанти, як фолікулярна лімфома; лімфоцитарний лейкоз/лімфома; волосатоклітинний лейкоз; гострий лімфобластний лейкоз; гістіоцитоз (із клітин Лангенгарса, хвороба Розаї – Дорфмана та ін.); інші гематологічні неоплазії.

Найчастіше трапляється гістіоцитоз із клітин Лангенгарса (ГКЛ): захворюваність становить 4-10 випадків на 1 млн населення. ГКЛ може виникати в будь-якому віці, проте пік припадає на вікову групу від 0 до 4 років, удвічі частіше хворіють хлопці. Прогностично найсприятливішим є моносистемний ГКЛ, при якому найчастіше уражається кісткова система. Мультисистемна

Продовження на стор. 14.

Новий погляд на сучасні проблеми ревматології

Продовження. Початок на стор. 12 .

форма характеризується розмаїттям клінічних проявів (найчастіше – кістозне ураження кісток, ураження шкіри й нецукровий діабет, що розвивається в результаті ураження задньої частки гіпофіза), значно тяжчим перебігом і вищим ризиком смерті. Серед дорослих легеневий ГКЛ трапляється в 3-5% хворих із дифузними захворюваннями легень. Гістіоцитоз легень найчастіше виявляють у віці 20-40 років, переважно у хворих, які курять (понад 90%). Близько 80% хворих на ГКЛ і хворобу Ердгейма – Честера мають клональні мутації генів.

Серед інших було представлено клінічний випадок синусового гістіоцитозу (хвороби Розаї – Дорфмана). Пацієнт 38 років надійшов у відділення з температурою 38-39 ˚С, генералізованою лімфаденопатією, міалгіями, артритом променевозап'ясткових суглобів, періодичною нічною пітливістю. Під час огляду відзначалися індукований механічним подразненням висип блідо-рожевого кольору, збільшення шийних, пахвових і пахвинних лімфовузлів, припухлість і болючість при пальпації правого променевозап'ясткового суглоба, болючість лівого. Лабораторні дослідження виявили підвищення С-реактивного білка та швидкості осідання еритроцитів. Проведено лікування антибіотиками та НПЗП. Спостерігалися короткочасна нормалізація температури тіла та зменшення міалгії. КТ із внутрішньовенним контрастуванням показала лімфаденопатію заочеревинних і брижових лімфовузлів із реакцією оточуючої жирової клітковини. Після курсу лікування глюкокортикоїдами (метилпреднізолон 16-24 мг) на КТ відзначалася позитивна динаміка у вигляді зменшення розмірів і кількості лімфовузлів. Проводилася диференційна діагностика між інфекційними захворюваннями, гемобластозами та ревматологічними захворюваннями. У ході імунофенотипування клітин кісткового мозку не було виявлено популяції моноклональних пухлинних клітин. Остеосцинтиграфія не надала достовірних даних про первинне й метастатичне ураження кісткової системи. За негативних результатів гістологічного дослідження й висновку інфекціоніста про відсутність інфекційної патології як найімовірніший розглядався такий діагноз: синдром Стілла в дорослих, підгострий перебіг, 3 ступеня активності, з ураженням м'язів (міалгії), суглобів, шкіри, полілімфаденопатією та загальнотрофічним синдромом. Однак за результатами біопсії лімфатичного вузла в просвіті розширених синусів було виявлено змішаний інфільтрат, представлений лімфоцитами, плазмоцитами та гістіоцитами, й емпериполез – специфічну ознаку синусового гістіоцитозу (хвороби Розаї – Дорфмана).

Синусовий гістіоцитоз із масивною лімфаденопатією – це рідкісний підтип нелангергансового гістіоцитозу, що характеризується накопиченням активованих гістіоцитів в уражених тканинах. Характеризується ураженням шкіри, лімфаденопатією при пальпації, болем у кістках, лихоманкою, болем у животі, закладеністю носа. Патогенетичне лікування не розроблено. Використовуються глюкокортикоїди, хоча ефективність недоведена. Також у схемі лікування є імуномодулювальна терапія, використання цитостатиків. У більшості випадків захворювання має доброякісний перебіг.

Гістіоцитоз у дитячому віці описала **доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Марта Борисівна Джус**.

У патогенезі різноманітних клінічних і морфологічних проявів ГКЛ провідна роль належить цитокінам, які продукуються Т-лімфоцитами та клітинами Лангерганса у вогнищах ураження й опосередковують локальне накопичення клітин запального інфільтрату (еозинофіли, макрофаги, гігантські багатоядерні

клітини), руйнування та відновлення навколишніх нормальних тканин. Перебіг – хвилеподібний із рецидивуючими епізодами активності, що тривають упродовж декількох місяців і реєструються за поширенням шкірних уражень, появою пухлиноподібних вогнищ і розвитком функціональних порушень внутрішніх органів. Органами високого ризику є печінка, селезінка, легені, кістковий мозок; низького – шкіра, кістки, лімфатичні вузли та гіпофіз. У пацієнтів може спостерігатись ураження шкіри, кісток, лімфатичних вузлів і гіпофіза в будь-якому поєднанні, проте вони вважатимуться групою низького ризику. Найчастіше (75%) трапляються поодинокі чи множинні ураження кісток, переважно склепіння черепа, гомілок, ребер, таза, хребців, нижньої щелепи. Ураження кісток проявляється болями й пухлиною, що виходить із вогнища деструкції. При розташуванні вогнищ у верхній щелепі спостерігається випадання зубів. Ураження скроневої кістки супроводжується розвитком середнього отиту. У 30-40% випадків трапляються ураження шкіри: дерматози папулодесквамозного, себорейного, екзематозного й рідше ксантоматозного типів. Хіміотерапія показана пацієнтам із залученням до патологічного процесу понад трьох органів, оскільки підвищується ризик летального виходу, а також ознаками дисфункції органів і з рецидивом та/або прогресуванням процесу, незважаючи на первинну мінімальну терапію.

На сьогодні в Україні зареєстровано понад 3 млн пацієнтів із ревматологічними захворюваннями. Різноманіття їх клінічних проявів створює труднощі на шляху встановлення остаточного діагнозу. Саме лікар загальної практики – сімейної медицини забезпечує первинну кваліфіковану допомогу таким пацієнтам. Тому важливо знати особливості та специфічні прояви кожного захворювання з цієї великої групи для визначення подальшого лікування.

Підготувала ***Ольга Бублієва***

3 у

Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- кардіохірургія
- некоронарогенні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- фармакотерапія
- медико-соціальні аспекти кардіології

Форма участі

Усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези

Правила оформлення тез

1. Тези оформляються на 1 стор. (А4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова українська, російська, англійська.

2. Структура тез: назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилось наукове дослідження, місто.

3. Текст тез повинен включати: мету дослідження; методи дослідження; отримані висновки, результати (усі абревіатури повинні мати розшифровку).

4. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу **orgmetod2017@gmail.com**. В одному файлі повинні міститися одні тези. Ім'я файла, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи.

Наприклад: **ЗавгороднійВІДніпро1** для першої роботи і **ЗавгороднійВІДніпро2** для другої роботи. Ім'я файла задається українськими літерами без пропусків та розділових знаків.

Увага! Разом з тезами обов'язково прислати в тому ж файлі інформацію про авторів (Назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, мобільний телефон). Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом.

Обов'язково вказати чи бажаєте ви зробити стендову доповідь.

Тези приймаються до 21 травня 2019 р. включно за електронною адресою: **orgmetod2017@gmail.com** (з приміткою – *на XX Національний конгрес кардіологів України* – тези доповідей або стендова доповідь).

До уваги авторів: всі медичні препарати, вказані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

Тези, які не відповідають вищевказаним умовам, будуть відхилені організаційним комітетом без узгодження з авторами.

Конкурс молодих вчених (усні доповіді)

Тези усних доповідей для розгляду оргкомітетом подаються до 21.05.2019 р. з поміткою *«На конкурс молодих вчених» XX Національний конгрес кардіологів України.* Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу **orgmetod2017@gmail.com**

АНОНС

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Заходи, що будуть проведені у 2019 році:

• науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу», **21-22 березня, м. Київ**

• науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології», **4-5 квітня, м. Київ**

• IX Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, **11-12 квітня, м. Київ**

• науково-практична конференція «XVIII Київський курс з коронарних реваскуляризацій», **17-18 квітня, м. Київ**

• IX Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України з міжнародною участю, **16-17 травня, м. Київ**

• науково-практична конференція «Медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії в Україні», **29-31 травня, м. Київ**

• XX Національний конгрес кардіологів України, **25-27 вересня, м. Київ**

• науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», **31 жовтня – 1 листопада, м. Київ**

• науково-практична конференція «Новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу та ІХС», **20 листопада, м. Київ**

• науково-практична конференція «Спеціалізоване та високотехнологічне лікування серцево-судинних захворювань. Спадкоємність та моніторинг пацієнтів», **14-15 березня м. Вінниця; 26-27 червня, м. Херсон; 24-25 жовтня, м. Запоріжжя; 7-8 листопада, м. Хмельницький**

Контактна інформація:
вул. Народного ополчення, 5, м. Київ, 03680
тел.: +380 (44) 275-66-22; факс: +380 (44) 275-42-09
E-mail: stragh@bigmir.net

ТІВОРТІН®

— незамінний донатор
оксиду азоту

10 РОКІВ
СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ

Курс лікування: Тівортін 4,2 % р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.
Далі Тівортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчуливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсулину в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтесь до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com

О.В. Курята, д.м.н., професор, **М.М. Гречаник**, кафедра внутрішньої медицини 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Роль L-аргініну в лікуванні серцево-судинних захворювань: у фокусі – вибір ефективної дози

О.В. Курята

L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, що вперше була виділена 1886 р. E. Schulze та E. Steiger, а структура її встановлена E. Schulze та E. Winterstei 1897 р. [1]. L-аргінін використовується декількома шляхами для синтезу білка та низькомолекулярних біоактивних речовин (наприклад, оксиду азоту – NO, орнітину, проліну, креатину й поліамінів), які мають величезне фізіологічне значення. Крім того, аргінін регулює клітинні сигнальні шляхи й експресію генів для поліпшення серцево-судинної функції, підвищення чутливості до інсуліну [2], збільшення м'язової маси та зниження ожиріння в людей.

Фізіологічна потреба тканин і органів в аргініні задовольняється його ендогенним синтезом або надходженням з їжею, проте для молодих людей і дорослих в умовах стресу чи хвороби ця амінокислота стає незамінною [3]. При надходженні з їжею L-аргінін всмоктується в тонкому кишечнику й транспортується в печінку, де основна його кількість утилізується в орнітиновому циклі [4]. Решта L-аргініну використовується як субстрат для синтезу NO [1], який є найважливішою субстанцією, що продукується судинним ендотелієм для регуляції судинного тонусу.

У фізіологічних умовах синтез NO з L-аргініну відбувається за допомогою ферменту NO-синтази (NOS), другим продуктом реакції є L-цитрулін [5]. Відомо декілька ізоформ NOS, названих за типом клітин, де вони були вперше виділені: нейрональна (nNOS), ендотеліальна (eNOS) і макрофагальна (iNOS) [1]. Саме eNOS локалізується в ендотеліальних клітинах і відповідає за синтез базального рівня та його зміну у відповідь на фізичні навантаження й хімічні стимули (брадикінін) [6], який відіграє важливу роль у реалізації механізмів локальної ендотеліальної цитопротекції, підтриманні судинного гомеостазу та фізіологічній регуляції артеріального тиску (АТ). Окрім того, eNOS виявлена в інших клітинах і тканинах, зокрема в кардіоміоцитах, еритроцитах, мегакаріоцитах і тромбоцитах [1].

З іншого боку, iNOS у судинній мережі присутня не тільки в макрофагах, а й у лімфоцитах, ендотеліальних клітинах, клітинах гладких м'язів або фібробластах. Вона активується під впливом бактеріальних ендотоксинів і запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини й інтерлейкіни, не залежить від кальцію та викликає синтез NO у високих концентраціях (у 1000 разів вищий порівняно з eNOS). У свою чергу, nNOS синтезує NO у фізіологічних кількостях, переважно як трансмітер у головному мозку й периферичній нервовій системі.

Роль NO в підтримці судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тонусу, проліферації й апоптозу, а також регуляції оксидантних процесів. Окрім того, NO притаманні ангіопротекторні властивості [8]. NO також відповідальний за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії 1 типу), VCAM-1 (молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу) та тканинного фактора; інгібування виділення хемокінів, таких як MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний фактор-1). До того ж NO блокує агрегацію тромбоцитів і має фібринолітичний ефект [9].

За нормального функціонування ендотелію NO має антиатерогенний ефект: пригнічує утворення комплексів окисленого холестерину з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ), запобігає вазоконстрикторним ефектам тромбоксану А2, серотоніну, що виділяються з тромбоцитів, знижує стабільність мРНК, моноцитарного хемотаксичного фактора, перешкоджає адгезії й агрегації тромбоцитів (цГМФ-залежний механізм), пригнічує експресію прозапальних генів (NF-κB). Недостатній синтез NO призводить до ушкодження мембран клітин продуктами вільнорадикального окислення. Пероксинітрит та інші реактивні сполуки, взаємодіючи з NO, посилюють захоплення ліпопротеїнів макрофагами судинної стінки. В умовах зниженого синтезу NO захисні механізми не функціонують, а отже, запускаються механізми атерогенезу. Цікаво, що L-аргінін не знижує рівень холестерину в крові, але в його присутності холестерин втрачає здатність відкладатися на стінках судин [10]. Клінічні дослідження з використанням перорального L-аргініну в пацієнтів із гіперхолестеринемією показали, що при пероральному прийомі L-аргінін покращує ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) [11] так само чи навіть більше, ніж після гіполіпідемічної терапії. Також було зафіксовано поліпшення ендотеліальної функції при гіперхолестеринемії в разі лікування L-аргініном у дозі 6,6 г/добу [12]. Плейотропні ефекти L-аргініну наведені в настанові з парентеральної нутриціології (ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: On Cardiology and Pneumology, 2009), де препарат рекомендований для застосування в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (СН) [13].

Посилення продукції й вивільнення NO, зумовлене L-аргініном, має антиоксидантний ефект і сприяє поліпшенню ендотеліальної функції [14], тому не викликає сумнівів у необхідності його призначення як доповнення до основної терапії, що сприяє поліпшенню біодоступності eNOS і покращує функціональний стан ендотелію при ішемічній хворобі серця (ІХС), гіпертонічній хворобі, СН, але питання підбору дози при різних патологічних станах досі вивчається. При низькій концентрації в плазмі крові L-аргінін сприяє покращенню ендотеліальної функції; при середньому рівні концентрації може чинити пряму вазодилатацію внаслідок стимуляції секреції інсуліну й гормона росту; високі рівні L-аргініну викликають неспецифічну вазодилатацію. Фармакокінетичні дослідження виявили, що пік концентрації аргініну в плазмі становив 50,0±13,4 мг/мл через 60 хв після прийому 10 г натще у хворих із базовою концентрацією аргініну 15,1±2,6 мг/мл. Автори встановили, що 20% аргініну поглинається після прийому пероральної дози 10 г, а з часом концентрація в плазмі знижувалася, але не поверталася до базового рівня навіть через 8 год [15]. В іншому дослідженні Боде-Богер і співавт. [16] повідомили, що після перорального прийому аргініну в дозі 6 г пікова концентрація спостерігалася через 90 хв і біодоступність становила 70%.

Безпека використання аргініну ретельно вивчена Shao та Hathcock [17]. Було виконано аналіз 38 клінічних випробувань із використанням аргініну в дорослих із 1990 по 2008 р., у тому числі в таких популяціях, як люди похилого віку й особи з патологією ниркової, легеневої та серцево-судинної систем. Пацієнти з певними шлунково-кишковими захворюваннями, злоякісними новоутвореннями, сильними опіками та травмами були виключені. Оцінювали небажані ефекти впливу на печінку й функції нирок. Автори виявили відсутність будь-якої моделі побічних ефектів, що стосується використання аргініну, й тому література свідчить про високий рівень його безпечності [18]. Найбільше на сьогодні дослідження, що включало 792 пацієнти з гострим інфарктом міокарда, котрі приймали аргінін у дозі 9 г/добу порівняно з плацебо протягом 30 діб, не виявило побічних явищ [19].

Питання дози та тривалості застосування аргініну нині потребують подальшого вивчення. За результатами досліджень, добова доза аргініну коливається від 3 до 42 г [17], а допустима максимальна доза перорального аргініну для його максимального всмоктування також широко відрізняється, ймовірно, внаслідок використання різних лікарських форм (капсула, розчин), що впливає на переносимість і потребує проведення довгострокових випробувань [18]. У дослідженні авторів із залученням здорових добровольців показана добра переносимість внутрішньовенного та перорального аргініну в дозі менш як 30 г/добу [20].

Роль аргініну в патологічних процесах

Ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу

Встановлено, що ожиріння пов'язане зі зменшенням продукції NO, котре зумовлене порушенням біодоступності його субстрату – аргініну, а збільшення вмісту аргініну в ендотелії запобігає артеріальній гіпертензії (АГ) [4], яка часто поєднується з ожирінням [21]. Результати багатьох досліджень, у яких оцінювали використання аргініну в дорослих з ожирінням, дають змогу припустити, що аргінін може бути безпечним і ефективним терапевтичним засобом при ожирінні й позитивно впливає на корекцію метаболічних процесів [22], а саме на інсулінорезистентність – ІР (табл.) [18].

У дослідженні Monti та співавт. [29] оцінювали вплив довгострокових схем терапії L-аргініном на ризик розвитку ЦД 2 типу за участю 144 пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози (ІР; середній ІМТ – приблизно 30 кг/м^2; середній вік – 57,7 року), котрі отримували низьку дозу аргініну (6,4 г/добу) чи плацебо протягом 18 міс. Після того як лікування було припинено, хворі спостерігалися ще протягом 12 міс. Під час 18-місячної фази лікування відбулися значні зміни, включаючи збільшення концентрації аргініну в плазмі натще в групі, що одержувала аргінін, порівняно з плацебо (50,0±11,3 проти 3,6±16,6 ммоль/л), більш значне зниження маси жиру й більший відсоток хворих, які повернулися до нормоглікемії в групі, що одержувала аргінін (42,4 проти 22,1% у групах аргініну та плацебо

Продовження на стор. 18.

Таблиця. **Клінічні дослідження перорального введення аргініну дорослим з ожирінням, ІР та ЦД 2 типу**

Суб'єкти дослідження	Кількість пацієнтів*	Загальна добова доза, частота та тривалість прийому аргініну	Несприятливі події	Сприятливий вплив аргініну	Посилання
Хворі з метаболічним синдромом і порушеною толерантністю до глюкози	144 (72)	6,4 г 2 р/добу протягом 18 міс (додатковий період спостереження протягом 12 міс без додавання аргініну)	Зазвичай незначні й однаково поширені в групах аргініну та плацебо	Втрата жиру; більший відсоток повернення до нормоглікемії, ніж у групі плацебо	[23]
Хворі на ЦД 2 типу та з вісцеральним ожирінням	33 (17)	8,3 г/добу протягом 3 тиж	Відсутні	Поліпшені метаболічні профілі; втрата жиру	[24]
Хворі з порушеною толерантністю до глюкози	30 (16)	6 г 2 р/добу протягом 6 міс	Відсутні	Поліпшення ендотеліальної функції; підвищена чутливість до інсуліну; зниження запальних маркерів	[25]
Хворі на ЦД 2 типу із супутніми захворюваннями периферичних артерій	50 (38)	6 г 3 р/добу протягом 2 міс	Відсутні	Покращений антиоксидантний статус; підвищена концентрація NO	[26]
Хворі з ожирінням	20 (20)	9 г 3 р/добу протягом 12 тиж	Жоден клінічно значущий	Зменшення об'єму талії й потенційно вісцерального жиру; зниження ваги й ІМТ	[27]
Хворі на ЦД 2 типу	12 (6)	9 г 3 р/добу протягом 30 днів	Відсутні	Покращена печінкова й периферична чутливість до інсуліну	[28]

*Примітки: ЦД – цукровий діабет; *число в дужках відповідає числу суб'єктів дослідження в групі лікування аргініном; не було надано жодної інформації про частоту прийому пероральних добавок аргініну суб'єктами дослідження; ІМТ – індекс маси тіла.*

О.В. Курята, д.м.н., професор, **М.М. Гречаник**, кафедра внутрішньої медицини 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Роль L-аргініну в лікуванні серцево-судинних захворювань: у фокусі – вибір ефективної дози

Продовження. Початок на стор. 17.

відповідно), хоча абсолютна втрата ваги чи показники метаболізму глюкози були однаковими в обох групах. Наприкінці розширеного періоду тільки 27,2% хворих з ІР, яких лікували аргініном, прогресували до ЦД 2 типу порівняно з 47,1% у групі плацебо.

Lucotti та співавт. [24] провели рандомізоване контрольоване дослідження в 33 здорових (середній ІМТ – 39,1 кг/м^2) італійських пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі отримували аргінін (8,3 г/добу) чи плацебо протягом 3 тиж. У групі з додаванням аргініну спостерігалося значне збільшення його концентрації в плазмі (з 81,8±12,3 мкмоль/л на початку дослідження до 131,8±16,6 мкмоль/л – наприкінці), тоді як концентрація в групі плацебо не змінилися, що демонструє явну ендотеліопротекторну перевагу аргініну [23].

В іншому дослідженні польського населення Jabiecka та співавт. [26] вивчали використання L-аргініну в 38 пацієнтів з атеросклеротичним захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок у поєднанні з ЦД 2 типу порівняно з 12 здоровими. Усіх лікували низькою дозою аргініну (6 г/добу) протягом 2 міс. Не було впливу на рівень глюкози натще чи концентрацію глікозильованого гемоглобіну, проте автори виявили значне збільшення концентрації NO та загального антиоксидантного статусу [30].

У дослідженні Hurt і співавт. описана ефективність аргініну в дозі 9 г/добу (по 3 г 3 р/добу) протягом 12 тиж у 20 жінок з ожирінням (ІМТ ≥30 та ≤40 кг/м^2) віком ≥18 і ≤40 років. 13 жінок, які завершили дослідження, показали значне зменшення об'єму талії на 5,5% і зниження ваги на 2,9% [27].

Авторами проведено метааналіз 3761 повідомлення з ретельним вивченням статей за участю 723 хворих, які приймали L-аргінін (219 пацієнтів з ІХС, 136 – із хворобою периферичних артерій, 30 – із СН, 38 – зі стенокардією та 20 – з атеросклерозом). Зафіксоване покращення ЕЗВД, значне зниження АТ, позитивний вплив L-аргініну на продукцію NO в пацієнтів з ожирінням та/або ЦД 2 типу в поєднанні із серцево-судинними захворюваннями, що свідчить про можливість його використання як додаткової терапії в цих пацієнтів і необхідність подальшого вивчення його ефектів [31].

Артеріальна гіпертензія

Відомо, що NO, котрий продукується в ендотелії судин, відповідає за релаксацію гладких м'язів [11] і необхідний для зниження АТ. Будь-яке поліпшення функції ендотелію сприяє профілактиці серцево-судинних захворювань [32], а лікування L-аргініном сприяє помірному зниженню систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) [1].

За даними авторів, у пацієнтів з АГ L-аргінін ефективно знижував як САТ, так і ДАТ (від 2,2 до 5,4 мм рт. ст. і від 2,7 до 3,1 мм рт. ст. відповідно) [7]. Метааналіз 11 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю 387 учасників із дозами аргініну в діапазоні від 4 до 24 г/добу протягом 2-24 тиж показав, що включення аргініну в схеми лікування сприяло зниженню САТ приблизно на 5 мм рт. ст. і ДАТ на 3 мм рт. ст. (P<0,001 для обох груп) [33]. У невеликому контрольованому дослідженні [34] у пацієнтів з АГ, рефрактерною до еналаприлу та гідрохлоротіазиду, було виявлено сприятливу відповідь у разі введення до схеми лікування L-аргініну перорально в дозі 6 г/добу.

У проспективному подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні було виявлено значне поліпшення ЕЗВД (з 1,7±3,4 до 5,9±5,4%; P=0,008) у 18 пацієнтів з есенціальною гіпертензією на тлі прийому 6 г/добу L-аргініну. Перше дослідження гемодинамічних механізмів антигіпертензивного ефекту L-аргініну було проведено при його застосуванні в дозі 12 г/добу. У пацієнтів зменшився серцевий викид (на 0,4 л/хв), ДАТ (на 1,9 мм рт. ст.), рівень гомоцистеїну в плазмі (на 2,0 мкмоль/л), збільшився період напруження шлуночків (на 3,4 мс). В іншому дослідженні обстежено 13 пацієнтів з АГ і мікроваскулярною стенокардією до та після лікування L-аргініном (6 г/добу протягом 4 тиж). Також під впливом L-аргініну значно поліпшилися якість життя, функціональний клас (ФК) стенокардії, знизилися АТ, ЕЗВД передпліччя, значно збільшилася концентрація L-аргініну в плазмі.

За результатами нашого дослідження за участю 20 хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з АГ 1-2 ступеня, котрим у комплексну терапію включали L-аргінін у формі розчину для перорального застосування з режимом дозування 15 мл 2 р/добу (сумарна доза – 6 г/добу) протягом 4 тиж, у всіх хворих була досягнута нормалізація ендотеліальної функції за наявності її порушення в 95% хворих до початку лікування, досягнуто суттєве зменшення САТ і ДАТ (на 28,7 та 26,4% відповідно), зниження рівня адипонектину та покращення показників ІР [35].

L-аргінін та ІХС

Окислений холестерин ЛПНЩ підвищує експресію аргінази та знижує рівень eNOS в ендотеліоцитах, сприяючи зменшенню продукції NO, а при зменшенні вмісту NO в тканинах серця підвищується тонус коронарних судин і знижується коронарний кровоток. Такий ефект може бути пояснений здатністю NO знижувати чутливість скоротливих білків міокарда до іонів кальцію.

У дослідженні A. Palloshi та співавт. у 13 хворих зі стабільною стенокардією I-II ФК за умови лікування L-аргініном у дозі 2 г 3 р/добу протягом 4 тиж відзначалося зниження ФК стенокардії, САТ у спокої, поліпшення якості життя, підвищення концентрації L-аргініну та циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) [28].

В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з двома періодами лікування (аргінін/плацебо) тривалістю 2 тиж кожний узяли участь 36 хворих на стабільну стенокардію напруження II чи III ФК [36]. Час виконання навантаження збільшився на 16% у період лікування порівняно зі зменшенням на 4% під час періоду плацебо (P=0,05). Також слід відзначити поліпшення якості життя, котру оцінювали за допомогою Сіетлського опитувальника (68±13 балів у групі лікування проти 63±21 балів у групі плацебо; P=0,04).

Використання L-аргініну вивчено в декількох невеликих клінічних випробуваннях при лікуванні стабільної стенокардії напруження. У неконтрольованому пілотному дослідженні за участю чоловіків із тяжким перебігом (IV ФК) стенокардії введення пероральних добавок L-аргініну в дозі 9 г/добу протягом 3 міс як доповнення до стандартної терапії сприяло клінічному поліпшенню (до II ФК) у 7 з 10 пацієнтів. Цікаво, що в пацієнтів із клінічною відповіддю на L-аргінін зафіксовано зниження рівня маркерів клітинної адгезії та запальних цитокінів у сироватці крові, в тому числі інтерлейкіну 1 та 6. Рівні цих запальних маркерів не змінювалися в пацієнтів, які не мали клінічної відповіді. За даними літератури, L-аргінін у хворих із підтвердженою ІХС у дозі 21 г/добу протягом 3 днів сприяв значному покращенню ЕЗВД на відміну від групи плацебо [37].

У дослідженні W.H. Yin і співавт. у 31 пацієнта зі стабільною ІХС на тлі перорального прийому L-аргініну в дозі 10 г/добу протягом 4 тиж встановлено поліпшення ендотеліальної функції та зниження окислення [38]. T. Lauer і співавт. (2008) показали збільшення мінімального діаметра просвіту судини в стенозованому сегменті з 0,98±0,06 до 1,14±0,07 мм (p<0,05) без впливу на інші сегменти в пацієнтів з ІХС у разі застосування інфузії 150 мкмоль/хв L-аргініну [39], а кровоток у післястенотичному сегменті збільшився на 24±3% [40].

Суперечливі дані отримані в дослідженні VINTAGE MI за участю 153 хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST і приймали L-аргінін у дозі 3 г/добу 6 міс. Результати випробування показали відсутність зменшення жорсткості судинної стінки та поліпшення насосної функції серця. 8,6% хворих, які отримували L-аргінін, померли, й дослідження було призупинене. У ході аналізу причин смерті виявили, що 2 пацієнти померли від сепсису, 2 – знайдені вдома мертвими, 1 помер від повторного інфаркту міокарда, тобто негативний вплив аргініну доведено не було [41].

L-аргінін і СН

Вплив NO на серцево-судинну систему реалізується через його дію як на насосну функцію серця, так і на судинний тонус [42]. NO регулює реакцію кардіоміоцитів на адрено- та холінергічні стимули. Виявлено кореляцію рівня синтезу ендогенного NO та показників скоротливої функції міокарда лівого шлуночка. Показано, що NO поліпшує роботу лівого шлуночка на тлі зменшення споживання кисню як нормального, так й ішемізованого міокарда. При збільшенні концентрації NO проявляються негативні інотропний цГМФ-незалежний і хронотропний ефекти. Крім того, саме збільшення концентрації NO вважають однією з причин порушення скоротливої діяльності міокарда при інфаркті, кардіоміопатії та міокардитах.

За результатами досліджень [43], лікування L-аргініном у дозі 8 г/добу 4 тиж сприяло поліпшенню ЕЗВД, функції нирок (швидкості клубочкової фільтрації), натрійурезу та рівня ендотеліну плазми у хворих із хронічною застійною СН [12], покращувало фракцію викиду.

Показано, що у хворих на хронічну СН пероральний прийом L-аргініну в дозах між 5 та 13 г/добу протягом періоду до 6 тиж сприяв зниженню рівня ендотеліну-1 у плазмі, поліпшенню показників АТ, загального функціонального стану [5], а також функції нирок порівняно з групою плацебо [44].

G. Watanabe та співавт. (2000) оцінили вплив перорального прийому L-аргініну в дозі 15 г/добу протягом 5 днів на ниркову гемодинаміку в рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні за участю 17 пацієнтів віком 56±12 років із хронічною застійною СН II-III ФК. Встановлено підвищення добової екскреції цГМФ із сечею з 0,8±0,5 до 1,4±1,1 мкмоль/добу (P<0,01), кліренсу креатиніну зі 125±42 до 150±43 мл/хв (P<0,05) і зниження рівня ендотеліну в плазмі крові з 3,1±0,8 до 2,5 пг/мл (P<0,05). Відносне збільшення рівня екскреції натрію (47±12 проти 34±9% у групі плацебо; P<0,05) і рівня гломерулярної фільтрації (44±31 проти 22±29; P<0,05) також було більш значним після терапії L-аргініном [44].

B. Bednarz і співавт. (2004) встановили підвищення толерантності до фізичного навантаження у 21 пацієнта з хронічною застійною СН II-III ФК за NYHA після перорального прийому L-аргініну в дозі 9 г/добу [41].

За результатами нашого дослідження за участю 33 пацієнтів з ІХС і хронічною СН, які отримували як доповнення до основної терапії внутрішньовенно L-аргінін (Тівортін) у дозі 4,2 г / 100 мл протягом 7 діб із подальшим пероральним застосуванням у дозі 6 г (Тівортін аспартат) протягом 3 міс, виявлено значну позитивну регуляцію фактора росту ендотелію судин (VEGF), зниження активності матриксної металопротеїнази-9, рівня циркулюючих рівнів ангіостатину та продуктів розпаду фібронектину. Тобто L-аргінін, впливаючи на поліпшення ангіогенної відповіді, сприяв перевагам з боку серцево-судинної системи в цієї групи хворих [45].

У малих клінічних випробуваннях також отримані переконливі докази на користь того, що L-аргінін може бути корисним для лікування СН [46].

Отже, за результатами досліджень, використання L-аргініну як додаткової терапії при серцево-судинній патології, а саме АГ, ІХС і СН, та у хворих з ожирінням, ЦД 2 типу й ІР мало позитивний вплив на перебіг захворювання та механізми розвитку за відсутності значущих небажаних побічних ефектів.

Нині обговорюється можливість подальшого дослідження з визначення диференціації використання L-аргініну з L-карнітином як додаткової терапії при серцево-судинній патології з метою позитивного впливу на патогенетичні ланки прогресування захворювань.

Висновок

Доцільність додаткового призначення L-аргініну до основної схеми лікування знайшло підтвердження при АГ, ІХС, СН, ЦД, ІР та відображено в рекомендаціях із парентеральної нутриціології (ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: On Cardiology and Pneumology, 2009). Аналіз літератури свідчить, що L-аргінін продемонстрував свою безпечність у діапазоні верхньої межі 30 г/добу, хоча в більшості випробувань застосовувалася доза від 6 до 12 мг/добу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Связь между индексом массы тела и результатами реабилитации при подостром инсульте с дисфагией

Целью данного исследования было оценить связь между индексом массы тела (ИМТ) и результатом реабилитации у пациентов с гемипаретическим приступом, перенесших инсульт в подострой фазе.

Методы. В проспективном исследовании проверяли корреляцию между ИМТ и эффективностью реабилитации, которую измеряли с использованием показателей индекса Бартела (BI). В исследование были включены пациенты с подострым инсультом (n=664; возраст – 68±14 лет; продолжительность пребывания в стационаре – 84±34 дня). ИМТ и BI оценивали как при поступлении, так и при выписке. Эффективность реабилитации была рассчитана как процентное увеличение BI по отношению к максимально достижимому улучшению.

Результаты. Эффективность реабилитации достоверно коррелировала с ИМТ при выписке (r=0,111; p=0,004) и процентным изменением ИМТ (r=0,253; p<0,001), но не с ИМТ при поступлении (r=0,006; p=0,869).

Выводы. На результаты реабилитации может влиять изменение ИМТ во время ее проведения.

Morone G. et al. Relationship Between Body Mass Index and Rehabilitation Outcomes in Subacute Stroke with Dysphagia. Am J Phys Med Rehabil. 2019.

CPAP-терапия снижает никтурию у пациентов с ишемическим инсультом и СОАС

Целью данного исследования было оценить влияние CPAP-тарапии (искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением) на никтурию у пациентов с ишемическим инсультом и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС).

Методы. В проспективное нерандомизированное контролированное исследование были включены пациенты с ишемическим инсультом и СОАС, проходящие лечение в реабилитационном отделении. Участники, которые переносили CPAP, были классифицированы как группа CPAP-терапии, в то время как те, кто отказался или не мог переносить CPAP, – как контрольная группа. Процент изменения никтурии до и после 2 нед терапии CPAP сравнивался между двумя группами.

Результаты. В исследование было включено 44 участника, 35 из которых (средний возраст – 59,8±11,7 года; средний индекс апноэ-гипопноэ – 42,9±16,7) завершили его (14 – контрольная группа, 21 – группа CPAP). В целом 69% участников имели ночную полиурию, у 69% из них наблюдалось >1 эпизода никтурии за ночь. Исходные характеристики никтурии существенно не различались между двумя группами. По сравнению с контрольной группой CPAP-терапия значительно снизила индекс ночной полиурии (среднее процентное изменение: 9 против -21%; p=0,005) и ночной объем мочи (среднее процентное изменение: 6 против -26%; p=0,04), но не эпизоды никтурии или суточный общий объем мочи.

Выводы. Никтурия вследствие ночной полиурии очень распространена у постинсультных пациентов с СОАС. Лечение СОАС с помощью CPAP значительно снижает частоту ночной полиурии (но не частоту никтурии) у пациентов с ишемическим инсультом.

Yu C.C. et al. Continuous positive airway pressure improves nocturnal polyuria in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. Clin Interv Aging. 2019.

Предварительное исследование по оценке безопасности и эффективности буметанида, ингибитора NKCC1, у пациентов с медикаментозно-устойчивой эпилепсией

Нарушение регуляции экспрессии катионно-хлоридных котранспортеров NKCC1 и KCC2 связано с формированием медикаментозно-устойчивой эпилепсии. Предыдущие исследования продемонстрировали, что буметанид, ингибитор NKCC1, может оказывать противоэпилептическое действие. Целью данного исследования было изучить безопасность и эффективность дополнительной терапии буметанидом у пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией и ее связь с катионно-хлоридными котранспортерами NKCC1 и KCC2.

Методы. Проводилось простое открытое клиническое исследование у пациентов с медикаментозно-устойчивой эпилепсией височной доли (ВДЭ), которое состояло из 3 этапов: предварительная обработка (3 мес), титрование (3 нед) и активное лечение (6 мес). На этапе предварительной обработки доза противоэпилептических препаратов стабилизировалась, затем добавляли буметанид в начальной дозе 0,5 мг/день (с увеличением на 0,5 мг/нед, пока не была достигнута целевая доза 2 мг/день). Лечение буметанидом продолжали в течение 6 мес. Частота приступов и нежелательные явления оценивались при каждом ежемесячном посещении. Образцы крови, отобранные у пациентов исследуемой группы и 12 здоровых лиц контрольной группы, были использованы для проведения полимеразной цепной реакции и Вестерн-блот анализа. Первичными клиническими исходами были безопасность лекарств и изменение частоты приступов. Изменения в экспрессии NKCC1 и KCC2 – неклинические конечные результаты.

Результаты. Всего в исследовании приняли участие 30 пациентов, 27 из которых завершили его. Средняя продолжительность эпилепсии составила 16,5 года. Средняя частота приступов в месяц – 9 (межквартильный диапазон (IQR) 7-14,5) в начале исследования, 3,67 (IQR 1,84-6,17) – в первые 3 мес и 2 (IQR 0,84-4,34) – в последние 3 мес (p <0,001). Пять случаев нежелательных явлений были обнаружены у 6 пациентов. Побочные эффекты: анорексия – у 4 участников, тошнота и рвота – у 2 больных, а также возбуждение, головная боль и увеличение частоты приступов – у каждого пациента. Уровень транскриптов гена NKCC1 и KCC2, белка KCC2 существенно не изменился после лечения (p >0,05); при этом наблюдалось значительное снижение уровней белка NKCC1 (p=0,042).

Выводы. Буметанид может быть эффективным и относительно хорошо переноситься у пациентов с медикаментозно-устойчивой ВДЭ. Снижение уровня белка NKCC1 после лечения буметанидом может быть причиной его противоэпилептического эффекта.

Gharaylou Z. et al. A Preliminary Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bumetanide, an NKCC1 Inhibitor, in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. CNS Drugs. 2019.

Риск смерти и факторы риска у пациентов с посттравматической эпилепсией: популяционное когортное исследование

Целью данного исследования было определить, имеют ли пациенты с посттравматической эпилепсией (ПТЭ) повышенный риск смерти.

Методы. Пациенты в возрасте ≥20 лет, которые получали травмы головы (согласно МКБ-9, коды ICD-9-CM 850-854 и 959.01) в течение 2000-2012 гг., были зачислены в группу черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Последнюю, в свою очередь, разделили на когорты ПТЭ (ICD-9-CM код 345) и неПТЭ. В данном исследовании сравнивали группы ПТЭ и неПТЭ с точки зрения возраста, пола и сопутствующих заболеваний. Были рассчитаны скорректированные коэффициенты риска (aHR) и 95% доверительные интервалы (ДИ) риска смерти от различных причин в указанных когортах.

Результаты. У пациентов с ПТЭ был более высокий коэффициент частоты заболеваний (КЗ), чем у больных с одним травматическим поражением мозга (КЗ на 1000 пациенто-лет 71,8 против 27,6), с aHR 2,31 (95% ДИ 1,96-2,73). Пациенты с ПТЭ в возрасте 20-49, 50-64 и ≥65 лет имели в 2,78, 4,14 и 2,48 раза больший риск смерти по сравнению с когортой неПТЭ соответственно. Участники с любой сопутствующей патологией и ПТЭ имели в 2,71 раза больший риск смерти, чем пациенты в группе неПТЭ. Кроме того, участники с ПТЭ имели 28,2 продленного дня госпитализации и в 7,85 раза больше посещений врача в год по сравнению с когортой неПТЭ.

Выводы. У пациентов с ПТЭ риск смерти был примерно в 2 раза выше по сравнению с пациентами с ЧМТ без осложнений. Результаты данного исследования предоставляют важную информацию для улучшения исходов ЧМТ.

Lin W.J. et al. Mortality Risk and Risk Factors in Patients with Posttraumatic Epilepsy: A Population-Based Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2019.

Нейрофизиология и генетика неврогенного глоссита

Нейропатические механизмы участвуют в развитии неврогенного глоссита (НГ), а изменение гена рецептора дофамина D2 (DRD2) способствует экспериментальному восприятию боли. Было исследовано, отличаются ли нейрофизиологические данные у пациентов с НГ по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, и влияет ли полиморфизм 957C>T гена DRD2 на термочувствительность или боль при НГ.

Методы. В исследовании приняли участие 45 пациентов с НГ (43 женщины, средний возраст – 62,5 года) и 32 здоровых добровольца (30 женщин, средний возраст – 64,8 года). Пациенты оценивали интенсивность боли, дискомфорт и качество сна с помощью числовой шкалы. Были выполнены рефлекс-тесты надглазничного, подбородочного и язычного нервов, а также термическое количественное сенсорное тестирование. Результаты были проанализированы с помощью ANOVA. У 31 пациента определили полиморфизм гена DRD2 957C>T и проанализировали его влияние на нейрофизиологические и клинические показатели.

Результаты. Холодовой (p=0,0090) и тепловой (p=0,0229) пороги чувствительности языка, порог стимуляции для надглазничного нерва (p=0,0056) были выше у пациентов с НГ, чем в контрольной группе. Болевые пороги были самыми высокими (p=0,0312) у гомозиготных пациентов с 957TT, которые также сообщали о наибольшем уровне дискомфорта (p=0,0341). Генотип 957CC связан с нарушениями сна (p=0,0254).

Выводы. У пациентов с НГ наблюдалась термическая гипоэстезия языка с невропатией мелких волокон. Генотип DRD2 957C>T влияет на чувствительность и болевые ощущения при НГ.

Kolkka M. et al. Neurophysiology and genetics of burning mouth syndrome. Eur J Pain. 2019.

Генетические варианты никотиновых рецепторов и отказ от курения при болезни Паркинсона

Отрицательная корреляция при отказе от курения и болезни Паркинсона (БП) прослеживается часто. Некоторые исследования предполагают, что обратная причинно-следственная связь и легкость отказа от курения могут быть ранними признаками БП, возможно, связанными со сниженным никотиновым ответом.

Данное исследование рассматривает генетику никотиновых рецепторов (nAChR) с целью расширить понимание возможных биологических механизмов, лежащих в основе связи между курением и БП.

Методы. 612 пациентов с БП и 691 участник контрольной группы были включены в исследование PEG, от них была получена информация о стаже курения и отказе от него в ходе интервью. Генотипирование nAChR, то есть областей генов CHRNA5-A3-B4 и CHRNB3-A6, которые были связаны с курением или отказом от него, проводилось на образцах ДНК крови и слюны. Были оценены ассоциации с логистической регрессией, предполагая логистически-аддитивные аллельные эффекты.

Результаты. Как и ожидалось, в рамках исследования наблюдались отрицательные ассоциации между курением и БП. Наиболее сильные они были у пациентов, которые курят на данный момент, у бывших курильщиков эти ассоциации были менее существенными. При этом у бывших курильщиков большая сложность отказа от курения была отрицательно связана с риском развития БП (большая сложность отказа и легкий отказ: отношение шансов (ОШ) 0,62 (0,39-0,99); p=0,05), что означает, что пациенты с БП могли бросить курить легче, чем участники контрольной группы. Аллель CHRNA3 rs578776-A предопределяла сложность отказа от курения в контрольной группе (ОШ 0,53 (0,32-0,91); p=0,02), но не у курящих пациентов с БП (ОШ 1,09 (0,61-1,95); p=0,77).

Выводы. Данное исследование подтверждает предыдущие выводы, что легкость отказа от курения может быть ранним признаком начала БП, связанным со снижением ответа никотиновых рецепторов на продромальных стадиях.

Chuang Y.H. et al. Genetic variants in nicotinic receptors and smoking cessation in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2019.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

В.А. Скибчик, д.м.н., професор, **Т.М. Соломенчук**, д.м.н., професор, кафедра сімейної медицини ФПО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Стабільна ішемічна хвороба серця

В.А. Скибчик

Т.М. Соломенчук

Продовження. Початок у № 10.

Стратифікація ризику небажаних подій

Стратифікація ризику в пацієнтів з імовірним або встановленим діагнозом ІХС проводиться з метою визначення прогнозу та ризику смерті (табл. 6).

Таблиця 6. **Стратифікація ризику за індексом Duke**

Ризик	Бали	Смертність за 1 рік
Низький	≥5	0,25%
Середній	Від +4 до -10	1,25%
Високий	≤-11	5,25%

Виділяють такі ризики небажаних подій:
- низький (ризик смерті <1% на рік);
- проміжний (ризик смерті 1-3% на рік);
- високий (ризик смерті ≥3% на рік).

Рекомендована така послідовність визначення ризику:

1. Стратифікація ризику за результатами клінічного обстеження:

- верифікація ФР: цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ), куріння, гіперхолестеринемії;
- вік – чоловіки старше 55 років, жінки старше 65 років;
- супутні (коморбідні) захворювання – хронічна хвороба нирок (ХХН), облітерувальний атеросклероз, інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, хронічна СН (ХСН);
- ФК стенокардії;
- ефективність/неефективність ОМТ;
- ЕКГ-ознаки перенесеного гострого ІМ та/або зміни сегмента ST або зубця Т.

2. Стратифікація ризику на основі визначення функції ЛШ:

- ФВ ЛШ <50% означає наявність високого коронарного ризику.

3. Стратифікація ризику на основі визначення розрахункових показників (за результатами стрес-тестів):

- індекс Duke – розраховується за допомогою калькулятора за електронною адресою www.cardiology.org/tools/medcalc/duke. Можна розраховувати за формулою: **A – (5 × B) – (4 × C)**, де А – час навантаження (хв), В – максимальне відхилення сегмента ST (мм), С – індекс стенокардії: 0 – стенокардії немає, 1 – стенокардія є, 2 – стенокардія приводить до припинення дослідження;
- тести з візуалізацією міокарда (ризик є високим за умови розвитку стрес-індукованої ішемії, що охоплює >10% площі міокарда ЛШ).

4. Стратифікація ризику на основі інформації щодо коронарної анатомії.

До категорії високого ризику належать такі ушкодження вінцевих судин:
- трисудинне ураження з проксимальними стенозами;
- стеноз стовбура лівої КА;
- проксимальний стеноз передньої низхідної міжшлуночкової артерії.

Пацієнти з ФВ ЛШ <45% належать до групи високого ризику (щорічна смертність >3%), незалежно від інших ФР, результатів клінічного й інструментальних досліджень, супутніх захворювань тощо.

Таблиця 7. **Оцінка ризику залежно від методу дослідження**

Метод неінвазивної діагностики	Ступінь ризику	Характеристики неінвазивних ступенів ризику
ЕКГ-проби з ДФН	Високий	Серцево-судинна смертність >3% (див. індекс Duke) – позитивний тест із ДФН, стенокардія навантаження, переконлива депресія сегмента ST у кількох відведеннях
	Середній	Серцево-судинна смертність 1-3% (див. індекс Duke) – позитивний тест із ДФН, стенокардія навантаження, мінімальна (чи відсутня) депресія сегмента ST
	Низький	Серцево-судинна смертність <1% (див. індекс Duke) – негативний тест із ДФН, без стенокардії та депресії сегмента ST при навантаженні
Візуалізація ішемії	Високий	Зона ішемії >10% (фотонна емісійна КТ >10%; МРТ >2/16 сегментів із новими дефектами перфузії чи >3 добутамін-індукованих сегментів; >3 сегментів ЛШ на стрес-ЕхоКГ)
	Середній	Зона ішемії 1-10% або будь-яка ішемія меншої площі, ніж при високому ризику (МРТ, стрес-ЕхоКГ)
	Низький	Ішемія відсутня
КТ-коронарографія	Високий	Значні ушкодження категорії високого ризику (трисудинне ураження з проксимальними стенозами, стеноз стовбура лівої КА, проксимальний стеноз передньої міжшлуночкової гілки лівої КА)
	Середній	Значні ушкодження в проксимальних сегментах головних епікардіальних артерій (за винятком тих, які належать до категорії високого ризику)
	Низький	Нормальні чи незначно змінені КА

Таблиця 8. **Приклади формулювання діагнозів і їх кодування згідно з МКХ-10**

Діагноз	Код МКХ
ІХС: стабільна стенокардія напруження III ФК, постінфарктний кардіосклероз (2010), високий ризик	I20.8
ІХС: стабільна стенокардія II ФК. Стенозуючий атеросклероз ПМША та правої КА (коронарографія – 12.03.2016). Стентування ПМША (12.03.2016), елютинг-стент. СН I стадії зі збереженою ФВ, II ФК	I20.8
ІХС: стабільна стенокардія напруження III ФК. Постінфарктний кардіосклероз (2016), високий ризик, АКШ (три шунти – 30.03.2016). СН I стадії зі збереженою ФВ, II ФК	I20.8
ІХС: мікроваскулярна стенокардія II ФК (коронарографія 20.03.2016 – інтактні коронарні судини), низький ризик	I20.8
ІХС: безбольова форма. Шлуночкова екстрасистолія (II клас за Лауном). Стенозуючий атеросклероз ПМША (коронарографія – 24.04.2016), ризик високий	I25.6
ІХС: вазоспастична стенокардія	I20.1
ІХС: ішемічна кардіоміопатія. Атеросклероз ПМШГ лівої КА – 70%, правої КА >50%, огинаючої гілки лівої КА – 75% (КВГ – 20.06.2015). СН стадії IIБ зі зниженою ФВ ЛШ (25%), III ФК за NYHA	I25.5
Примітки: ПМША – передня міжшлуночкова артерія; ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка.	

Таблиця 9. **Основні групи антиангінальних препаратів (побічна дія, небажана взаємодія, протипоказання)**

Препарати та їх дози	Протипоказання	Побічна дія
Нітрати: • короткої дії (нітрогліцерин); • тривалої дії (ізосорбіду динітрат)	Гіпетрофічна кардіоміопатія	Головний біль, почервоніння обличчя, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, запаморочення, рефлекторна тахікардія, метгемоглобінемія
БАБ: • метопролол; • атенолол; • бісопролол; • карведилол; • небіволол	Брадикардія, порушення провідності, кардіогенний шок, бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, тяжке захворювання периферичних артерій, декомпенсація ХСН, вазоспастична стенокардія	Утома, депресія, брадикардія, блокада, бронхоспазм, периферична вазоконстрикція, ортостатична гіпотензія, імпотенція, гіпоглікемія / маскована гіпоглікемія
БКК, які пригнічують ЧСС: • верапаміл; • дилтіазем	Брадикардія, порушення провідності, синдром слабкості синусового вузла, ХСН, гіпотензія	Брадикардія, порушення провідності, зменшення ФВ ЛШ, закрепи, гінгівальна гіперплазія
Дигідропіридинові БКК: • амлодипін; • ніфедипін пролонгованої дії	Кардіогенний шок, аортальний стеноз, обструктивна кардіоміопатія	Головний біль, набряки стоп, утома, почервоніння обличчя, рефлекторна тахікардія
Івабрадин	Брадикардія, порушення ритму, алергія, печінкова недостатність	Порушення зору, головний біль, запаморочення, брадикардія, фібриляція передсердь, блокада
Триметазидин	Алергія, хвороба Паркінсона, тремор і розлади руху, синдром «неспокійних ніг», тяжка ниркова недостатність	Дискомфорт в епігастрії, нудота, головний біль
Ранолазин	Цироз печінки	Запаморочення, закреп, нудота, подовження інтервалу QT
Нікорандил*	Кардіогенний шок, низький тиск, СН	Головний біль, нудота, запаморочення, виразки шлунково-кишкового тракту, гіпотензія
*Примітка: * наразі в Україні не зареєстрований.*		

Відносні показання для проведення ІКГ:

- недостатньо інформативні чи суперечливі результати неінвазивного обстеження;
- пацієнтам, яким проведено ІКГ із метою стратифікації ризику й у яких за результатами неінвазивного обстеження можлива переоцінка значущості стенозу (на тлі вираженого кальцинозу), особливо в осіб із високою/проміжною претестовою ймовірністю ІХС.

Приклади формулювання діагнозу наведені в таблиці 8.

Клінічне значення (прогноз)

Щорічна смертність при СІХС становить 1,2-2,4%, а частота розвитку нефатального ІМ – 0,6-2,7%. У пацієнтів із дуже високим ризиком (захворювання периферичних артерій, перенесений ІМ, ЦД) щорічний рівень смертності сягає 3,8%. Традиційні ФР – АГ, гіперхолестеринемія, ЦД, малорухомий спосіб життя, куріння та спадковий анамнез – погіршують прогноз унаслідок прогресування атеросклеротичного процесу.

Після оцінки кардіоваскулярного ризику обирається тактика лікування пацієнтів зі встановленою СІХС (рис. 3). Зокрема, пацієнтам із високим ризиком серцево-судинних подій рекомендується проведення ІКГ.

ІКГ є частиною планового обстеження пацієнтів із симптомами СІХС із середнім і високим ризиком ускладнень. У деяких випадках ІКГ використовується для первинної чи диференційної діагностики ІХС.

Абсолютні показання для проведення ІКГ:

- стенокардія III-IV ФК, дуже високого ризику ускладнень або стенокардія спокою на тлі інтенсивної антиангінальної терапії без клінічного ефекту. ІКГ проводиться без попереднього неінвазивного обстеження;
- стенокардія III ФК, високого ризику, особливо якщо ОМТ недостатньо ефективна. ІКГ проводиться після попереднього неінвазивного обстеження (тест із ДФН, ЕхоКГ ± фармакологічні тести тощо). У разі необхідності рекомендовано проведення тесту ФРК;
- стенокардія I-II ФК, середнього ризику чи за відсутності симптомів на тлі ОМТ, якщо в результаті неінвазивного обстеження був виявлений високий ризик і передбачається виконання черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) або аортокоронарного шунтування (АКШ) для поліпшення прогнозу. За необхідності проведення тесту ФРК;
- пацієнтам із типовим ангінозним нападом у стані спокою з транзиторними змінами сегмента ST на ЕКГ, який повністю минає після прийому нітратів або блокаторів кальцієвих каналів, із метою визначення тяжкості ІХС і подальшої тактики лікування.

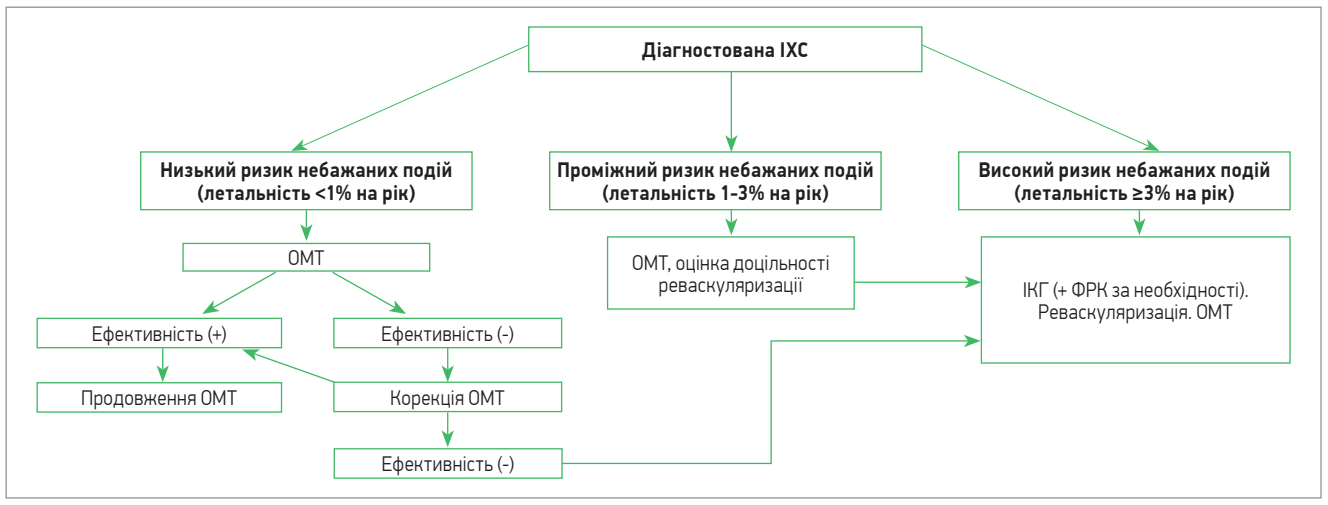


Рис. 3. Вибір тактики лікування залежно від рівня кардіоваскулярного ризику

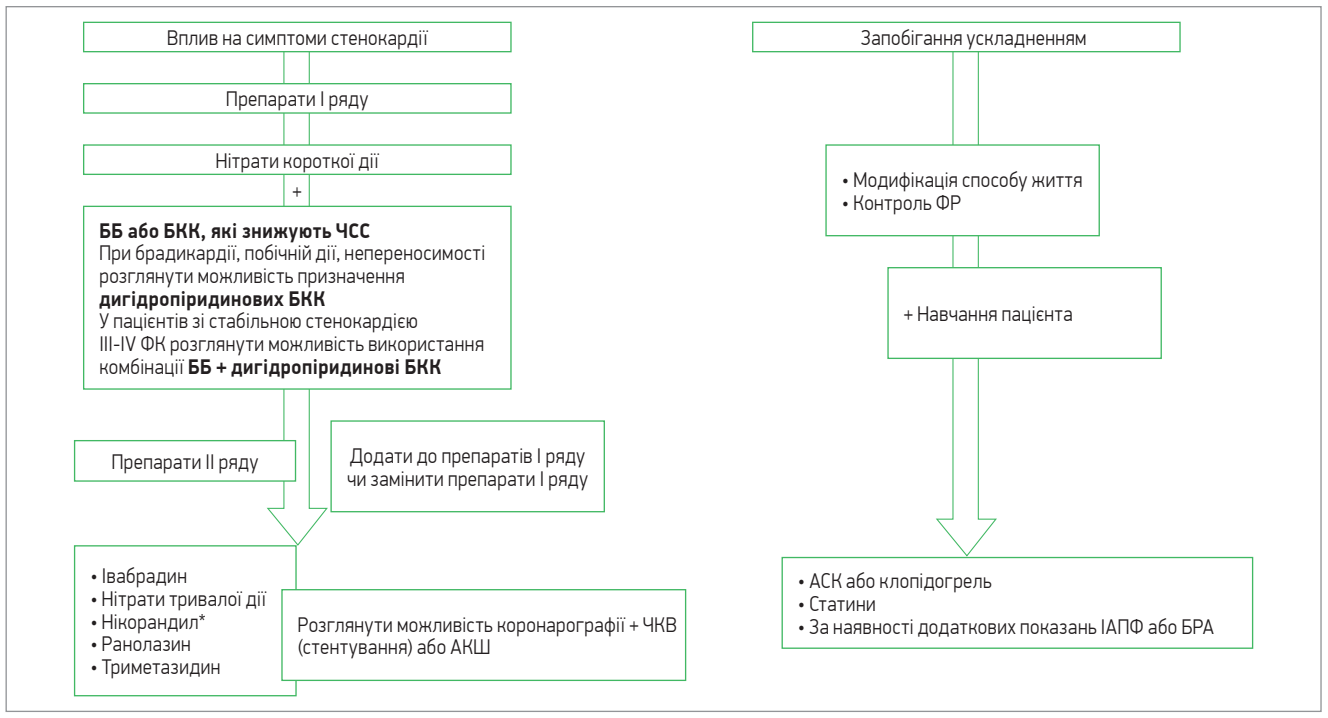


Рис. 4. Медикаментозна терапія пацієнтів із СІХС

*Примітка: * наразі в Україні не зареєстрований.*

Загалом прогноз гірший в осіб зі зниженою ФВ ЛШ, багатосудинним ураженням КА, ХСН, проксимальнішою локалізацією коронарних стенозів, тяжчим ФК стенокардії, депресією, в літніх пацієнтів.

Лікування

І. Дотримання здорового способу життя та контроль ФР:

• відмова від куріння (допоміжна терапія – бупропіон, вареніклін);

• здорове харчування;

• підтримання оптимальної маси тіла (індекс маси тіла в межах 18,5-24,9 кг/м², об'єм талії ≤88 см у жінок і ≤102 см у чоловіків);

• регулярна фізична активність (аеробні вправи щонайменше 3 рази на тиждень по 30 хв);

• контроль рівня ліпідів (зниження холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) <1,8 ммоль/л або >50% від початкового рівня, якщо неможливо досягти цільових показників);

• контроль артеріального тиску (оптимальний рівень – 120-129/70-80 мм рт. ст., у пацієнтів віком понад 65 років – 130-139/80 мм рт. ст.);

• контроль рівня глюкози та ліпідів при ЦД (глікозильований гемоглобін <7,0%, а в деяких випадках <6,5-6,9%, ХС ЛПНГ <1,8 ммоль/л). Уникати гіпоглікемії. У лікуванні ЦД віддають перевагу метформіну, інгібіторам дипептидилпептидази-4 та натрієво-глюкозному котранспортеру 2 типу. Препарати сульфонілсечовини небажані через ризик розвитку гіпоглікемій;

• вакцинація проти грипу, особливо в похилому віці.

ІІ. Медикаментозна терапія пацієнтів із СІХС.

Переслідує дві цілі:

– усунення симптомів стенокардії та запобігання їм (антиангінальні препарати, реваскуляризація);

– запобігання серцево-судинним подіям (вторинна профілактика) за рахунок модифікації способу життя, контролю ФР, навчання пацієнтів і використання прогнозомодифікувальної медикаментозної терапії (рис. 4).

1. Терапія для тривалого контролю симптомів і запобігання нападам:

• нітрогліцерин короткої дії сублінгвально – для усунення нападу стенокардії;

• терапія СІХС включає лікарські засоби (ЛЗ), які покращують прогноз (прогнозомодифікувальні), а також 1-2 антиангінальні ЛЗ (переважно у хворих зі стенокардією III-IV ФК за NYHA). Зокрема, для контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) і запобігання ангінозному нападу як антиангінальний ЛЗ першої лінії рекомендовано використовувати β-адреноблокатор (БАБ) або блокатор кальцієвих каналів (БКК) недигідропіридинового ряду. Якщо симптоми не піддаються контролю, рекомендовано додати другий препарат (відповідно, БКК або БАБ). У комбінації з БАБ ефективними є дигідропіридинові БКК. Комбінувати БАБ із БКК групи верапамілу не можна;

• інші антиангінальні препарати (івабрадин, ранолазин, триметазидин, нітрати пролонгованої дії, нікорандил) можна застосовувати як терапію другої лінії, самостійно чи на додачу до ЛЗ першого ряду. У разі непереносимості чи протипоказань до БАБ і БКК використовують ЛЗ другої лінії;

• із метою оптимальної профілактики серцево-судинних подій обов'язково призначають прогнозомодифікувальні ЛЗ: антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилова кислота – АСК), статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту – ІАПФ (раміприл, периндоприл) або блокатори рецепторів ангіотензину II – БРА (валсартан) за наявності АГ, ЦД, ХСН, ХХН, ІМ в анамнезі;

• за неефективності ОМТ рекомендовано ЧКВ або АКШ.

Мікроваскулярна (мікросудинна) стенокардія:

• лікування розпочинається з традиційних антиангінальних ЛЗ (рис. 4): нітратів короткої дії в момент нападу, БАБ. Останні особливо показані пацієнтам із підвищеною адренергічною активністю, тобто з високою ЧСС у стані спокою чи при низьких навантаженнях. Для достатнього ефекту лікування часто доводиться застосовувати комбіновану терапію.

Вазоспастична стенокардія:

• оптимальний контроль ФР – виключення тютюнопаління та вживання наркотиків (кокаїн, амфетамін), які можуть бути причиною вазоспазму;

• для лікування вазоспастичної стенокардії використовують БКК: верапаміл 240-360 мг/добу, дилтіазем 90-180 мг/добу чи ніфедипін 40-60 мг/добу. Деяким пацієнтам додатково призначають нітрати тривалої дії. Слід уникати прийому БАБ;

• якщо спазм вінцевої артерії слабо піддається стандартній терапії (в 10% осіб), рекомендовано високі дози БКК, нітратів або антиадренергічних ЛЗ (гуанетидин, клонідин);

• якщо ішемічні епізоди супроводжуються розвитком життєвонебезпечних тахі- чи брадіаритмій, рекомендовано імплантацію автоматичного кардіовертера-дефібрилятора або електрокардіостимулятор.

2. Антиангінальна терапія (табл. 9):

• нітрати короткої дії – в разі нападу стенокардії пацієнту необхідно присісти (не стояти й не лягати), приймати по 0,3-0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально кожні 5 хв до усунення болю (не більш як 1,5 мг упродовж 15 хв);

• нітрати тривалої дії – ізосорбіду динітрат 15-120 мг per os, може втрачати ефективність при тривалому використанні через розвиток толерантності;

• БАБ – препарати першого ряду в лікуванні стенокардії. З-поміж селективних БАБ найчастіше використовують метопролол (50-100 мг 2 р/добу), метопролол тривалої дії (100 мг 1 р/добу), бісопролол (5-10 мг 1 р/добу), атенолол (25-100 мг 1 р/добу), небіволол (2,5-10 мг 1 р/добу), неселективний карведилол (12,5-50 мг 2 р/добу);

• БКК, які знижують ЧСС. Верапаміл тривалої дії (120-240 мг 2 р/добу), верапаміл (40-160 мг 3 р/добу) рекомендований при всіх видах стенокардії, проте його використання пов'язане з ризиком розвитку брадикардії, атріовентрикулярної блокади й поглиблення ХСН. Дилтіазем порівняно з верапамілом має менше побічних ефектів;

• дигідропіридинові БКК. Найчастіше використовуються ніфедипін тривалої дії (30-180 мг 1 р/добу), амлодипін (5-10 мг 1 р/добу), фелодипін (5-10 мг 1 р/добу), котрі добре комбінуються з БАБ;

• івабрадин (5-7,5 мг 2 р/добу) – селективний інгібітор I_f-каналів синусового вузла – показаний для лікування стенокардії в пацієнтів із синусовим ритмом і ЧСС >70 уд./хв, яким протипоказані БАБ. У комбінації з БАБ краще контролюються ЧСС і симптоми стенокардії;

• нікорандил (10-20 мг 2 р/добу) може використовуватися для тривалого лікування стенокардії в комбінації з БАБ або БКК;

• триметазидин (35 мг 2 р/добу) – метаболічний препарат, який у комбінації з БАБ атенололом зменшує ішемію міокарда під час фізичного навантаження;

• ранолазин (500-1000 мг 2 р/добу) – селективний інгібітор натрієвих каналів з антиішемічними та метаболічними властивостями, покращує контроль глікемії й аритмій, зменшує кількість нападів стенокардії та підвищує толерантність до фізичного навантаження, не впливає на ЧСС і тиск;

• молсидомін (2-4 мг 2-3 р/добу) – прямий донатор NO з антиангінальним ефектом, подібний до ізосорбіду динітрату;

• алопуринол – інгібітор синтезу сечової кислоти та має антиангінальні властивості. Ефективний у дозі понад 600 мг/добу.

Не рекомендовано тривало використовувати селективні інгібітори циклооксигенази-2 та неселективні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), оскільки вони асоціюються з підвищеним ризиком серцево-судинних подій. Якщо є потреба у НПЗП, то рекомендовано призначати їх у малих дозах і на короткий період.

Для усунення чи зменшення болю рекомендовано використовувати ацетамінофен або АСК у найменш ефективних дозах.

3. Профілактика серцево-судинних подій (прогнозомодифікувальні ЛЗ):

• усі пацієнти з ІХС повинні приймати статини (аторвастатин 10-80 мг, розувастатин 10-40 мг, симвастатин 20-40 мг, пітавастатин 1-4 мг). Мета лікування – зниження ХС ЛПНГ <1,8 ммоль/л (загальний холестерин <4,0 ммоль/л) або на >50% від початкового рівня;

• ІАПФ (раміприл 5-10 мг, периндоприл 5-10 мг) рекомендовано при СІХС із супутньою АГ, зниженою ФВ ЛШ (≤40%), ЦД, ХХН. БРА (валсартан, телмісартан) можуть бути альтернативою для хворих на СІХС із непереносимістю ІАПФ;

• антитромбоцитарні препарати. АСК 75-100 мг/добу – основний антитромбоцитарний препарат. Інгібітор $P2Y_{12}$ клопідогрель (75 мг/добу) – препарат другого ряду при непереносимості АСК. Інший препарат із цієї групи – тикагрелор (90 мг 2 р/добу) – ефективніший за клопідогрель у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, але докази щодо його використання в пацієнтів із СІХС відсутні. Подвійна антитромбоцитарна терапія (АСК + тикагрелор або АСК + клопідогрель) рекомендована пацієнтам після ЧКВ (стентування). При встановленні елютинг-стентів тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії має становити не менш як 12 міс, у разі встановлення металевих стентів без покриття – не менш як 4 тиж. Після АКШ пацієнтам рекомендовано продовжити прийом АСК у дозі 75-100 мг/добу.

Пацієнти з уперше встановленим діагнозом ІХС, яким призначено ОМТ, потребують обов'язкового контролю ефективності терапії впродовж першого тижня після призначення з метою контролю її ефективності й оцінки ступеня корекції ФР. Частота подальшого спостереження таких пацієнтів визначається індивідуально, але не має бути меншою 1 разу на рік.

ІІІ. Інвазивні та хірургічні методи лікування СІХС.

Показанням до реваскуляризації шляхом ЧКВ (стентування, коронарна ангіопластика), АКШ і мамарокоронарного шунтування в пацієнтів з ІХС є збереження симптомів, незважаючи на ОМТ та/або можливість поліпшення прогнозу. Отже, слід розглядати реваскуляризацію й медикаментозну терапію як стратегії лікування, що доповнюють одна одну, а не конкурують між собою.

С.Г. Бурчинський, к.м.н., ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Проблема дефіциту магнію в кардіоневрології: можливості фармакологічної корекції

С.Г. Бурчинський

Останніми роками все більшого значення в патогенезі та розвитку клінічних симптомів різних форм патології надають недостатності та/або дисбалансу різноманітних макро- і мікроелементів. Одним з основних макроелементів в організмі людини є магній. За своєю питомою вагою в хімічному складі організму магній посідає 4-те місце після натрію, калію і кальцію. Його загальний вміст досягає 25 г, причому практично весь магній є внутрішньоклітинним катіоном. Магній є обов'язковим кофактором для понад 300 ферментів, що регулюють у нормі різні функції організму [2, 12, 22].

Магній відіграє провідну роль в енергетичному, пластичному й електролітному обміні. Він виступає як регулятор клітинного росту, необхідний на всіх етапах синтезу білкових молекул. Зокрема, від наявності достатньої кількості магнію залежить нормальне функціонування рибосом і зв'язування з ними інформаційної РНК – ключового механізму біосинтезу білка. Крім того, магній бере участь в обміні фосфору, синтезі АТФ, регуляції гліколізу, побудові кісткової тканини та ін.

Особливо важлива роль магнію в процесах мембранного транспорту, де він є природним антагоністом кальцію. Магній сприяє гальмуванню скорочувальної активності непосмугованих і поперечно-посмугованих м'язів за рахунок розслаблення окремих клітин – міоцитів – шляхом блокади кальційзалежної взаємодії скорочувальних білків.

Найважливіша роль магнію пов'язана з його центральною дією. Магній слугує природним антистресовим фактором, гальмуючи розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі (ЦНС) і знижуючи чутливість організму до зовнішніх впливів.

Механізми цих ефектів визначаються здатністю магнію стабілізувати нейрональні мембрани, нормалізувати їх фосфоліпідний склад і проникність для різних іонів. Важливо підкреслити, що аналогічний механізм лежить в основі патологічного впливу хронічного стресу, при якому мембранна дестабілізація виступає провідним фактором розвитку стресзалежної патології.

Унікальність ефектів магнію щодо ЦНС визначається наявністю в цього елемента вираженого стимулюючого впливу на розвиток процесів гальмування в мозку, тобто фізіологічної антистресової дії, причому вона реалізується не через традиційні для анксіолітиків нейромедіаторні ГАМК-ергічні механізми, а за допомогою непрямої модулюючої мембранотропної дії. Магній сприяє стабілізації порушених в умовах різноманітних стрес- і вікзалежних станів у ЦНС (порушення мозкового кровообігу, неврози, психосоматична патологія) фізико-хімічних властивостей нейрональних мембран, нормалізації їх фосфоліпідного складу і проникності для різних іонів [8]. Підвищення мембранної проникності, зумовлене дефіцитом магнію, призводить до поза- і внутрішньоклітинного дисбалансу іонів K^+, Na^+ і Ca^{2+}, порушення деполяризації клітинних мембран і, відповідно, передачі нервового імпульсу, що, власне, й спричиняє зсув у процесах міжцентральної регуляції [22].

Зокрема, широко відома роль дефіциту магнію у формуванні артеріальної гіпертензії (АГ). Зниження вмісту магнію в організмі призводить до порушень іонного транспорту в клітинах судинного ендотелію, в тому числі церебральних судин, і розвитку ангіоспастичної реакції [8, 12]. Не менш важливі в цьому випадку і регуляторні механізми, а саме порушення балансу процесів збудження і гальмування в ЦНС, що призводять до активації ангіоспазму. До того ж у пацієнтів з АГ тривалий прийом тіазидних і петльових діуретиків спричиняє вимивання магнію з організму [20]. Усі вищезазначені фактори зумовлюють прогресування клінічної вираженості АГ, а відтак, і розвиток цереброваскулярних ускладнень.

Дефіцит магнію також відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу, в тому числі церебрального, й ішемічної хвороби серця за рахунок посилення ендотеліальної дисфункції і блокади фізіологічних ефектів оксиду азоту в коронарних і церебральних судинах [11]. Насамкінець необхідно згадати про значення дефіциту магнію в розвитку серцевих аритмій різного генезу (суправентрикулярних і вентрикулярних) [11, 12]. У зв'язку із цим важливо відзначити патофізіологічний зв'язок недостатності магнію і калію.

Нестача калію є однією з важливих причин розвитку різних типів аритмій, у тому числі екстрасистолії, фібриляції передсердь [1]. Також відома роль дефіциту калію в патогенезі АГ та ішемічного інсульту [15]. При цьому нерідко спостерігається поєднаний дефіцит K^+ і Mg^{2+}, що підвищує актуальність проблеми одномоментної корекції дефіциту обох макроелементів як окремого шляху фармакологічного впливу не лише при аритміях, а й у разі АГ і порушень мозкового кровотоку.

З-поміж різних причин зниження рівня магнію в організмі найважливіше місце відводиться його дефіциту в харчових продуктах, пов'язаному зі зміною характеру харчування в сучасному суспільстві. Добова потреба в магнії становить 350-400 мг для чоловіків і 280-300 мг для жінок, проте в останньої категорії вагітність і лактація підвищують потребу в магнії на 20-30% – до 340-355 мг. При цьому в США дефіцит магнію в організмі має місце в 60-70% населення, а в осіб віком понад 70 років цей показник перевищує 80% [18, 20]. Значною мірою це пов'язано із сучасними технологіями обробки харчових продуктів (рафінування) і застосуванням мінеральних добрив, що призводить до дефіциту магнію в ґрунті й, відповідно, в рослинних продуктах; зміною характеру харчування (зниження споживання натуральних продуктів), надмірним уживанням кави і цукру, погіршенням якості питної води. Крім того, причиною магнієвої недостатності можуть бути порушення режиму харчування, надлишок кальцію в їжі, алкогольна залежність, застосування діуретиків, порушення всмоктування в тонкому кишечнику (інфекційно-запальні захворювання – ентерит, гастроентерит), ендокринна патологія (цукровий діабет, гіперсекреція альдостерону і гормонів щитоподібної залози) [13, 20]. Окремо слід згадати ситуацію хронічного стресу як одного з найважливіших чинників формування згаданого дефіциту, особливо в сучасному суспільстві.

Необхідно зупинитися й на ролі прихованого дефіциту магнію, який може проявлятися у формі загальної астенії, депресії, психоемоційної нестійкості, запаморочення, вегетативно-невротичних розладів і т. ін., а при прогресуванні зазначених симптомів – уже у вигляді тієї чи іншої патології, зокрема кардіоневрологічної, а також пов'язаних із цією патологією психогенних синдромів – психастенії, депресії, тривоги, фобій, когнітивних порушень тощо [8, 10, 22, 24].

У розвитку цереброваскулярної патології дефіцит магнію відіграє подвійну роль, визначаючи порушення процесів міжцентральної регуляції і функціонально-метаболічних процесів безпосередньо в судинній стінці.

Своєю чергою, серцево-судинні захворювання психосоматичного генезу призводять до розвитку магнієвого дефіциту вже безпосередньо в міокарді, що пов'язано з нестачею АТФ – важливого внутрішньоклітинного фактора фіксації магнію при розвитку гіпоксичних станів. Так, наприклад, виявлено зниження рівня загального внутрішньоклітинного магнію і підвищення його позаклітинного пулу внаслідок ішемії папілярного м'яза, що призводить до перевантаження клітин кальцієм і розвитку фокальних некрозів міокарда [4]. При АГ зниження рівня внутрішньоклітинного магнію спричиняє скорочення судинної стінки за рахунок антагонізму з іонами кальцію і подальше підвищення артеріального тиску [12].

Таким чином, необхідність корекції дефіциту магнію шляхом його екзогенного введення за допомогою різних препаратів, що містять магній, сьогодні не підлягає сумніву [2]. Так, сучасні настанови з профілактики серцево-судинної патології Американської медичної асоціації (АМА) безпосередньо передбачають прийом препаратів магнію із цією метою [17]. У спеціальному проспективному когортному дослідженні, що включало понад 500 тис. учасників, була виявлена чітка кореляція між підвищенням надходження екзогенного магнію в організм і зниженням ризику розвитку всіх форм кардіоневрологічної патології [20]. Аналогічне дослідження продемонструвало зниження частоти розвитку випадків ішемічного інсульту на 22-25% при підвищенні добового споживання магнію до 300 мг [19]. Призначення препаратів магнію нормалізувало ліпідний спектр крові, параметри ендотеліальної дисфункції, показники системи згортання крові, чинило прямий гіпотензивний ефект [11]. Крім того, найважливішим аспектом застосування магнієвмісних препаратів є нормалізація психоемоційної сфери, зокрема виражене ослаблення депресивної і тривожної симптоматики, а також зниження потреби в супутньому застосуванні антидепресантів або зменшення їх дози [5, 8, 10].

Отже, доцільність застосування препаратів магнію при патології серцево-судинної системи ґрунтується на таких положеннях:

- **можливість реалізації природного фізіологічного впливу на процеси гальмування в ЦНС, кардіо- і нейрометаболічні реакції, системну і регіонарну гемоциркуляцію;**
- **безпосередній вплив на основні патофізіологічні механізми розвитку широкого кола стресзалежних реакцій;**
- **сприятливі соматовегетативні ефекти, бажані за наявності супутньої психосоматичної патології (гіпотензивна, кардіо- та нейрометаболічна, вазотропна дія);**
- **високий ступінь безпеки, відсутність побічних ефектів, типових для анксіолітиків, антидепресантів, кардіо- та вазотропних засобів.**

Попри досить великий перелік препаратів, що містять магній, кількість комбінованих лікарських засобів, до складу яких включено калій, на фармацевтичному ринку України дуже обмежена, хоча доведено доцільність поєднаного застосування цього макроелемента та магнію, про що йшлося вище. Загалом основними перевагами комбінованих лікарських засобів є можливість застосування доведених стандартних ефективних поєднань біологічно активних речовин у рамках однієї лікарської форми (спрощення процедури вибору лікувального засобу для практичного лікаря); скорочення вимушеної поліпрагмазії при збереженні або підвищенні

ефективності лікування; поліпшення комплаєнсу (зручність застосування для хворого і лікаря); економічна доступність лікування.

При цьому на окрему увагу заслуговує хімічний склад подібних засобів, зокрема, стосовно магнієвмісних препаратів – його наявність у формі тієї чи іншої солі. Досить давно відомо про переваги органічних солей магнію (цитрат, аспарагінат, лактат, оротат, піроглутамат та ін.) над неорганічними (сульфат, хлорид) [3, 9, 23]. Органічні солі магнію не тільки краще всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту і характеризуються в цілому вищою біодоступністю, а є набагато безпечніші, зокрема щодо ризику розвитку різних гастроінтестинальних розладів (діарея, нудота і блювання, біль у животі), притаманних неорганічним сполукам магнію. З-поміж органічних солей магнію з погляду оптимальності застосування в разі кардіологічної та кардіоневрологічної патології особливо вирізняється цитрат магнію.

Цитрат магнію характеризується насамперед високою біодоступністю, що істотно перевищує не тільки відповідний показник його неорганічних солей, а й такої популярної органічної сполуки, як аспарагінат магнію [3]. Крім того, цитрат магнію містить максимальну з усіх його органічних солей кількість елементарного магнію в розрахунку на 1 г солі, що дозволяє досягти найвищих терапевтичних і профілактичних ефектів при зіставній дозі прийому того чи іншого магнієвмісного засобу [21]. Також магній у формі цитрату найбільш активно транспортується через клітинну мембрану, сприяючи утворенню найвищих внутрішньоклітинних концентрацій у порівнянні з іншими солями [7]. До того ж у порівнянні з лактатом й іншими органічними солями у формі цитрату магній краще засвоюється в пацієнтів зі зниженою кислотністю шлунка, доволі частим явищем, особливо в похилому і старечому віці [16], і загалом є безпечним магнієвмісним засобом в аспекті негативного впливу на шлунково-кишковий тракт [14]. З огляду на наявність потенційної подразнювальної дії на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту в аспарагінату і необхідність тривалого курсового прийому препаратів магнію, цитрат магнію можна розглядати як інструмент вибору магнійзамісної терапії в геріатричній практиці та в пацієнтів із гастроентерологічною патологією.

Серед представлених в Україні комплексів, що містять комбінацію K^+ і Mg^{2+}, на особливу увагу заслуговує Панцикор, що випускається у формі саше для приготування розчину для перорального застосування. В 1 саше міститься 3 г цитрату калію-магнію, що відповідає 300 мг магнію і 300 мг калію; це дозволяє досягти стабільної добової дози магнію і калію, що надходить в організм пацієнта з кардіоневрологічною патологією, при оптимально збалансованій разовій дозі цих елементів. Як головні переваги Панцикору слід назвати такі:

- по 300 мг чистого магнію і калію в 1 саше оптимально корелюють з добовою потребою організму в цих електролітах, покриваючи потребу в магнії на 75%, а в калії – на 12%, що забезпечує усунення наявного дефіциту магнію і водночас попереджає ризик розвитку гіперкаліємії;
- наявність магнію і калію у формі цитрату;
- повна розчинність лікарської форми (порошок) у воді, що істотно підвищує біодоступність компонентів;
- відсутність негативного впливу на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту;
- високий ступінь безпеки – побічні ефекти при використанні в рекомендованих дозах практично відсутні;
- можливість використання 1 раз на добу, що істотно підвищує комплаєнс;
- наявність у складі магнію природного походження на основі екологічно чистої сировини з Мертвого моря (Ізраїль);
- відсутність у складі цукру, підсолоджувачів, синтетичних добавок;
- виробництво відповідно до світових стандартів Належної виробничої практики (GMP).

Таким чином, Панцикор можна розглядати як інструмент вибору для корекції екзогенного дефіциту магнію і калію як у плані профілактики негативного впливу хронічного стресу, при підвищених фізичних і розумових навантаженнях, так званому синдромі менеджера і т. ін., так і при різних формах кардіологічної та кардіоневрологічної патології (АГ з клінічними проявами хронічної ішемії головного мозку, системний і церебральний атеросклероз, ішемічна хвороба серця, аритмії), у тому числі з наявністю симптомів психоемоційного дисбалансу (тривожність, депресія).

Підсумовуючи викладене, слід зазначити, що, незважаючи на виняткову важливість проблеми дефіциту магнію в сучасній медицині, далеко не на всі фактори, що сприяють його розвитку (хронічний стрес, екологічні чинники, сучасні харчові технології, поліморбідність), можливо принципово вплинути. Тому прийом препаратів, які містять у своєму складі магній, є найбільш доступним і доцільним шляхом корекції недостатності цього макроелемента в організмі, а отже, оптимальною в сучасних умовах стратегією профілактики і терапії найважливіших у медичному та соціальному сенсі форм патології.

Список літератури знаходиться в редакції.

Текст маркування дієтичної добавки ПАНЦИКОР (PANCICOR)

Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: GADOT BIOCHEMICAL INDUSTRIES LTD, Israel, 117, Hahistadrut Blvd., Haifa Bay I ГАДОТ БІОКЕМІКАЛ І НДАСТРІ С ЛТД, Ізраїль, 117, Хахістадрут Блв., Хайфа Бей; тел.: 972-4-8461555.

Офіційний представник: ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», Україна, 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел.: +38 (044) 422-50-70.

Номер та дата ТУ або висновку ДСЕС: № 4 від 23.01.2018 р.
ТУ У 10.8-34414427-011:2015

Склад: 1 саше містить: активний інгредієнт: цитрат калію-магнію – 3,0 г, що відповідає 300 мг магнію та 300 мг калію.

Рекомендації щодо застосування: ПАНЦИКОР є додатковим джерелом магнію та калію природного походження, сировина для яких видобувається з Мертвого моря. Рекомендується з метою нормалізації функціонального стану нервової та серцево-судинної систем при незбалансованому харчуванні або підвищеній потребі в мінеральних речовинах (магнії та калії) та енергії при негативному впливі довкілля, надмірних фізичних та психічних навантаженнях, при хронічній втомі, безсонні, дратівливості, станах постійної тривоги, м'язових спазмах, відчутті поколювання в тілі.

ПАНЦИКОР сприяє підтримці нормального психологічного стану та протидії стресовій ситуації або депресії, допомагає знизити відчуття втоми.

Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. ПАНЦИКОР не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.

Протипоказання: індивідуальна непереносимість, тяжкі порушення функції нирок.

Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вміст 1 саше розчинити у 100-150 мл питної води кімнатної температури або овочевого чи фруктового соку (важлива послідовність: спочатку слід налити рідину, а потім – додати порошок), розмішати та випити. Дорослим і дітям віком від 12 років вживати по 1 саше на добу, дітям віком від 6 до 12 років – по 1/2 саше на добу, дітям віком від 3 до 6 років – по 1/4 саше на добу. Приймати після їди. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря.

Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 4 °С до 25 °С у сухому, недоступному для дітей місці.

Строк придатності: 24 місяці з дати виробництва.

Форма випуску: порошок у саше по 3,0 г ± 5%.

Дієтична добавка не може бути заміною повноцінного збалансованого харчування та здорового способу життя. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.

В.Г. Майданник, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Применение сальбутамола (альбутерола) в клинической практике: обзор литературы

В.Г. Майданник

В настоящее время при лечении заболеваний органов дыхания часто используются лекарственные средства, действующие на отдельные патогенетические звенья болезней. В частности, применяют мукоактивные препараты. В 2010 году итальянские авторы детализировали их механизмы действия и классифицировали в четыре группы – экспекторанты, мукорегуляторы, муколитики, мукокинетики (Balsamo et al., 2010). Указанные препараты существенно влияют на состояние бронхиальной слизи, которая представляет собой гель со свойствами как эластичного твердого тела, так и вязкой жидкости (Чикина С.Ю., Белевский А.С., 2012a).

Как известно, в норме бронхиальная слизь состоит на 97% из воды и на 3% из твердых веществ (муцинов, немуциновых белков, солей, липидов и клеточного детрита). Муцины составляют менее 30% твердой части бронхиальной слизи (Чикина С.Ю., Белевский А.С., 2012b). Синтез муцинов кодируется более чем 17 генами в геноме человека. Одни муцины свободно выделяются во внеклеточную среду, другие тесно связаны с клеточной мембраной. Пять муцинов из числа свободно секретируемых образуют за счет дисульфидных связей полимеры, обусловливающие свойства геля. Два из таких муцинов – MUC5AC и MUC5B – синтезируются только в дыхательных путях. Они представляют собой длинные цепи, которые с помощью поперечных связей образуют муциновую сеть. Муциновый гель способен связывать большие объемы жидкости, благодаря чему он выполняет функцию смазки и служит водным резервуаром для перицилиарного слоя. Гидратация муцина крайне важна для поддержания его вязкоэластических свойств (Чикина С.Ю., Белевский А.С., 2012b).

При гиперсекреции муцина и уменьшении объема жидкости в его составе концентрация твердых веществ повышается до 15%, что приводит к увеличению вязкости муцинового геля, более прочному связыванию его с поверхностью бронхиального эпителия и замедлению скорости движения бронхиального секрета. Муциновый слой служит барьером для различных микроорганизмов, взаимодействуя химическим путем с протеинами микробных клеток. Однако поры в муциновой сети слишком велики для вирусов, поэтому последние легко проникают сквозь муциновый барьер. Муцин MUC5AC обеспечивает барьерную функцию и клиренс в проксимальных дыхательных путях, а муцин MUC5B – в дистальных. При заболеваниях дыхательных путей их соотношение может меняться. Так, при аллергическом воспалении у больных бронхиальной астмой (БА) продукция MUC5AC возрастает в 40-200 раз, а продукция MUC5B – в 3-10 раз. Напротив, при хронической обструктивной болезни легких и муковисцидозе усиливается продукция MUC5B железами подслизистого слоя.

Самым мощным стимулятором секреции муцинов является аденозинтрифосфат (АТФ). В небольших концентрациях он постоянно присутствует в поверхностном слое жидкости бронхиального эпителия, благодаря чему муцины секретируются непрерывно для поддержания нормальной барьерной функции эпителия.

Однако когда секреция муцинов повышается, избыток слизи обтурирует просвет дыхательных путей. Муцины накапливаются в секреторных гранулах в дегидратированном виде и после выделения из гранул впитывают воду, увеличиваясь в объеме в несколько сотен раз. Слишком быстрое выделение муцинов из гранул может привести к истощению поверхностного слоя жидкости, в результате чего образуется густая резиноподобная слизь, которую невозможно разбавить водой, так как муциновая сеть уже сформировалась.

Учитывая вышеизложенное, в настоящее время при лечении заболеваний органов дыхания все больше используются фиксированные комбинации препаратов, которые способны влиять сразу на несколько механизмов мукостаза. Однако лекарственных средств с указанным механизмом действия очень мало (Шмелева Н.М., Шмелев Е.И., 2013).

Фиксированная комбинация, согласно современным требованиям, должна соответствовать определенным стандартам (Balsamo et al., 2010):

1. Препарат должен содержать не более трех активных ингредиентов из различных фармакологических групп и не более одного активного ингредиента из каждой фармакологической группы.

2. Каждый активный ингредиент должен содержаться в эффективной и безопасной концентрации и способствовать лечению, для которого используется данный продукт.

3. Должны учитываться возможные неблагоприятные реакции компонентов.

Одним из немногих фиксированных комбинированных препаратов, который устраняет мукостаз и соответствует современным требованиям, является Аскорил (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.). В его состав входят муколитик (бромгексин), муколитик-мукокинетик (гвайфенезин) и β_2-адреномиметик (сальбутамол). Все компоненты обладают синергичным действием, улучшая мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию мокроты и ее реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходят быстрое очищение бронхов от измененного трахеобронхиального секрета и уменьшение/исчезновение кашля (Шмелева Н.М., Шмелев Е.И., 2013; Johnson, Bounds, 2018).

Особый интерес в составе Аскорила вызывает сальбутамол, который в полной мере соответствует всем требованиям к идеальному бронхолитику. Селективность действия сальбутамола относительно β_2-рецепторов достойна удивления: если сравнивать ее в пределах класса β_2-агонистов короткого действия, то сальбутамол является наиболее селективным: его сродство к β_2-рецепторам в несколько раз больше, чем фенотерола, и более чем в 1300 (!) раз больше, чем орципреналина.

Сальбутамол стал ключевым лекарственным средством в респираторной медицине с тех пор, как в 1968 году был разработан Sir David Jack и соавт. (Brittain et al., 1968). Более подробно препарат и его свойства были описаны в 1969 году, и с тех пор он стал широко использоваться для лечения обструктивных болезней дыхательных путей (Cullum et al., 1969; Daly et al., 1971; Zwi et al., 1971; Schumann, Herxheimer, 1971).

Общеизвестно, что сальбутамол (альбутерол) используется для лечения и профилактики бронхоспазма у пациентов с обратимыми обструктивными изменениями дыхательных путей. Он также показан для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (Price, Clissold, 1989; Gardiner, Wilkinson, 2019; Orth et al., 2018; Abaya et al., 2018). Кроме того, сальбутамол, будучи β_2-агонистом, способен уменьшать симптомы, включая кашель, у людей с установленой обструкцией дыхательных путей (Becker et al., 2015).

Фармакодинамика

Сальбутамол (альбутерол) – селективный агонист β_2-адренорецепторов, который стимулирует преимущественно те из них, что локализуются в бронхах, миометрии, кровеносных сосудах (Price, Clissold, 1989; Johnson, Bounds, 2018; Almadhoun, Sharma, 2018; Condella et al., 2018). Полагают, что связывание β_2-адренорецепторов с β_2-агонистами приводит к трансдукции сигнала и активации аденилатциклазы. Данный фермент превращает АТФ в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который, в свою очередь, активирует протеинкиназу типа А. В активированном состоянии протеинкиназа типа А отвечает за разнообразные эффекты, изменяющие функции гладких мышц. Результатом описанных эффектов является прямая релаксация гладких мышц дыхательных путей, приводящая к последующей бронходилатации. Этот механизм обеспечивает антиастматическое действие.

Кроме того, сальбутамол, как агонист β_2-адренергического рецептора, также увеличивает проводимость больших Ca^{2+}-чувствительных каналов K^+ в гладких мышцах дыхательных путей, что приводит к гиперполяризации и релаксации мембраны. Это происходит, по крайней мере частично, с помощью механизмов, не зависящих от активности аденилатциклазы и цАМФ, и может включать регулирование емкостного входа Ca^{2+} с помощью небольших G-белков.

При ингаляционном введении сальбутамол действует в основном на β_2-адренорецепторы бронхов, мало влияя на β_2-адренорецепторы иной локализации. Препарат оказывает выраженное бронхолитическое действие, вызывая расширение бронхов, купирует и предупреждает бронхоспазм. Хотя сальбутамол (альбутерол) влияет на β_1-адренорецепторы, он мало влияет на частоту сердечных сокращений (Johnson, Bounds, 2018; Almadhoun, Sharma, 2018; Condella et al., 2018).

Сальбутамол способен увеличивать мукоцилиарный клиренс, повышать секрецию слизистых желез и продукцию сурфактанта. Он оказывает дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхообструкции), ингибирует продукцию и высвобождение медиаторов немедленной гиперчувствительности из клеток, особенно тучных, предотвращая тем самым выделение из последних медиаторов аллергии и воспаления (гистамин, SRSA), а также факторов хемотаксиса из нейтрофилов (Зайцев А.А. и соавт., 2015; Price, Clissold, 1989).

Как известно, хемотаксис является феноменом миграции клеток к бактериальным пептидам и комплементу (C5a), что является важным этапом миграции нейтрофилов в зону воспаления. Большинство исследований эффектов β_2-агонистов в отношении хемотаксиса нейтрофилов засвидетельствовало его снижение (Silvestri M. et al., 1999; Perkins et al., 2004). Становится очевидным, что β_2-агонисты обладают противовоспалительными свойствами как *in vitro*, так и *in vivo* (Sitkauskiene et al., 2005).

В другом исследовании было показано, что вводимый интраназально сальбутамол в сравнении с плацебо облегчал симптомы и подавлял высвобождение гистамина и триптазы, вызванных заражением цАТФ (P=0,048 и P=0,020 соответственно) (Russo et al., 2005). Кроме того, чихание, вызванное цАТФ, также подавлялось предварительной обработкой сальбутамолом (P=0,004). Следовательно, интраназальная форма препарата подтвердила гипотезу о том, что сальбутамол может играть дополнительную защитную роль в дыхательных путях, ингибируя активацию тучных клеток (Russo et al., 2005).

Помимо этого, препарат стимулирует митотическую активность и модулирует холинергическую нейротрансмиссию. Все эти свойства позволяют использовать сальбутамол в качестве модулятора мукоцилиарного клиренса и бронхолитического агента (Зайцев А.А. и соавт., 2013, 2015).

Фармакокинетика

Продолжительность циркуляции в крови на терапевтическом уровне составляет 3-9 ч, затем концентрация постепенно снижается. При приеме внутрь абсорбция высокая. Прием пищи снижает скорость абсорбции, но не влияет на биодоступность. После однократного приема внутрь 4 мг сиропа или таблеток C_{max} – 18 нг/мл; после приема внутрь таблеток в дозе 2 мг каждые 6 ч C_{max} – 6,7 нг/м; после приема внутрь таблеток

в дозе 4 мг каждые 6 ч C_{max} – 14,8 нг/мл; после приема внутрь пролонгированных лекарственных форм в дозе 4 мг каждые 12 ч C_{max} – 6,5 нг/мл (Du et al., 2002).

Биодоступность принятого внутрь сальбутамола составляет 50% (!) (Price, Clissold, 1989). После ингаляции приблизительно 10-20% действующего вещества достигает мелких бронхов, остальная часть оседает в верхних дыхательных путях (Morgan et al., 1986).

Связывание с белками плазмы сальбутамола в диапазоне концентраций от 0,05 до 2,0 мг/л составляет от 7 до 64% (в среднем 10%). Кажущийся объем распределения сальбутамола у человека составляет 156 л, что указывает на экстенсивное внесосудистое поглощение (Price, Clissold, 1989).

Препарат выводится почками (69-90%), преимущественно в виде неактивного фенолсульфатного метаболита (60%) в течение 72 ч и с желчью (4%). Большая часть принятого сальбутамола выводится из организма в течение 72 ч (Price, Clissold, 1989; Mohamed et al., 1999).

Эффект сальбутамола развивается быстро и длится 4-5 ч. Максимальная быстрота действия (снятие бронхоспазма) достигается при ингаляционном пути введения. Бронходилатация наступает уже на 4-5-й минуте, возрастает к 20-й минуте и достигает максимума через 40-60 мин. Наиболее выраженный результат получают после ингаляции двух доз, дальнейшее повышение дозы не приводит к росту бронхиальной проходимости, но увеличивает вероятность развития побочных явлений (тремор, головная боль, головокружение).

Следует также отметить, что клинический эффект сальбутамола при БА у детей существенно зависит от фармакокинетики, в частности от использования (R)- или (S)-альбутерола (Maier et al., 2007). Результаты исследования показали, что клиренс и объем распределения (R)-альбутерола были в несколько раз выше, чем у (S)-альбутерола. Фармакокинетика (R)-альбутерола была сходной после введения левальбутерола или рацемического альбутерола и была линейной в исследуемом диапазоне доз (0,31-0,63 мг распыленной дозы). Присутствие (S)-альбутерола существенно не изменяет фармакокинетику (R)-альбутерола. Это позволяет предположить, что эффекты (S)-альбутерола могут быть связаны с внутренней фармакологией данного изомера (Maier et al., 2007).

Сальбутамол обладает рядом метаболических эффектов: снижает содержание калия в плазме, влияет на гликогенолиз и выделение инсулина, оказывает гипергликемический (особенно у пациентов с БА) и липолитический эффекты, увеличивает риск развития ацидоза (Шмелева Н.М., Шмелев Е.И., 2013).

Способ применения и дозы

В настоящее время в клинической практике доступно применение различных форм препарата (аэрозоли, небулы, инъекции, таблетки). В исследовании Bonner и соавт. (2006) было показано, что пероральный сальбутамол является эффективным бронходилататором и что, несмотря на неоднократные рекомендации в пользу вдыхаемой формы, сальбутамол для перорального применения продолжает назначаться в определенных условиях. Использование перорального β_2-агониста было связано с более серьезными симптомами. Это исследование подтверждает продолжающееся широкое использование перорального β_2-агониста для лечения детей в популяции с низким доходом и высокой распространенностью астмы.

Хотя пероральный сальбутамол часто оказывался менее эффективным, чем вдыхаемый, он все же обеспечивает клинически значимую бронходилатацию и особенно полезен у тех пациентов, которые не могут координировать использование ингаляторов (Price, Clissold, 1989). Парентеральные формы сальбутамола, как правило, предназначены для лечения тяжелых приступов бронхоспазма и являются одними из препаратов выбора в этих опасных для жизни ситуациях (Price, Clissold, 1989).

Доза таблеток альбутерола у педиатрических пациентов в возрасте до 6 лет составляет 0,3-0,6 мг/кг/сут, разделенная на три приема – каждые 8 ч в течение дня. Рекомендуется не превышать дозу 12 мг/сут. Для детей 6-12 лет рекомендуется назначать 2 мг каждые 6-8 ч с суточным максимумом 24 мг. Пациентам старше 12 лет назначают по 2-4 мг каждые 6-8 ч в максимальной суточной дозе 32 мг (Larsson S., Svedmyr, 1977; Grimwood et al., 1981; Louridas et al., 1983; Johnson, Bounds, 2018).

Клиническое применение

Показаниями к применению сальбутамола в клинической практике являются купирование и предупреждение развития бронхоспазма у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей (БА, хронический бронхит, эмфизема легких) и другими заболеваниями, протекающими с бронхоспазмом.

Острый бронхит

В настоящее время острый бронхит рассматривают как остро/подостро возникшее заболевание преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель, продолжающийся не более 2-3 нед и, как правило, сопровождающийся конституциональными симптомами и симптомами инфекции верхних дыхательных путей (Лещенко И.В., 2013; Баранов А.А. и соавт., 2016).

Для медикаментозной терапии заболевания применяются лекарственные средства, подавляющие кашель, особенно при изнуряющей его форме. В этой ситуации назначаются бронходилататоры (уровень доказательств А) (Лещенко И.В., 2013).

Продолжение на стр. 26.

В.Г. Майданник, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Применение сальбутамола (альбутерола) в клинической практике: обзор литературы

Продолжение. Начало на стр. 24.

В одном рандомизированном исследовании 46 пациентов разделили на 4 группы: больные 1-й группы получали ингаляции альбутерола (сальбутамола) и плацебо в капсулах, 2-й группы – ингаляции альбутерола и эритромицин внутрь, 3-й группы – эритромицин и ингаляции плацебо, 4-й группы – плацебо в капсулах и ингаляции плацебо. Результаты исследования показали, что кашель исчезал у большего числа больных, получавших альбутерол, в сравнении с больными, получавшими эритромицин или плацебо (39 и 9% соответственно; P=0,02). Причем пациенты, лечившиеся альбутеролом, смогли раньше приступить к работе (P=0,05) (MacKay, 1996).

При сравнении эффективности микстур с эритромицином и альбутеролом у 42 пациентов получены следующие результаты. Через 7 дней кашель исчезал у 59% больных, получавших альбутерол, и у 12% лиц, получавших эритромицин (P=0,002). У курящих полное исчезновение кашля отмечено в 55% случаев в группе пациентов, которым назначались ингаляции альбутерола; в группе больных, лечившихся эритромицином, он не исчезал полностью ни у кого (P=0,03) (MacKay, 1996).

Следовательно, в двух приведенных исследованиях, каждое из которых было выполнено на малом числе больных, показано, что альбутерол более эффективен, чем плацебо или эритромицин, при остром бронхите. При этом нет данных, подтверждающих использование β_2-агонистов у детей с острым кашлем, у которых нет признаков ограничения воздушного потока. Существует также мало доказательств того, что рутинное использование β_2-агонистов полезно для взрослых с острым кашлем.

Таким образом, сальбутамол является достаточно эффективным средством при остром бронхите с синдромом бронхиальной обструкции. При этом помимо пероральной формы препарата часто применяют дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером с соответствующей лицевой маской или мундштуком. Его обычно назначают до 3 р/сут по 0,15 мл/кг (максимально 2,5 мл) (уровень доказательств С) (Баранов А.А. и соавт., 2016).

По данным Кокрановского руководства, Chavasse и соавт. (2002) обратили внимание, что исследования были заметно неоднородными и сравнения между ними были ограничены. Улучшение частоты дыхания, оценки симптомов и насыщения кислородом было отмечено только в одном исследовании в отделении неотложной помощи после двух небулайзеров сальбутамола, но это не повлияло на госпитализацию. После приема сальбутамола наблюдалось снижение реактивности бронхов. К сожалению, не было отмечено значительной пользы от регулярного приема β_2-агонистов в виде ингаляционного сальбутамола на основании оценки симптомов при лечении рецидивирующих хрипов у детей в первые два года жизни, хотя имеются противоречивые доказательства (Chavasse et al., 2002). В настоящее время дальнейшие исследования должны проводиться только в том случае, если группа пациентов может быть четко определена и имеется подходящий параметр результата, способный измерять реакцию.

Бронхиолит

Как известно, бронхиолит является наиболее распространенной причиной госпитализации детей. Так, только в США ежегодно проводится более 100 тыс. госпитализаций, что составляет примерно 3% всех детей в течение первого года жизни (Smyth, Openshaw, 2006; Hasegawa et al., 2013; Condella et al., 2018).

В 2014 году эксперты Американской академии педиатрии (AAP) опубликовали руководство, в котором были представлены клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиолита у детей (Ralston et al., 2014). В последние годы эти рекомендации были существенно дополнены и доработаны (Kou et al., 2018; O'Brien et al., 2018). На основании представленных рекомендаций Condella и соавт. (2018) проанализировали данные 17-центрового обсервационного исследования 1016 младенцев (возраст <1 года), госпитализированных с бронхиолитом в период с 2011 по 2014 год, у которых для лечения использовали альбутерол. Согласно результатам, половина детей (n=508) получала по крайней мере одно лечение альбутеролом до поступления. В 17 больницах использование альбутерола до поступления в больницу варьировало от 23 до 84%. В скорректированном анализе независимыми предикторами применения альбутерола были следующие: возраст ≥2 мес (возраст 2,0-5,9 мес: отношение шансов, ОШ 2,09; 95% доверительный интервал, ДИ 1,45-3,01; возраст 6,0-11,9 мес: ОШ 2,89; 95% ДИ 1,99-4,19); предшествующее использование бронходилататора (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,24-2,90); наличие хрипов, задокументированных перед поступлением (ОШ 3,94; 95% ДИ 2,61-5,93). Напротив, использование альбутерола было менее вероятным среди тех, у кого прошло ≥7 дней от начала проблем с дыханием (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,44-1,00) и отмечалась лихорадка, о которой сообщали родители (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,58-0,96). На основании этих результатов авторы сделали вывод, что они согласны с текущими рекомендациями по применению альбутерола у всех детей с бронхиолитом, однако разделение пациентов на возможные подгруппы респондеров может улучшить эффективность лечения благодаря исследованию детей с выявленными характеристиками (Condella et al., 2018).

Бронхиальная астма

При легком и среднетяжелом обострениях БА оптимальным и наиболее экономичным методом быстрого устранения бронхиальной обструкции является многократное применение ингаляционных β_2-агонистов быстрого действия (от 2 до 4 ингаляций каждые 20 мин в течение первого часа) (уровень доказательств А). После первого часа необходимая доза будет зависеть от степени тяжести обострения. Легкие обострения купируются 2-4 дозами β_2-агонистов с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов каждые 3-4 ч; обострения средней тяжести требуют 6-10 доз каждые 1-2 ч. Использование комбинации β_2-агониста и антихолинергического препарата сопровождается снижением частоты госпитализаций (уровень доказательств А) и более выраженным улучшением пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1 с (уровень доказательств В). Дозы препаратов подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента, и в случае отсутствия или наличия сомнений в ответе на лечение необходимо направить пациента в учреждение, где может быть проведена интенсивная терапия.

Бронхолитическое действие сальбутамола при стабильной БА связано с концентрацией в крови от 5 до 20 нг/мл для детей и взрослых (Evans et al., 1971; Janson et al., 1992; Rotta et al., 2010). Многократные дозы вдыхаемого сальбутамола, которые могут быть использованы при остром приступе БА, приводят к концентрации в крови между 20 и 40 нг/мл (Evans et al., 1971; Janson et al., 1992; Rotta et al., 2010). Концентрация сальбутамола в крови, связанная с побочными реакциями у детей, неизвестна. У взрослых токсичность сальбутамола связана с концентрацией в крови >30 нг/мл с предполагаемым летальным уровнем >160 нг/мл (Regenthal et al., 1999). Очень высокие концентрации сальбутамола в крови (196-586 нг/мл) были зарегистрированы у детей, получавших препарат внутривенно и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при тяжелой БА (Bohn et al., 1984; Penna et al., 1993). Внутривенные дозы сальбутамола, которые получали дети в этих случаях, соответствовали тем, что обозначены в текущих рекомендациях по внутривенному введению сальбутамола.

Следует отметить, что в случае обострений тяжелой БА, которые не поддаются лечению с помощью ингаляционных и пероральных форм, наиболее полезными все еще остаются внутривенные препараты. Обзор доступных рандомизированных контролированных испытаний (РКИ) показывает, что болюсное внутривенное введение сальбутамола может уменьшить симптомы и ускорить выздоровление (Neame et al., 2015).

Необходимо подчеркнуть, что внутривенно вводимый сальбутамол обычно используется для лечения детей с тяжелой астмой, не реагирующих на ингаляционную терапию β_2-агонистами (Starkey et al., 2014; Ullmann et al., 2015). Тем не менее в этой ситуации мало данных клинических испытаний, демонстрирующих его эффективность. Кроме того, существуют серьезные опасения, что рекомендации по внутривенному введению сальбутамола для детей с острой астмой являются чрезмерными и неоправданно повышают вероятность побочных реакций, таких как лактоацидоз и тахикардия, которые, увеличивая дыхательную нагрузку, усугубляют дыхательную недостаточность (Starkey et al., 2014; Ullmann et al., 2015).

Недавно были опубликованы результаты применения разных доз альбутерола в ингаляциях для купирования астматического статуса у детей (Phumeetham et al., 2015). Так, 42 пациента (22 мальчика и 20 девочек) получали высокие дозы альбутерола в ингаляции: 23 ребенка получали 75 мг/ч и 19-150 мг/ч в течение 22,3 ч. После лечения частота сердечных сокращений увеличилась, а диастолическое и среднее артериальное давление были значительно ниже во время распыления в сравнении с началом терапии или при выписке из стационара (P<0,05). Ни одному пациенту не потребовалась инфузионная терапия или инотропная поддержка, а у одного имели место самоограниченные преждевременные сокращения желудочков. Гипокалиемия возникла у 5 из 33 детей, у которых были измерены сывороточные электролиты, но они не нуждались в добавках. Один пациент нуждался в эндотрахеальной интубации после начала распыления, а семь (16,7%) – в неинвазивной вентиляции легких. Продолжительность пребывания в отделении реанимации составила 2,3±1,7 дня; летальных исходов зарегистрировано не было (Phumeetham et al., 2015). Таким образом, высокие дозы непрерывного распыления альбутерола связаны с низкой частотой последующей ИВЛ и довольно короткой продолжительностью пребывания в отделении реанимации без значительной токсичности.

У детей со стабильным астматическим синдромом альбутерол, вводимый с помощью дозированного ингалятора с использованием неклапанного спейсера, вызывает бронходилататорный ответ, аналогичный ответу спейсера с дыхательным клапаном, требующим давления открытия (с потоками от 2 до 32 л/мин), который даже у малышей с бронхиальной обструкцией может легко применяться (Rodriguez-Martinez et al., 2012).

Необходимо обратить внимание еще на одну работу, представленную Wisecup и соавт. (2015). Как известно, диастолическая гипотензия является частым явлением среди пациентов, которые получают непрерывное распыление альбутерола при астматическом статусе. Авторами было показано, что диастолическая гипотензия, определяемая как значение <50 мм рт. ст. или <5 процентиля от нормы для возраста, развивается у 90% пациентов, и была продемонстрирована положительная корреляция с увеличением дозы альбутерола. Общее медианное время до появления гипотензии составило 4 ч и было значительно ниже среди пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (P=0,005). Вероятность возникновения гипотензии была на 82% ниже среди пациентов, которые получали инфузионную терапию до непрерывного распыления альбутерола.

Таким образом, бронходилататоры не должны быть единственным или основным компонентом терапии БА. Если пациент с БА не отвечает на терапию сальбутамолом, рекомендуется применять ингаляционные глюкокортикоиды для достижения и поддержания контроля симптомов. Недостаточный ответ на терапию сальбутамолом может быть сигналом к срочному медицинскому вмешательству.

При анализе одного Кокрановского систематического обзора по применению внутривенных β_2-агонистов при БА (15 исследований; N=584, все возрастные группы) был сделан вывод, что ни внутривенный сальбутамол, ни внутривенный тербуталин не были более эффективны в улучшении пиковой скорости выдоха, чем ингаляционный сальбутамол (Travers et al., 2001). В обзоре было несколько исследований, сообщающих об улучшении результатов, таких как время восстановления или легочный индекс, хотя эти показатели не были статистически значимыми.

В другом обзоре было показано, что внутривенные β_2-агонисты (сальбутамол) применялись в дополнение к ингаляционной терапии в трех исследованиях,

два из которых относились к детям (N=56) (Travers et al., 2012). К сожалению, также не удалось сделать обоснованные выводы, кроме того, что должно быть проведено больше исследований для оценки эффективности и безопасности внутривенного введения сальбутамола.

Острый респираторный дистресс-синдром

ОРДС характеризуется диффузным воспалением альвеолярно-капиллярной мембраны легкого в ответ на различные легочные и внелегочные поражения (Wu et al., 2018). Это заболевание оказывает существенное влияние на общественное здравоохранение в связи с высокой его распространенностью в мире. Так, частота ОРДС составляет 78,9 на 100 тыс. случаев в год в США, 16 800 случаев в год в Великобритании и 31,4 на 100 тыс. случаев в год в Северной Европе (Wu et al., 2018). Несмотря на успехи в понимании механизма и лечения, ОРДС все еще характеризуется высокой смертностью – 40-60% (Wu et al., 2018). Ключевым звеном развития воспаления в легочной ткани при ОРДС является аккумуляция нейтрофилов в легких. При этом снижается их концентрация в системном кровотоке. Активация лейкоцитов и продукция провоспалительных медиаторов из множественных клеточных источников приводят как к локальному, так и к системному повреждению тканей (Perkins et al., 2008; Matthay, Zemans, 2011).

Wu и соавт. (2018) в ходе метаанализа РКИ показали эффективность лечения ОРДС альбутеролом, оценивая результаты снижения 28-дневной смертности и дни без использования ИВЛ. Согласно полученным данным, три РКИ с участием 646 пациентов соответствовали критериям включения. При этом не наблюдалось значительного снижения смертности за 28 дней (разница риска 0,09; P=0,07). Однако количество дней без использования ИВЛ и дней без органной недостаточности было значительно ниже у пациентов, получавших альбутерол (средняя разница -2,20; P<0,001 и средняя разница -1,71; P<0,001). Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение альбутеролом в раннем периоде ОРДС не было эффективным для увеличения выживаемости, но значительно уменьшало дни без ИВЛ и промежуток без формирования органной недостаточности.

Ранее было изучено влияние сальбутамола на гистопатологические особенности ОРДС (Yilmaz et al., 2012). В частности, на экспериментальной модели острой фазы ОРДС статистическая разница была замечена между контрольной группой и группой сальбутамола (P=0,002) для гиалиновых мембран. Выделение лейкоцитов в группе сальбутамола снижалось, и разница была статистически значимой (P<0,042). Кровотечение и интерстициальный/внутриальвеолярный отек были значительно ниже в группе, получавшей 0,15 мг распыляемого сальбутамола, чем в контрольной группе. Статистически значимое различие между двумя группами было достоверным (P<0,001). Авторы считают, что ингаляционная терапия сальбутамолом при ОРДС может быть связана с улучшением процессов, лежащих в основе воспаления (Yilmaz et al., 2012). Авторы обращают внимание, что помимо известных эффектов сальбутамола следует подчеркнуть уменьшение инфильтрации полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов, интерстициального/внутриальвеолярного отека, периваскулярного и/или внутриальвеолярного кровоизлияния и образования гиалиновой мембраны. Представленные данные подтвердили результаты более ранних исследований (Masclans et al., 1996; Perkins et al., 2007).

Недавно была опубликована важная работа, посвященная вопросу, снижает ли сальбутамол продолжительность оксигенотерапии и необходимость респираторной поддержки новорожденных с преходящим (транзиторным) тахипноэ (Moresco et al., 2016). Актуальность этой работы обусловлена тем, что преходящее (транзиторное) тахипноэ (аномально учащенное дыхание) новорожденного характеризуется высокой частотой дыхания (>60 р/мин) и признаками дыхательной недостаточности (затрудненное дыхание); оно обычно появляется в течение первых 2 ч жизни у детей, родившихся на 34-й неделе гестационного возраста или после этого срока. Хотя преходящее тахипноэ новорожденных, как правило, проходит без лечения, оно связано с синдромом хрипов в позднем детстве. Идея использования сальбутамола при преходящем (транзиторном) тахипноэ основана на результатах исследований, показавших, что β-агонисты, в частности сальбутамол, могут увеличить скорость клиренса жидкости из альвеол. В обзоре представлены и критически проанализированы имеющиеся доказательства эффективности сальбутамола в ведении новорожденных с преходящим (транзиторным) тахипноэ (Moresco et al., 2016).

Авторы проанализировали результаты трех исследований, в которые вошли 140 детей. Во всех трех исследованиях сравнивали ингалируемую дозу сальбутамола с плацебо; в одном из них новорожденным были назначены две разные дозы. В одном из исследований сальбутамол сократил продолжительность лечения кислородом новорожденных с преходящим тахипноэ. В то же время не было различий в необходимости постоянного положительного давления в дыхательных путях или потребности в ИВЛ (Moresco et al., 2016). Следовательно, результаты систематического обзора свидетельствуют, что в настоящее время недостаточно данных для определения эффективности и безопасности сальбутамола при лечении преходящих тахипноэ у новорожденных. Качество доказательств было низким из-за нехватки включенных испытаний и небольших размеров выборки.

Недавно было показано, что пероральный прием сальбутамола имеет клиническую пользу при спинальной мышечной атрофии – СМА (Khirani et al., 2017). Авторы изучили его влияние на силу дыхательных мышц у детей с различными типами СМА. Долгосрочный пероральный прием сальбутамола (23±8 мес) способствовал улучшению дыхательной функции у детей и, по-видимому, увеличению силы мышц вдоха в небольшой группе пациентов.

Таким образом, сальбутамол (альбутерол) благодаря полифункциональности и безопасности является современным высокоэффективным средством для лечения больных с нарушениями мукостаза, что подтверждено данными контролируемых исследований и материалами аналитических обзоров Кокрановского сотрудничества. Безопасность сальбутамола позволяет широко использовать его в амбулаторной практике, особенно у «кашляющих» больных, у которых применение препарата особенно эффективно. Применение сальбутамола, как правило, способствует существенной редукции симптоматики и улучшению общего состояния.

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України

Українська медична стоматологічна академія

Науково-практична конференція, присвячена 100-річчю від дня народження засновника кафедри факультетської терапії Максима Андрійовича Дудченка

Від наукових концепцій у терапії до конкретного пацієнта

29 серпня, м. Полтава

Наукова програма передбачає обговорення широкого кола питань з епідеміології, патогенезу, сучасних методів діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів.

Форми участі в конференції:
1. Усна доповідь і публікація наукової статті.
2. Публікація наукової статті.

Для участі в роботі конференції необхідно **до 20 червня** подати заявку на доповідь і статтю для публікації.

Контактні особи
І.М. Скрипник, тел.: (050) 597-49-08; e-mail: inskrypnyk@gmail.com
О.М. Проніна, тел.: (0532) 60-96-12, 60-95-84, (050) 668-68-51;
e-mail: visnik.umsa@ukr.net (публікація статей)

Всеукраїнський альянс катарактальних і рефракційних хірургів
НМАПО ім.П.Л.Шупика
Асоціація дитячих офтальмологів і оптометристів України

Третій український
РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР'19
Third Ukrainian Refraction Plein Air'19

Дорогі колеги!

Продовжуючи традицію проведення науково-практичних конференцій в столиці держави на засадах досконалості з неповторною українською гостинністю, ми працюємо над підготовкою науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР' 19», який відбудеться

17-18 жовтня 2019 року

Умови участі в конференції, тренінгах, конкурсах, публікаціях на сайті: www.uapo.org.ua.

Реєстрація учасників конференції і тренінгів проводиться до **15 вересня 2019 року**, та обов'язкова для всіх учасників
Тези доповідей надіслати на електронну пошту jannachuvalova@ukr.net до **1 вересня 2019 р.**

Місце проведення:
Міжнародний конгрес-центр, Український дім, вулиця Хрещатик, 2, 02000, м. Київ, Україна.

Достижения в диагностике бактериальных инфекций нижних дыхательных путей

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) бросают серьезный вызов системе здравоохранения. Согласно данным исследования Global Burden of Disease, ИНДП занимают шестое место в структуре причин смерти и лидируют среди инфекционных причин летального исхода. В 2016 г. вследствие ИНДП скончались 2,38 млн человек. При этом наибольший риск летального исхода имеют больные в возрасте младше 5 и старше 70 лет; наблюдается тенденция к повышению выживаемости в возрастной группе до 5 лет, тогда как в категории пациентов старше 70 лет, напротив, возрастает смертность.

Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, привела к смерти более 1,2 млн пациентов всех возрастных категорий. Таким образом, *S. pneumoniae*, насчитывающий более 90 серотипов, является самым частым возбудителем острой негоспитальной бактериальной пневмонии. В целом ИНДП бактериальной этиологии связаны с большим количеством летальных исходов, чем ИНДП другого происхождения. С учетом опасности селекции антибиотикорезистентных штаммов бактерий установление этиологии ИНДП является залогом успешного лечения. С этой целью разрабатываются экспресс-тесты, которые позволяют дифференцировать бактериальную инфекцию от вирусной, а также быстро установить возбудителя ИНДП.

Возбудители бактериальных ИНДП

Понятие «инфекции нижних дыхательных путей» включает в себя пневмонию, бронхит, бронхиолит, другие инфекции альвеол и НДП. ИНДП могут быть бактериального, вирусного, грибкового и паразитарного происхождения. До изобретения антибиотиков более 90% пневмоний имели бактериальную этиологию, однако в последние годы, особенно с ростом доступности вакцин, таких как пневмококковая полисахаридная вакцина (PPSV23) и пневмококковая конъюгатная вакцина (PCV13), доля бактериальных пневмоний снижается (Liapikou et al., 2016). Для вирусных пневмоний характерны снижение мукоцилиарного клиренса вирусными респираторными патогенами и коинфицирование бактериальными возбудителями. Примерами этого явления служат снижение клиренса *S. pneumoniae* при гриппе, а также повышение адгезии *S. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* к эпителиальным клеткам при респираторно-синцитиальной инфекции (Hendaus et al., 2015).

Негоспитальная пневмония является одним из наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей. В странах Евросоюза ежегодно фиксируется около 3,37 млн случаев негоспитальной пневмонии, из них 20-50% пациентов подлежат госпитализации. Помимо *S. pneumoniae*, другими возбудителями негоспитальной пневмонии являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. Такие пневмонии чаще всего являются коморбидными заболеваниями, ассоциированными, например, с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), алкогольной зависимостью и др. По результатам 3-летнего проспективного исследования, проведенного в Финляндии T. Juven и соавт., из 254 детей, больных негоспитальной пневмонией, у 85% был определен потенциальный возбудитель. В 62% случаев определялась вирусная инфекция, в 53% – бактериальная, в 30% случаев наблюдалось коинфицирование. Наиболее частым причинным микроорганизмом в данном исследовании был *S. pneumoniae* (37%).

В США госпитальная пневмония имеет место приблизительно у 0,5-2% пациентов стационаров. Доля госпитальной пневмонии среди нозокомиальной инфекции составляет 22%. Будучи второй по распространенности среди внутрибольничных заболеваний, госпитальная пневмония лидирует среди них по частоте летальных исходов. По разным данным, в случае нозокомиальной пневмонии этот показатель варьирует от 30 до 70% (Magill et al., 2014). Примерно в 20% случаев возбудитель госпитальной пневмонии не определяется. Среди случаев с диагностированным причинным агентом лидирует инфицирование *S. aureus*. По данным Sopena и соавт., приблизительно в 50% случаев госпитальная пневмония сопровождается такими осложнениями, как дыхательная недостаточность, плевральный выпот, септический шок, почечная недостаточность и эмпиема. В США наиболее частыми патогенными микроорганизмами, вызывающими нозокомиальную и ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) пневмонию, являются *S. aureus*, *P. aeruginosa*, грамотрицательные кишечные бактерии и *Acinetobacter baumannii*.

В случае с острым бронхитом определение возбудителя тоже часто вызывает затруднения. Определить причинный патоген удается менее чем в 30% случаев (Albert et al.). По данным, опубликованным Kinkade и Long, до 10% зарегистрированных случаев острого бронхита вызваны такими бактериями, как *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Остальные 90% случаев обусловлены вирусами, среди которых лидируют аденовирус, коронавирус, риновирус, а также вирусы гриппа и парагриппа. Бронхиолит возникает в основном у детей раннего возраста, главным возбудителем этого заболевания выступает респираторно-синцитиальный вирус. По данным литературы, большинство детей к 2-летнему возрасту переносят респираторно-синцитиальную инфекцию.

Экспресс-тесты для дифференциации бактериальной и вирусной инфекции

Для того чтобы назначить адекватное лечение, прежде всего необходимо определить, является инфекция бактериальной или же она имеет вирусную природу. Это важно, потому что нерациональная антибиотикотерапия приводит к таким нежелательным последствиям, как развитие антибиотикорезистентности или клостридиальная инфекция. На данный момент существует не так много диагностических инструментов, позволяющих быстро определить этиологию ИНДП. Учитывая то, что клинически разграничить бактериальные, вирусные и сочетанные инфекции практически невозможно, экспресс-тесты очень важны для успешной эмпирической терапии. Сейчас основные методы экспресс-диагностики основаны на определении уровней С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина.

СРБ – это острофазный белок, синтезируемый в печени при стимуляции провоспалительными цитокинами, которые выбрасываются макрофагами и адипоцитами в ответ на бактериальное воспаление. Уровень СРБ используется для оценки необходимости антибиотикотерапии (табл.). Так, при уровне СРБ <20 мг/л считается, что потребности в назначении антибиотиков нет. СРБ >100 мг/л свидетельствует о тяжелой инфекции, при которой нужна антибактериальная терапия. Если СРБ находится в пределах 21-99 мг/л, решение о назначении противомикробных препаратов должно приниматься после основательной оценки клинических данных.

Таблица. **Оценка необходимости антибиотикотерапии**

Диагностический маркер	Антибиотикотерапия
Уровень СРБ, мг/л	
<20	Не назначается
21-99	Необходимость оценивается по клинике
>100	Назначается
Уровень прокальцитонина, нг/мл	
<0,10	Не назначается
0,10-0,25	Не рекомендуется
0,26-0,50	Рекомендуется
>0,50	Назначается

Использование экспресс-тестов СРБ с целью оценки необходимости антибиотикотерапии в последнее время подвергается критике. Кокрановский обзор исследований, проведенных на территории Европы и в РФ, показал, что оценка уровня СРБ может уменьшить назначение антибиотиков, но это не влияет на результат лечения для пациентов; к тому же может возрасти уровень госпитализации пациентов. Таким образом, назначение антибиотикотерапии в зависимости от уровня СРБ в отрыве от клинической оценки и наблюдения не является целесообразным. В случае госпитальной пневмонии и ИВЛ-ассоциированной пневмонии Infectious Diseases Society of America (IDSA) рекомендует не принимать во внимание значение СРБ и ориентироваться только на клиническую картину.

Прокальцитонин также является белком острой фазы. Его уровень начинает расти на 2-4-й час после инфицирования и достигает максимума в пределах 24-48 ч. Измерение значений прокальцитонина используется в диагностике сепсиса, а также ИНДП и постоперационных инфекций. Как и СРБ, этот показатель применяется для оценки целесообразности назначения антибиотикотерапии, а также для определения ее продолжительности. Метаанализ 32 рандомизированных исследований показал, что тестирование уровней прокальцитонина снизило смертность на 1,4%, прием антибиотиков в среднем – на 2,4 дня, возникновение побочных эффектов антибиотикотерапии – на 5,8%.

Определение бактериального возбудителя ИНДП

На протяжении последних 10 лет диагностика бактериальных ИНДП стремительно развивается. Определение этиологии бактериальной пневмонии только по клинической картине обычно сопряжено с трудностями: кроме оценки клинических данных, необходимо провести забор биологических материалов для определения возбудителя. Забор может производиться инвазивно (забор крови, торакоцентез, трансторакальная игольная аспирация, бронхоскопический бронхоальвеолярный лаваж) или неинвазивно (забор мокроты, мазки из носо- и ротоглотки, забор мочи для исследования на антигены). При определении оптимального терапевтического режима с помощью посева мокроты или назо- и орофарингеальных мазков необходимо учитывать возможность колонизации респираторного тракта различными возбудителями.

Золотым стандартом определения возбудителя инфекции является посев. Для определения оптимального терапевтического режима при бактериальной инфекции также проводится тест на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. Тем не менее эти исследования зачастую выполняются на протяжении нескольких дней, в течение которых пациент может получать неэффективное лечение со значительными негативными последствиями для здоровья. Начальная неэффективная терапия является одним из факторов повышенного риска смерти у пациентов с госпитальной и ИВЛ-ассоциированной пневмонией. Для более быстрого определения возбудителя разрабатываются новые методы экспресс-диагностики.

Метод MALDI-TOF масс-спектрометрии анализирует изолированную из культуры колонию микроорганизмов, сравнивает ее со встроенной библиотекой микроорганизмов и предоставляет результат в течение нескольких минут. На данный момент Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило две системы, использующие эту технологию: Vitek MS (bioMerieux, Inc) определяет 1046 видов микроорганизмов, а MALDI Biotyper CA System (Bruker Daltonics, Inc) – 424 вида. По результатам сравнительного исследования, обе эти системы верно определили более 85% штаммов микроорганизмов (Levesque et al., 2015). Недостатками указанной методики являются потенциальная гипердиагностика и невозможность идентифицировать новые патогены.

Также FDA утверждены экспресс-тесты на чувствительность к антибиотикам (платформа Next Generation Phenotyping, серологические тесты на основе полимеразной цепной реакции (Unyvero LRT, BIOFIRE FilmArray System Pneumonia Panel plus), тесты для определения антигенов *Legionella pneumophilia* и *S. pneumoniae* в моче.

Выводы

Определение когорт пациентов с ИНДП, которым рекомендована антибиотикотерапия, может представлять собой серьезную проблему: клиницисты часто ошибаются в сторону назначения антибиотиков, что может приводить к нежелательным последствиям.

Развитие методов быстрой диагностики ИНДП может помочь избежать нерационального назначения антибиотиков (например, в случае с вирусными инфекциями или резистентными штаммами возбудителей), а также нежелательных эффектов подобных назначений (включая клостридиальную инфекцию). В дальнейшем такая стратегия должна препятствовать селекции мультирезистентных микроорганизмов.

Подготовила ***Анна Гаврюшенко***

Инфекции нижних мочевых путей: в поисках правильных решений

14 июня в г. Киеве прошла Европейская школа урологов, включавшая серию докладов иностранных делегатов и разбор клинических случаев. Мероприятие состоялось в рамках конгресса Ассоциации урологов Украины и привлекло внимание многих отечественных специалистов в области урологии и нефрологии.

Выступление **профессора Kurt G. Naber (кафедра урологии Технического университета Мюнхена, Германия)** было посвящено эффективности альтернативных методов лечения неосложненного цистита. Предлагаем читателям ознакомиться с обзором этого доклада, представленным в удобном для восприятия формате «вопрос – ответ».

? Какие противомикробные препараты рекомендованы для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у женщин?

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по лечению острого неосложненного цистита (2019), противомикробные препараты рекомендованы для применения у женщин с основными симптомами ИМП и отсутствием пиелонефрита. Возможными терапевтическими опциями являются фосфомицин, нитрофурантоин или пивмециллинам. В качестве альтернативных препаратов могут рассматриваться триметоприм сульфаметоксазол или цефалоспорины.

? Какую роль в диагностике и лечении неосложненных ИМП играет бактериурия?

В 2015 г. было накоплено достаточное количество доказательств, чтобы сделать вывод о нецелесообразности лечения бессимптомной бактериурии и даже его потенциальном негативном эффекте (Wagenlehner F.M. et al., 2015). В настоящее время назначение противомикробных препаратов при бессимптомной бактериурии может быть показано только во время беременности, перед урологическими вмешательствами либо у пациентов с трансплантированной почкой.

Симптомная бактериурия также не является достоверным диагностическим критерием, поскольку у 20% пациентов с симптомами ИМП при культуральном исследовании не удается выявить возбудитель (Hooton et al., 2013). В 2017 г. при использовании количественной полимеразной цепной реакции было показано, что практически у всех женщин с типичными симптомами ИМП были выявлены *E. coli* и *S. saprophyticus*, независимо от результатов бактериологического исследования (Heytens et al., 2017).

По-видимому, нижние мочевыводящие пути практически никогда не бывают стерильными. Вероятно, в патогенезе неосложненных ИМП гораздо большее значение играет не количество микроорганизмов, а баланс между различными их видами. В связи с этим особенно актуальными становятся поиски возможности отказа от применения антибиотиков при ИМП, учитывая также стремительный рост антибиотикорезистентности и негативное влияние этих препаратов на микробиом желудочно-кишечного тракта. Все больше исследователей фокусируют свое внимание на эффективности и безопасности симптоматической терапии ИМП как альтернативы назначению антибиотиков.

? Целесообразно ли назначение нестероидных противовоспалительных препаратов при неосложненных ИМП?

К сожалению, назначение этих препаратов сопряжено с рядом ограничений. Ибупрофен оказался менее эффективен в снижении симптомов ИМП в сравнении с фосфомицином (Gagyor I. et al., 2015). В другом клиническом исследовании ибупрофен уступал в эффективности пивмециллинаму в лечении ИМП у женщин (Vik I. et al., 2018). Схожие показатели эффективности при ИМП в сравнении с противомикробной терапией были получены и для диклофенака. Так, у 38% женщин, получавших диклофенак для лечения неосложненных ИМП, потребовалось дополнительное назначение антибиотика, тогда как в группе норфлоксацина в дополнительной антибиотикотерапии нуждались только 2% пациенток (Kronenberg A. et al., 2017).

? Какой симптоматический препарат может рассматриваться в качестве целесообразного метода лечения неосложненных ИМП и профилактики рецидивов?

Накоплено много исследований эффективности терапии ИМП с помощью симптоматических препаратов на основе лекарственных растений. Однако результаты этих работ носят гетерогенный характер, что связано, вероятно, с различными регионами произрастания лекарственных растений и разным содержанием активных компонентов в растительном сырье. К счастью, на фармацевтическом рынке существуют фитопрепараты со стандартизированным составом активных компонентов благодаря специально разработанным технологиям производства. Таким препаратом является Канефрон® Н (фармацевтическая компания Bionorica SE) на основе травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. Спектр терапевтических эффектов препарата Канефрон® Н включает диуретический, спазмолитический, противовоспалительный, антиоксидантный и нефропротекторный.

Эффективность применения препарата Канефрон® Н при ИМП была подтверждена в ряде научных работ. В 2015 г. было проведено многоцентровое интервенционное исследование эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н при ведении неосложненных ИМП. Продолжительность исследования составила 37 дней, а продолжительность терапии – 7 дней. Контрольные визиты осуществлялись на 1-й, 7-й и последний день исследования. В случае персистирования или ухудшения симптомов при втором визите пациентов переключали на противомикробную терапию. Канефрон® Н назначался пациентам 2 раза в день в качестве монотерапии. Согласно результатам исследования среди участников, прошедших полный аналитический цикл (n=125), у 71,2% наблюдался терапевтический ответ на применение препарата Канефрон® Н. Только у 2,4% пациентов до второго визита потребовалось назначение антибиотика. За весь период исследования не было зафиксировано ни одного рецидива ИМП. Не отмечалось также развития побочных эффектов при терапии с помощью препарата Канефрон® Н (Naber K.G. et al., 2015). Таким образом, в данном исследовании использование препарата Канефрон® Н в качестве монотерапии при неосложненных ИМП оказалось очень эффективным (рис.).

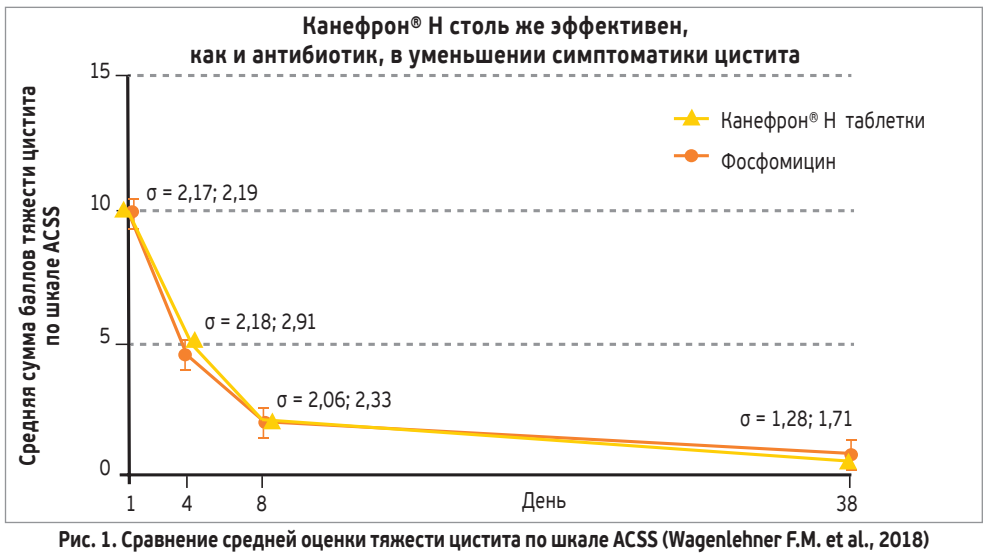


Рис. 1. Сравнение средней оценки тяжести цистита по шкале ACSS (Wagenlehner F.M. et al., 2018)

? Какова эффективность препарата Канефрон® Н по сравнению со стандартной антибиотикотерапией?

В 2018 г. было проведено двойное слепое рандомизированное исследование в параллельных группах, целью которого было сравнить эффективность препарата Канефрон® Н и фосфомицина трометамола в терапии острых неосложненных ИМП у женщин. Продолжительность терапии составила 8 дней, а общий период наблюдения – 38 дней. Участников рандомизировали в две группы для получения комбинации Канефрон® Н и плацебо (n=325) либо фосфомицина и плацебо (n=334). Контроль симптомов производился в 1-й, 4-й и 8-й день лечения, а также в конце периода наблюдения. Результаты исследования продемонстрировали не меньшую эффективность препарата Канефрон® Н в сравнении с фосфомицином (рис. 1). Количество пациентов, которые не требовали назначения дополнительного противомикробного препарата, составило 83,5 и 89,8% в группе препарата Канефрон® Н и фосфомицина соответственно (рис. 2). Анализ показателей опросника ACSS (Acute Cystitis Symptom Score) выявил тенденцию к снижению выраженности симптомов ИМП и повышению качества жизни у пациентов, получавших Канефрон® Н, сопоставимую с таковой в группе фосфомицина. Частота побочных эффектов в группе препарата Канефрон® Н была также сопоставима с таковой в группе фосфомицина. Таким образом, было показано, что Канефрон® Н не уступает противомикробному препарату первой линии в лечении неосложненных инфекций нижних мочевых путей.

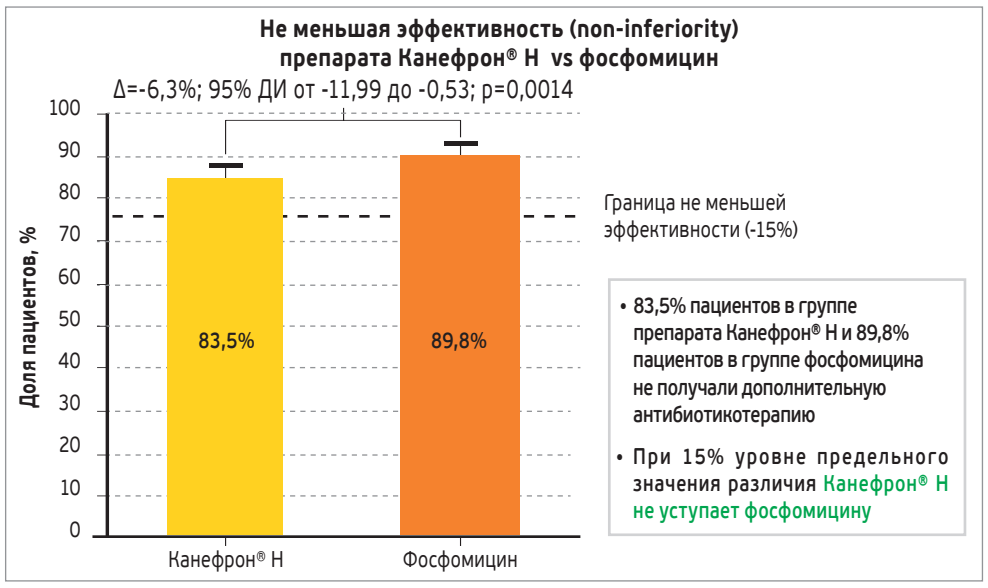


Рис. 2. Количество пациентов, которым не требовалось назначение дополнительного противомикробного препарата, в группах фосфомицина и препарата Канефрон® Н (Wagenlehner F.M. et al., 2018)

Подготовил ***Игорь Кравченко***

Найпоширеніші захворювання ЛОР-органів: практичні аспекти лікування

За матеріалами конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Сучасні дослідження, хірургічні та терапевтичні підходи в оториноларингології», 20-21 травня, м. Одеса

У масштабному заході, який давно став традиційним, узяли участь представники всіх регіонів України і зарубіжні фахівці. Значна увага приділялася розгляду суто практичних підходів до вибору тактики лікування захворювань ЛОР-органів, експертному обговоренню проблемних питань сучасної оториноларингології, а також обміну клінічним досвідом. Пропонуємо стислий огляд доповідей, присвячених найпоширенішій ЛОР-патології в дорослих і дітей.

Заступник керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська розповіла про нові напрями в діагностиці та лікуванні алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів.

– Поширеність алергічної патології у світі нині є дуже високою. Згідно з даними Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI, 2015) та Робочої групи ВООЗ ARIA (Bousquet J. et al., 2008), останніми роками у світі спостерігається стійка тенденція до збільшення частоти алергічного риніту (АР). Так, у Європі та Північній Америці на АР страждають понад 100 млн осіб (у кожному зазначеному регіоні), в Азійсько-Тихоокеанському регіоні – понад 150 млн, у Центральній та Південній Америці – понад 75 млн. З метою виявлення причиново значущих алергенів, які зумовлюють симптоми АР та інших алергічних захворювань, у своїй клінічній практиці алергологи наразі широко застосовують прик-тести з екстрактами алергенів. Проте самі джерела алергенів та їхні екстракти насправді складаються з великої кількості різних молекул, одні з яких є алергенами, а другі – ні. Лише специфічні чисті алергенні компоненти здатні вказати на істинну сенсибілізацію. Справді інноваційні можливості перед алергологами сьогодні відкриває використання методів молекулярної алергодіагностики, яка дає змогу чітко диференціювати істинну сенсибілізацію до алергенів і перехресну реактивність, а також спрогнозувати ймовірну ефективність алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) у конкретного пацієнта.

В Україні використовують рекомендації Консенсусного документа WAO-ARIA-GA2LEN, створення якого мало на меті дати алергологам практичні настанови для визначення показань та інтерпретації результатів молекулярної алергодіагностики. Сьогодні українські алергологи можуть пишатися впровадженням у практику сучасних діагностичних технологій і використанням із діагностичною метою дуже широкого набору різноманітних алергенів. Молекулярна алергодіагностика є доступною у всіх регіонах нашої держави.

Сучасні можливості комплексного лікування алергічних захворювань, зокрема АР, передбачають такі заходи:

✓ припинення контакту з причиново значущим алергеном (елімінація):

• зниження кількості кліщів домашнього пилу в помешканнях;

• реконструкція старих будівель, уражених грибком;

• усунення алергенного навантаження на робочих місцях;

✓ симптоматична терапія:

• антигістамінні препарати (АГП);

• кортикостероїди (топічні та, в окремих випадках, системні);

• антагоністи лейкотрієнових рецепторів;

✓ АСІТ;

✓ терапія препаратом на основі моноклональних анти-IgE-антитіл.

Усі міжнародні рекомендації, включно з Міжнародним консенсусним документом «Алергічний риніт та його вплив на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA, 2008-2016), чітко вказують, що основними групами лікарських засобів для лікування АР у переважної більшості пацієнтів є інтраназальні кортикостероїди (ІКС) та АГП II покоління, зокрема інтраназальні. Застосування препаратів цих двох класів наразі має найвищий рівень доказовості, ефективності та безпеки – А. При цьому в останніх клінічних настановах Американської академії оториноларингології, хірургії голови та шиї (2015) наголошено, що фіксована комбінація ІКС та інтраназального АГП є ефективнішою за монотерапію одним із цих препаратів у пацієнтів з АР, яким не вдалося досягти контролю симптомів на фоні застосування лише ІКС або лише інтраназального АГП (Seidman M. et al., 2015). Отже, у фармакотерапії середньотяжкої та тяжкої форм інтермітуючого АР комбінація ІКС та інтраназального АГП має переваги перед монотерапією одним із цих препаратів (Dykewicz M. et al., 2017).

В Україні зареєстрований препарат на основі фіксованої комбінації ІКС мометазону фуроату (50 мкг/доза) й інтраназального АГП азеластину гідрохлориду (140 мкг/доза) – назальний спрей Гленспрей Актив. Мометазону фуроат у його складі забезпечує потужний і тривалий місцевий протизапальний вплив у пацієнтів із середньотяжким і тяжким АР, а азеластину гідрохлорид – швидкий ефект (відчутна дія вже з 15-ї хвилини). Отже, нині ця сучасна фіксована комбінація мометазону фуроату й азеластину гідрохлориду (Гленспрей Актив) уже використовується українськими лікарями як стартовий препарат для лікування середньотяжкого та тяжкого АР. Варто зазначити високу якість препарату Гленспрей Актив, адже сировину для його виробництва компанія Glenmark Pharmaceuticals Ltd. закуповує на фармацевтичних підприємствах Італії (мометазону фуроат) та Іспанії (азеластину гідрохлорид).

Завідувач кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Пухлик запропонував аудиторії розглянути дискусійне питання про те, чим насправді є пробки в мигдаликах – нормою чи патологією.

– Згідно з літературними даними, пробки в мигдаликах – одна з головних ознак хронічного тонзиліту. В одних людей їх наявність не спричиняє жодних симптомів, натомість в інших зумовлює неприємний запах з рота та біль при прийомі їжі. Гнійні пробки спостерігаються при гострому тонзиліті, перебіг якого може відбуватися в лакунарній чи фолікулярній формі. Гнійні пробки утворюються внаслідок того, що в просвітах лакун накопичується злущений епітелій, лейкоцити, мікроби та продукти їх розпаду, білкові маси та слиз. Казеозні пробки мають місце при широких лакунах мигдаликів у здорових людей та при хронічному тонзиліті. Це окремі утворення жовтуватого кольору в лакунах, їхній склад ідентичний складу гною.

Причини утворення пробок у мигдаликах дотепер остаточно не встановлені. Ми розглядаємо утворення казеозних пробок як порушення самоочищення мигдалика (так званого помпового механізму). Найчастіше це зумовлено перенесеними в дитинстві лакунарними ангінами, що призводять до рубцювання саме поверхневого шару лакун.

Казеозні пробки в мигдаликах, що не викликають неприємних відчуттів, не потребують лікування, оскільки мигдалики здатні самоочищуватися. За наявності першіння, неприємних відчуттів при ковтанні та запаху з рота пробки на мигдаликах у дитини та в дорослого лікують консервативним методом.

Враховуючи роль патогенної мікрофлори в утворенні пробок у мигдаликах і їх клінічній маніфестації, а також високу ймовірність активізації грибкової флори, нами було проведено клінічне спостереження, в ході якого вивчалися її вплив на розвиток казеозних пробок у мигдаликах та ефективність орального розчину Кандід у комплексній терапії цього захворювання. В 1 мл цього препарату міститься 10 мг клотримазолу – фунгіциду широкого спектра дії, який має й протимікробний ефект. Клотримазол порушує синтез ергостерину, змінює структуру клітинних мембран, що має наслідком загибель клітини збудника.

У спостереженні брали участь 40 осіб із казеозними пробками у мигдаликах (20 – основна група, 20 – контрольна). Хворі основної групи отримували комплексну терапію тонзиліту (промивання лакун мигдаликів 1 р/день), додатково їм проводили обробку поверхні мигдаликів розчином Кандід 3 р/добу протягом 10 днів. Пацієнтам контрольної групи також промивали лакуни мигдаликів 1 р/день і додатково обробляли поверхню мигдаликів розчином антисептика; також вони застосовували таблетки для розсмоктування на основі 2,4-дихлорбензилового спирту й амілметакрезолу. Результати лікування оцінювали через 10 днів, 1 та 6 міс. Усім хворим робили бактеріальний посів флори з мигдаликів до та після лікування, при цьому в 59% пацієнтів обох груп були виявлені дріжджові гриби *Candida albicans* у високій концентрації. При визначенні їх чутливості до Кандіду було встановлено, що вона перевищує 80%.

У перші 10 днів після початку лікування в пацієнтів обох груп відзначено зменшення всіх симптомів тонзиліту, що швидше за все було пов'язано з механічним очищенням лакун піднебінних мигдаликів унаслідок промивань. Однак через 1 міс в осіб контрольної групи відзначено рецидиви скарг, а через півроку їхня кількість практично відповідала вихідній. Натомість в основній групі скарг було набагато менше. Бактеріологічне дослідження, проведене в основній групі через 1 міс, продемонструвало нормалізацію мікрофлори в ділянці лакун піднебінних мигдаликів і наближення її до сапрофітної. Зокрема, кількість *Candida albicans* знизилася втричі, в той час як у контрольній групі істотних змін не відбулося. Через 6 міс у групі застосування препарату Кандід спостерігалася стійка ремісія, що проявлялася зменшенням числа пробок у лакунах, усуненням симптомів запалення та нормалізацією розмірів регіонарних лімфовузлів. Отримані результати дозволяють рекомендувати 10-денний курс місцевого застосування препарату Кандід при відповідних клінічних проявах хронічного запалення піднебінних мигдаликів у дорослих.

Професор С.М. Пухлик представив ще одну доповідь, присвячену топічній терапії отитів.

– Запальні захворювання вуха посідають одне з провідних місць у структурі оториноларингологічної патології. Так, з-поміж усіх уражень органа слуху частка зовнішнього отиту (ЗО) дорівнює 17-23%, гострого середнього отиту (ГСО) – 25-30%. Хронічний середній отит зустрічається в 0,8-4% населення; його частка серед усіх діагнозів, з якими хворі госпіталізуються до ЛОР-відділень, сягає 7-30% (Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., 2013).

Цікавою особливістю лікування запальних захворювань вуха є широке застосування місцевої терапії. До числа безумовних переваг місцевої терапії отитів відносяться безпосередня дія на зону запалення, оптимальна висока концентрація препарату в патологічному вогнищі, практична відсутність системної дії за рахунок низької абсорбції лікарського засобу та менший ризик селекції штамів бактерій порівняно із системною антибіотикотерапією. Системна протимікробна терапія при ЗО та ГСО показана лише у випадку вираженої інтоксикації чи поширення патологічного процесу за межі анатомічної ділянки.

Для оптимізації лікувального процесу при ЗО та ГСО бажано проводити ретельну гігієнічну обробку зовнішнього слухового проходу за допомогою вакуумного відсмоктувача, використовувати оптику при проведенні процедур (мікроскопи, бінокулярні лупи, ендоскопи) та дотримуватися температурного режиму при введенні у вухо лікарських засобів.

Основні принципи підбору топічного засобу для емпіричного лікування ЗО та ГСО є такими:

• препарат має впливати на бактерії, гриби та запалення, тобто містити протимікробний, протигрибковий та протизапальний компоненти (в ролі останнього традиційно використовують місцеві кортикостероїди, які зменшують запалення та набряк слухового ходу і сприяють швидшому зникненню симптомів);

• антибактеріальний компонент препарату повинен перекривати весь можливий спектр патогенів (грампозитивні та грамнегативні бактерії, анаероби, різні види грибів);

• препарат має якомога швидше усувати основний симптом – біль, який значно впливає на якість життя пацієнтів, тобто має містити ефективний знеболювальний компонент;

• препарат має бути ефективним, безпечним і зручним у застосуванні для пацієнта.

Прикладом саме такого комбінованого топічного препарату, якому притаманні всі вищезазначені властивості, є добре відомі оториноларингологам вушні краплі Кандибіотик виробництва фармацевтичної компанії Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Кандибіотик – комбінований лікарський засіб, який містить одразу 4 компоненти: хлорамфенікол (50 мг), клотримазол (10 мг), беклометазону дипропіонат (0,25 мг) та лідокаїну гідрохлорид (20 мг), кожен з яких впливає на конкретну ланку патогенезу отиту.

Хлорамфенікол є бактеріостатичним антибіотиком широкого спектра дії, активний проти більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також проти низки анаеробів. Клотримазол – похідне імідазолу, протигрибковий засіб широкого спектра дії для місцевого застосування, який чинить також протимікробну дію на грампозитивні та грамнегативні бактерії. Кортикостероїд беклометазон забезпечує потужну протизапальну, протиалергійну й антиексудативну дію, а анестетик лідокаїн – виражений місцевоанестезуючий ефект. Завдяки допоміжній речовині – пропіленгліколю – забезпечується глибоке проникнення компонентів препарату в тканини зовнішнього та середнього вуха. Кандибіотик застосовують у вигляді інстиляцій у слуховий прохід ураженого вуха (по 3-4 краплі 3-4 р/день); тривалість курсу лікування становить у середньому 5-7 днів.

Кандибіотик добре зарекомендував себе у реальній клінічній практиці. Так, у проведеному нами великому спостереженні за участю 4763 пацієнтів з отитами (ЗО та ГСО) з усіх регіонів України було переконливо продемонстровано, що місцева терапія з використанням препарату Кандибіотик характеризувалася високою клінічною ефективністю в 57% випадків, хорошою ефективністю – в 38% випадків. На фоні застосування вушних крапель Кандибіотик зменшення болю у вусі та свербіння в слуховому проході відзначалося вже з 1-ї доби; на 5-ту добу лікування було досягнуто припинення виділень з вуха, на 7-му – істотне покращення слуху.

Своєчасне розпізнавання та раціональне лікування гострих запальних захворювань зовнішнього та середнього вуха дозволяють попередити не тільки формування стійкої туговухості, а й розвиток тяжких, небезпечних для життя ускладнень, як-от мастоїдит і внутрішньочерепні ускладнення. Це досягається шляхом раціонального застосування низки фармакологічних засобів, які забезпечують швидку елімінацію інфекційних агентів, зменшують запалення та підвищують якість життя хворого. Ефективним засобом вирішення зазначеного завдання є використання при ЗО та ГСО топічних препаратів, що містять комбінацію антибактеріального, протигрибкового, протизапального та знеболювального компонентів, таких як вушні краплі Кандибіотик.

Клінічним досвідом лікування гіпертрофії глоткового мигдалика в дітей з учасниками конференції поділився **лікар-оториноларинголог Петро Стефанович Павлюк (1-ша Міська клінічна лікарня ім. князя Лева, м. Львів)**.

– Основним симптомом аденоїдних вегетацій вважається порушення носового дихання. Крім того, в дітей з гіпертрофією глоткового мигдалика можуть спостерігатися слизисті або слизисто-гнійні виділення з носа, порушення функції слухових труб. Дитина стає млявою, апатичною. Згодом у неї порушуються фонація й артикуляція, а також розвиток лицевого скелета: нижня щелепа стає вузькою та видовженою, тверде піднебіння формується високим, змінюється прикус, тобто формується характерний аденоїдний тип обличчя.

До консервативних методів лікування аденоїдних вегетацій належать медикаментозна, місцева та загальна терапія, фізіотерапевтичне та санаторно-курортне лікування. Схему комплексного лікування обирає лікар на основі індивідуального підходу до кожної дитини. Нами було виконано клінічне дослідження, у ході якого було обстежено 30 дітей (18 хлопчиків і 12 дівчаток) із гіпертрофією глоткового мигдалика 2 ст. Усі пацієнти були обстежені за методикою класичного ЛОР-огляду, до якого входили риноскопія, отоскопія й орофарингоскопія. Усім дітям було проведено ендоскопічну риноскопію з фотофіксацією до і після лікування. Перелік лабораторних обстежень включав загальний аналіз крові, визначення IgE та антитіл до гельмінтів 6 видів, копрограму. Також усім дітям виконували тимпанометрію й імпедансометрію.

Усім дітям проводилося комплексне лікування, етапи якого включали послідовне призначення назального деконгестанту з метою усунення набряку слизової оболонки носа та розблокування середнього носового ходу, промивання носових ходів назальним спреєм з морською водою для виведення надлишку слизу. На фінальному етапі застосовувався топічний назальний спрей Гленспрей (мометазону фуроат).

На фоні реалізації викладеного покрокового алгоритму лікування у 20 з 30 дітей було відзначено істотне покращення загального самопочуття. Через 5 днів комплексного лікування було досягнуто покращення носового дихання, зменшення кількості слизових виділень з носа та покращення слуху. Батьки відзначали, що діти починали краще спати вночі, нічне хропіння повністю зникало або ставало періодичним. На наступному ендоскопічному обстеженні збільшений глотковий мигдалик з 2 ст. зменшився до 1 ст. (фізіологічного). Тим пацієнтам, у яких не спостерігалося істотного покращення стану на фоні лікування, була запропонована планова аденектомія.

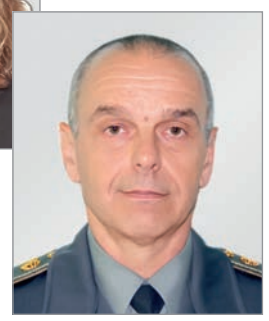
Отже, запропонована та досліджена нами покрокова схема лікування з використанням назального деконгестанту, спрея назального з морською водою та топічного кортикостероїду Гленспрей виявилося достатньо ефективною в терапії аденоїдних вегетацій 2 ст.

Підготувала ***Олена Зотова***

Л.В. Гречанская, к.м.н., кафедра военной общей практики – семейной медицины с курсом дерматологии и венерологии Украинской военно-медицинской академии, г. Киев; **С.П. Остапенко**, главный дерматовенеролог МО Украины, Военно-медицинский клинический центр профессиональной патологии Вооруженных сил Украины, г. Ирпень

Атопический дерматит: четыре составляющие эффективной топической терапии

Л.В. Гречанская



С.П. Остапенко

Атопический дерматит (АтД) – одно из самых распространенных дерматологических заболеваний, которому последние несколько десятилетий медики уделяют пристальное внимание, стремясь подобрать наиболее эффективное и безопасное лечение. Современные особенности диагностики и лечения АтД в странах Европейского региона регламентирует недавно опубликованный консенсус по лечению атопической экземы (атопического дерматита) у взрослых и детей (Wollenberg A. et al., 2018). В этом согласительном документе подчеркивается высокая распространенность АтД в мире: по данным экспертов, в глобальном масштабе этой патологией страдает 20% детского и 2-8% взрослого населения.

Первоначально АтД считался исключительно педиатрической проблемой, которая возникает почти у 50% детей первого года жизни и в 95% случаев манифестирует до достижения 5-летнего возраста. Следует отметить, что некоторые педиатры все еще используют в клинической практике такие устаревшие термины, как «аллергический диатез», «экссудативно-катаральный диатез», «детская экзема», «аллергический дерматит». Вместе с тем нынешняя действительность диктует необходимость отказа от подобного обилия синонимов АтД, большей частью имеющих историческую, а не диагностическую ценность, как не соответствующих ни современным знаниям об этиопатогенетической сущности заболевания, ни насущным потребностям практической педиатрии и официальной медицинской статистики. Для устранения терминологической путаницы в настоящее время в качестве основного нозологического диагноза рекомендован термин «атопический дерматит», поскольку именно этот термин используется в отечественных нормативных документах («Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної медичної допомоги. Атопічний дерматит», 2016).

В настоящее время терапию АтД условно подразделяют на базисную, направленную на очищение и увлажнение кожных покровов (проведение гигиенических процедур и применение эмолентов); топическую и системную противовоспалительную. Успешность каждого вида лечения определяет эффективность терапии АтД в целом, при этом результативность топического вмешательства, по мнению европейских экспертов, обусловлена соблюдением нескольких фундаментальных принципов. Рассмотрим их подробнее.

Диагностика АтД

В настоящее время не существует специфического теста для диагностики АтД, поэтому диагноз основывается на анализе имеющихся клинических проявлений и анамнестических данных. Согласно диагностическим критериям, сформулированным экспертами Американской академии дерматологии (AAD; Eichenfield L. et al., 2014), Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI; Schneider L. et al., 2013), основными признаками АтД являются зуд и хронические/рецидивирующие экзематозные поражения, которые имеют возрастные особенности морфологии и локализации кожных поражений (рис. 1).

Рис. 1. Типичные проявления АтД в различных возрастных группах: у детей первого года жизни (А); у детей старше 5 лет (Б); у подростков и взрослых (В)

У самых маленьких пациентов (в возрасте 3 мес – 2 года) высыпания на коже носят острый характер и локализуются преимущественно на лице, разгибательных поверхностях нижних конечностей, туловище. АтД у детей 2-12 лет характеризуется острыми и хроническими поражениями кожных покровов, которые, как правило, локализуются в сгибательных поверхностях и на коже периоральной и периорбикулярной областей. В старшей возрастной подгруппе – у подростков и взрослых (12-60 лет) – поражения кожи имеют выраженный и распространенный характер, сопровождаются лихенификацией (утолщением), экскориациями, имеют типичную локализацию (область лица, особенно периорбитальная зона, задняя поверхность шеи, сгибательные поверхности (складки), а также на кистях рук). Течение АтД у пожилых (>60 лет) сопряжено с выраженным кожным зудом, а обширные поражения кожных покровов чаще локализуются на сгибательных поверхностях.

Современная терапия АтД

Характерной особенностью двух недавно опубликованных руководств, представленных авторитетными международными обществами – AAD (2014) и Японским обществом аллергологии (2018), – а также вышеупомянутого Европейского консенсуса (2018) является полное согласие экспертов в отношении дефиниции заболевания: специалисты единодушно подчеркивают воспалительный характер повреждения кожных покровов, наличие интенсивного зуда и острых, подострых или хронических экзематозных поражений кожи. Это единодушие в определении АтД определяет сопоставимость рекомендаций относительно назначения базисной и местной противовоспалительной терапии в виде применения топических кортикостероидов (ТКС) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК).

Базисная терапия АтД предполагает активное использование гигиенических процедур и применение увлажняющих средств с целью улучшения защитной функции и восстановления целостности кожных покровов; при недостаточной эффективности базисных мероприятий необходимо назначение топических противовоспалительных средств – ТКС/ТИК. **ТКС, препятствующие представлению антигена и высвобождению провоспалительных цитокинов в иммунных клетках, являются первой линией противовоспалительной терапии**. Препаратами второй линии считаются ТИК, которые тормозят кальциневрин-зависимую активацию Т-клеток. При неэффективности топических средств, а также при резистентном или тяжелом течении заболевания предусматривается назначение системных препаратов (иммунодепрессантов, пероральных кортикостероидов).

Топическая терапия: три условия успеха

Согласно положениям Европейского консенсуса, залогом эффективности топической терапии является одновременное использование трех фундаментальных принципов: достаточная сила, достаточная доза и корректное нанесение медикаментов. Эксперты подчеркивают, что препаратами первой линии в лечении острого АтД являются ТКС.

Характеризуя спектр ТКС, применяемых при АтД в качестве терапии первой линии, специалисты рекомендуют отдавать предпочтение препаратам средней активности в лечении АтД легкой степени тяжести и кортикостероидам высокой активности для купирования проявлений заболевания средней степени тяжести (табл. 1).

Следующим важным условием успеха в ведении больных АтД является достаточная доза топического препарата, которая определяется согласно правилу фаланги пальца (finger tip unit (FTU) – единица, равная кончику пальца). Количество FTU зависит от возраста пациента, тяжести течения АтД. Одна доза FTU – это такое количество мази, которое выдавливается из тубы диаметром 5 мм на дистальную ладонную поверхность указательного пальца взрослого (приблизительно 0,5 г). Одна доза FTU может покрыть две ладони взрослого (2% площади поверхности тела). Чтобы покрыть мазью все тело, необходимо 50 FTU, или 25 г.

Положения относительно использования ТКС (Европейский консенсус по лечению АтД у взрослых и детей, 2018)

- ТКС являются важными противовоспалительными препаратами, которые используются в лечении АтД, особенно в острой фазе.
- В лечении АтД рекомендуется использовать ТКС с улучшенным профилем «польза/риск».
- Разбавленные ТКС могут использоваться для кратковременных влажных обертываний при остром АтД с целью повышения эффективности терапии.
- Проактивная терапия или двукратная аппликация противовоспалительных препаратов на протяжении 1 нед в условиях длительного динамического наблюдения может уменьшить вероятность рецидивов.
- Проактивная терапия ТКС может быть безопасной на протяжении как минимум 20 нед, что соответствует самому продолжительному периоду наблюдения в клинических исследованиях.
- Следует своевременно выявлять страх пациентов перед побочными действиями кортикостероидов (кортикофобия), адекватно корригировать его с целью повышения приверженности к лечению и предотвращения отказа от терапии.

Третьей составляющей успеха считается корректное нанесение препарата на пораженные участки кожи. Здесь подразумевается использование традиционной и проактивной терапии. Под традиционным (реактивным) способом применения топических противовоспалительных средств понимают нанесение препарата исключительно в острой фазе и только на поврежденные кожные покровы; терапию прекращают либо уменьшают частоту нанесения медикамента по мере исчезновения видимых элементов сыпи. Обновленные положения Европейского консенсуса рекомендуют отказаться от реактивного подхода, заменив его на альтернативную терапию, получившую известность под названием «проактивное лечение».

Европейские специалисты дают следующее определение проактивной терапии: «Это комбинация предварительно определенного длительного противовоспалительного лечения, при котором аппликация препаратов на ранее пораженные области кожи осуществляется, как правило, 2 раза в неделю, в сочетании с обильным использованием эмолентов на всю поверхность тела и обязательным посещением врача для клинического осмотра согласно четкому графику». Проактивный режим нанесения медикаментов стартует непосредственно после заживления всех повреждений кожи, достигнутого благодаря ежедневному применению ТКС или ТИК. Для проактивной терапии могут использоваться как ТКС, так и ТИК.

Для эффективной терапии АтД не менее важна приверженность пациентов к проводимому лечению. В ряде

Таблица 1. **Относительная активность топических кортикостероидов (American Academy of Dermatology, 2014)**

Класс	Препарат
I. Препараты очень сильного действия	• усиленный бетаметазона дипропионат (мазь, 0,05%) • клобетазола пропионат (крем, пена, мазь, 0,05%)
II. Высокоактивные препараты	• амцинонид (крем, лосьон, мазь, 0,1%) • усиленный бетаметазона дипропионат (крем, 0,05%) • бетаметазона дипропионат (крем, пена, мазь, раствор, 0,05%) • флуоцинонид (крем, гель, мазь, раствор, 0,05%) • мометазона фуроат (мазь, 0,1%)
III-IV. Препараты средней силы действия	• бетаметазона валерат (крем, пена, лосьон, мазь, 0,1%) • флуоцинолона ацетонид (крем, мазь, 0,025%) • флутиказона пропионат (крем, 0,05%) • флутиказона пропионат (мазь, 0,005%) • мометазона фуроат (крем, 0,1%)
V. Препараты пониженной средней силы действия	• гидрокортизона бутират (крем, мазь, раствор, 0,1%) • гидрокортизона пробутат (крем, 0,1%) • гидрокортизона валерат • предникарбат (крем, 0,1%)
VI. Препараты слабой силы действия	• алклометазона дипропионат (крем, мазь, 0,05%) • дезонид (крем, гель, пена, мазь, 0,05%) • флуоцинолона ацетонид (крем, раствор, 0,01%)
VII. Препараты самой низкой активности	• дексаметазон (крем, 0,1%) • гидрокортизон (крем, лосьон, мазь, раствор 0,25%, 0,5%, 1%) • гидрокортизона ацетат (крем, мазь, 0,5-1%)

Таблица 2. **Рекомендации по использованию ТКС в лечении АтД (Европейский консенсус по лечению АтД у взрослых и детей, 2018)**

Положение	ТКС средней активности	ТКС высокой активности
Возможность длительного использования	Иногда	Нет
Возможность применения для проведения проактивной терапии	Да	Да
Возможность назначения детям >2 лет	Да	Иногда
Возможность назначения детям <2 лет	Да	В растворенном виде (влажное обертывание)
Возможность использования во время беременности, лактации	Да	Да
Наиболее значимые нежелательные явления	Атрофия кожных покровов, телеангиэктазии, стрии	

случаев причиной неудовлетворительного комплайенса являются некорректное применение препаратов, ограниченный доступ к необходимым медикаментам (в силу разных обстоятельств, в том числе экономических), гиперчувствительность к топической терапии, появление местных побочных действий (жжение, покалывание, зуд, боль). Поэтому критической составляющей успеха, к сожалению, не нашедшей отражения в европейских рекомендациях, является переносимость топических препаратов (Zoe D. et al., 2019).

Однако европейские эксперты подчеркивают, что аппликации ТКС могут сопровождаться появлением как локальных, так и системных побочных действий. Наиболее распространенными местными побочными действиями ТКС, по данным A. Wollenberg и соавт. (2018), являются атрофия кожных покровов, телеангиэктазии, экхимозы, стрии, гипертрихоз. Использование ТКС у детей раннего возраста в области, закрываемой памперсом, может осложниться развитием гранулемы ягодичных мышц, а в ряде случаев – возникновением ятрогенного синдрома Кушинга; риск появления ТКС-индуцированных офтальмологических осложнений очень низок (табл. 2).

Ожидать возникновения системных побочных действий следует только при использовании сильных ТКС без учета возраста пациента, при превышении дозировки и частоты аппликации стероидных препаратов, длительном применении этих средств. Авторы Европейского консенсуса подчеркивают, что сильные и очень сильные кортикостероиды не рекомендуются для лечения АтД, особенно у детей. Корректное использование ТКС при условии назначения стероида адекватной силы и при четком соблюдении схемы, длительности его нанесения практически никогда не осложняется развитием системных побочных эффектов. Эксперты допускают возможность аппликации ТКС в зонах с очень тонкой, чувствительной кожей (лицо, периорбитальные участки), подчеркивая при этом, что с этой целью должны использоваться только ТКС низкой и средней активности (Wollenberg A. et al., 2018).

Ярким примером ТКС средней активности является гидрокортизона бутират, характеризующийся оптимальной переносимостью. В инструкциях к лекарственным средствам, содержащим гидрокортизона бутират, подчеркивается, что он разрешен для применения у детей старше 3 мес.

В обзоре D. Zoe и соавт. (2019) большое внимание уделяется сравнительной переносимости ТКС. Ученые приводят результаты двух исследований, выполненных под руководством Reitamo (2002, 2005). В первой работе оценивалась переносимость 3-недельной терапии 0,1% гидрокортизона бутиратом, 0,03% и 0,1% такролимусом; показан сопоставимый параметр таковой для 0,1% мази гидрокортизона бутирата и 0,1% такролимуса. Однако в более поздней работе, предполагавшей 6-месячное наблюдение за больными АтД, эти же авторы изменили свою точку зрения, сравнив частоту возникновения локальных побочных действий при использовании 0,1% гидрокортизона бутирата, 0,1% такролимуса и 1% гидрокортизона ацетата. Оказалось, что разнообразные нежелательные явления возникали чаще при аппликации ТИК, чем при нанесении ТКС, в том числе покалывание (ТКС – 0,6%; ТИК – 2,7%; p=0,02) и жжение (ТКС – 13,8%, ТИК – 52,4%; p<0,001).

В этом контексте весьма интересны результаты исследования J. Fowler и соавт. (2005), представивших мнение пациентов о переносимости различных ТКС. Особенностью этого многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования является нетривиальная аппликация лекарственных средств. Распределив пациентов на три группы, ученые рекомендовали участникам парную топическую терапию: на одну сторону тела наносить 0,1% мазь гидрокортизона бутирата, на другую – препарат сравнения, различный для каждой группы (0,05% крем флутиказона пропионата, 0,1% крем предникарбата, 0,1% крем мометазона фуроата). Больные получали два препарата, один из них имел маркировку «правая сторона», другой – «левая сторона»; для предотвращения перемешивания лекарственных средств во время аппликации второго препарата пациентов просили надевать новые виниловые перчатки. По истечении 2 нед терапии исследователи оценили клиническую эффективность и переносимость препаратов по мнению лечащих врачей и самих больных. Для этого на финальном визите пациентов просили заполнить опросник, в котором они сравнивали два использованных медикамента, отмечая, какой из применявшихся кремов оказывал более выраженное успокаивающее и увлажняющее действие, а также указывая лекарственное средство, оптимальное для клинического применения. По мнению врачей, все использованные ТКС имели примерно одинаковую эффективность в нивелировании кожных проявлений АтД (эритемы, трещин, чешуек, папул/везикул, зуда, жжения и уменьшения площади поражения рук), за исключением одного показателя: заживление трещин происходило значительно быстрее в группе гидрокортизона бутирата по сравнению с предникарбатом (p<0,05). Подобного мнения придерживались пациенты с АтД, считая все использованные препараты примерно одинаковыми по способности купировать симптомы заболевания (p>0,08). Однако, сравнив показатели косметической приемлемости, авторы исследования зафиксировали интересный факт: больные АтД предпочитали пользоваться кремом гидрокортизона бутирата, а не флутиказона пропионатом, предникарбатом, мометазона фуроатом. Свое мнение пациенты объясняли лучшей способностью гидрокортизона бутирата увлажнять и успокаивать кожу в месте аппликации по сравнению с другими препаратами (рис. 2). Нежелательные явления при использовании указанных ТКС развивались редко и, по мнению исследователей, не были связаны с указанной терапией.

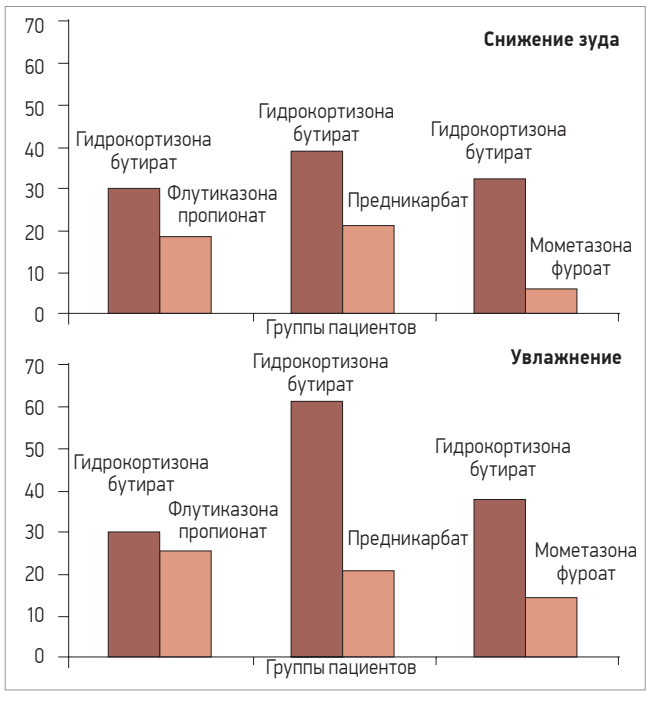


Рис. 2. Количество пациентов (%), оценивших гидрокортизона 17-бутират как максимально успокаивающее и оптимально увлажняющее средство

Гидрокортизона бутират, помимо сопоставимой эффективности с другими ТКС и превосходной переносимости, обладает еще несколькими важными дополнительными преимуществами. Нанесение этого ТКС не сопровождается подавлением функциональной активности надпочечников (Eichenfield L. et al., 2007), редко ассоциируется с развитием нежелательных явлений (Abramovits W. et al., 2010), имеет оптимальный профиль «польза/риск» по сравнению с другими препаратами (Fowler J. et al., 2005).

На фармацевтическом рынке Украины гидрокортизона бутират представлен препаратом Бутикорт (ПАО «Химфармзавод «Червона Зірка»). Препарат выпускается в форме мази в тубах по 30 г. Доза гидрокортизона бутирата составляет 1 мг/г.

Принимая во внимание то, что АтД – хроническое воспалительное заболевание кожи, манифестирующее в детском возрасте, необходима эффективная топическая терапия, которая определяется тремя фундаментальными принципами:

- **достаточной силой;**
- **достаточной дозой;**
- **корректным нанесением.**

Оптимальным по переносимости и эффективности ТКС является 0,1% мазь гидрокортизона 17-бутирата.

Гидрокортизона бутират – препарат, характеризующийся благоприятными косметическими свойствами, комфортный и приятный для нанесения, что обеспечивает высокую приверженность к лечению и позволяет добиться оптимальных результатов терапии.

Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань

31 травня – 1 червня в м. Львові відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, організована кафедрою ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (завідувач – професор Аліна Урбанович). Більшість доповідей була присвячена підходам до лікування цукрового діабету (ЦД), захворювань щитоподібної та надниркових залоз. Провідні ендокринологи з України та Європи представили цікаві випадки з власної практики, а спеціалісти суміжних дисциплін – свій погляд на ендокринологічні захворювання.

Про особливості ведення пацієнтів з акромегалією та вторинним ЦД розповіла **завідувач відділення ендокринології Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака, кандидат медичних наук Ольга Томівна Олексик**.

Акромегалія супроводжується патологічним диспропорційним ростом кісток скелета, м'яких тканин і внутрішніх органів, а також порушенням практично всіх видів обміну речовин. Соматичний ріст контролюється гормональною взаємодією між гіпоталамусом, гіпофізом і периферичними тканинами. Акромегалія є рідкісним захворюванням, спричиненим надмірною секрецією гормона росту – соматотропіну (СТГ) та/або його вторинного посередника – інсуліноподібного фактора росту-1.

Відомо, що порушення вуглеводного обміну часто ускладнюють перебіг акромегалії. Їх поширеність при активному скринінгу сягає 78,4% (серед них 25,8% – ЦД і 52,6% – ранні порушення вуглеводного обміну).

Початок розвитку захворювання в ранньому дитинстві й той факт, що пацієнти як із гігантизмом, так і з акромегалією часто мають схожі симптоми в сім'ях, дали підстави висунути гіпотезу, що гіпофізозалежний надлишок СТГ може бути генетичним захворюванням. Дійсно, протягом останніх трьох десятиліть було виявлено низку генетичних дефектів, які призводять до акромегалії чи гігантизму. Наразі відомо про соматичні мутації в генах-супресорах пухлин, які регулюють основні сигнальні шляхи в клітинах у СТГ-продукуючих аденом.

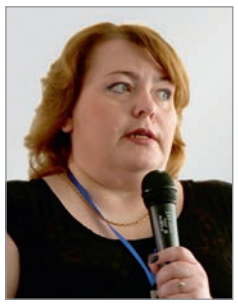
Завдяки генетичним дослідженням стає можливим індивідуальний підхід до діагностики та патогенетично обґрунтованого лікування з урахуванням наявних і прихованих генетичних порушень із використанням можливостей фармакогенетики. Виявлені мутації дають змогу здійснити цілеспрямований діагностичний пошук ознак інших ендокринних пухлин, імовірність яких є високою за наявності певних ідентифікованих мутацій. Якщо наявність пухлин підтверджується, стає можливим їх радикальне лікування. Терапія має бути спрямована на компенсацію одночасно двох тяжких захворювань – акромегалії та ЦД – і, відповідно, тих показників, які впливають на якість і тривалість життя.

Доцент кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Оксана Валентинівна Сафонова присвятила доповідь маніфестації феохромоцитоми на тлі гострого інфекційного захворювання.

Феохромоцитома – це хромофінна пухлина, що секретує й накопичує катехоламіни та найчастіше виникає в мозковому шарі надниркових залоз. Іноді трапляється позанадниркове розташування феохромоцитоми, а саме в симпатичних гангліях або біля них, тоді вона має назву позанадниркової феохромоцитоми, або парагангліоми.

Клінічні прояви та патологічне значення цієї пухлини пов'язані переважно із секрецією катехоламінів. Найчастішою ознакою захворювання є гіпертензія, й більш ніж у половині випадків виникають пароксизми гіпертонії чи кризи, котрі мають яскраву симптоматику й тяжкий перебіг і погано піддаються стандартній терапії. Ускладнення феохромоцитоми різноманітні, насамперед серцево-судинні: інфаркт міокарда, транзиторні ішемічні атаки, ішемічний і геморагічний інсульти, набряк легень, кардіогенний шок, раптова серцева смерть. Несвоєчасна діагностика феохромоцитоми може призвести до невідповідного лікування, що зумовлює високу інвалідизацію та смертність пацієнтів.

О.В. Сафонова навела клінічний приклад діагностики феохромоцитоми в пацієнтки, що лікувалася з приводу кору. На 4-й день висипу з'явилися гіпертонічні кризи, котрі мали досить нетиповий перебіг: у положенні лежачи починалися виражена тахікардія, сильний головний біль пульсуючого характеру, тремор кінцівок і всього тіла, артеріальний тиск підвищувався до 180/100 мм рт. ст.; у положенні сидячи клінічні симптоми поступово зменшувалися. З огляду на скарги було рекомендовано проведення УЗД щитоподібної залози (ЩЗ), органів черевної порожнини, в тому числі надниркових залоз. Висновок УЗД: у лівій надниркові залозі виявлено солідно-кістозне утворення розміром 61×47 мм, округлої форми з чітким контуром. У добовій сечі загальні метанефрини – 2714 мкг / 24 год. Для підтвердження та диференціації об'ємного утворення надниркової залози проведена КТ із контрастним підсиленням, у результаті котрої виявлено ознаки феохромоцитоми тіла лівої надниркової залози. У період підготовки до хірургічного лікування з метою профілактики гіпертонічних кризів упродовж 10-14 днів було призначено α-адреноблокатори (празозин). Після підготовки пацієнтці була проведена лапароскопічна лівобічна адреналектомія.



Доцент кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Марта Євстахівна Гоцко запропонувала до обговорення клінічний випадок інциденталоми надниркової залози в пацієнта з гострою надниркової недостатністю в анамнезі.

Хворий 1965 р. н. звернувся по допомогу після двох перенесених гострих надниркових недостатностей (2016, 2017 рр.). Захворювання починалося з інфекції ЛОР-органів, на 5-7-й день раптово наступали загальна слабкість, астенія, апатія, нудота, блювання, явища гіпоглікемії, зниження температури тіла, падіння артеріального тиску до 60/30 мм рт. ст.

Результати лабораторних досліджень (із витягу історії хвороби за 2017 р.): натрій – 121,1 ммоль/л, калій – 5,9 ммоль/л, глюкоза – 3,9 ммоль/л, креатинін – 136 мкмоль/л. Результати гормонального дослідження крові: адренокортикотропний гормон (АКТГ) – 77,6 пг/дл, кортизол – 4558,0 нмоль/л, альдостерон – 460 нг/л, норметанефрин – 147 нг/мл, метанефрин – у нормі. УЗД виявило анехогенні ділянки в обох нирках, неоднорідну ехоструктуру 9 мм у лівій надниркові залозі. На МРТ було виявлено, що кіста лівої нирки відтискає латеральну ніжку лівої надниркової залози. Обстеження через 1 міс показало нормалізацію всіх лабораторних показників. У зв'язку з цим виникли запитання: з чим пов'язаний розвиток гострої надниркової недостатності двічі та чому на тлі клінічних ознак гострої надниркової недостатності відбувається парадоксальне підвищення практично всіх гормонів надниркових залоз? Було встановлено діагноз: інциденталома лівої надниркової залози, кісти обох нирок (Босняк I). Лікування включало санацію мигдаликів, видалення кісти лівої нирки лапароскопічним шляхом і спостереження в динаміці з визначенням гормонів АКТГ, кортизолу, альдостерону, адреналіну, проведенням МРТ нирок і надниркових залоз.

Із доповіддю про проблеми діагностики та лікування підгострого тиреоїдиту виступив **доцент кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Роман Дмитрович Макар**.

Підгострий тиреоїдит – це запальне захворювання ЩЗ, імовірно вірусної природи, що супроводжується деструкцією тироцитів і транзиторними порушеннями функціонального стану. У структурі захворювань ЩЗ частка підгострого тиреоїдиту становить 4-6%. Основними патофізіологічними механізмами є руйнування фолікулярного епітелію та втрата цілісності тиреоїдної тканини.

Саме підгострий тиреоїдит є найчастішою причиною болючості ЩЗ. Іноді під маскою підгострого тиреоїдиту перебігають інші тиреоїдні або екстратиреоїдні захворювання. Прогноз загалом сприятливий (індивідуальні прогностичні критерії відсутні), в 95% пацієнтів функція ЩЗ нормалізується.

Виділяють чотири стадії перебігу підгострого тиреоїдиту:

1. Продромальний період (2-8 тиж) – характерні загальне нездужання, міалгії, фарингіт, субфебрильна температура, артралгії.

2. Гостра, або тиреотоксична, стадія (1-2 міс) – швидко з'являються болі в ділянці шиї з характерною іррадіацією, гіпертермія, сильна слабкість, втрата апетиту. Одна з часток ЩЗ збільшена, виразно ущільнена та болюча. У 50% хворих виявляють ознаки тиреотоксикозу.

3. Підгостра стадія (3-6 міс) – поступово зменшуються локальні та загальні прояви, включаючи синдром тиреотоксикозу. Наприкінці цієї стадії можливий розвиток гіпотиреозу, здебільшого транзиторного.

4. Одужання – відновлення морфологічної структури та функціональної активності ЩЗ.

У разі підозри на підгострий тиреоїдит необхідно визначити концентрацію тиреотропного гормона (ТТГ), вільних T_4 та T_3, тиреоглобуліну (ТГ), С-реактивного білка та/або фібриногену, провести УЗД ЩЗ із доплерографією в динаміці.

Каузальна терапія підгострого тиреоїдиту не розроблена. Для лікування використовують глюкокортикоїди – преднізолон у стартовій дозі від 20 до 60 мг/добу, дозу зменшують щотижня на 5 мг (за умови позитивної динаміки) тривалістю від 6 тиж до 3 міс. У разі нетяжкого перебігу призначають нестероїдні протизапальні засоби в достатніх терапевтичних дозах (диклофенак, лорноксикам, селективні інгібітори циклооксигенази 2 типу). На тиреотоксичній стадії показані β-блокатори, седативні лікарські засоби, на гіпотиреоїдній – левотироксин. Можливе застосування локальної терапії (нестероїдні протизапальні засоби, глюкокортикоїди).

При веденні пацієнтів із підгострим тиреоїдитом лікарі стикаються з певними труднощами. Зокрема, в реальній практиці деякі пацієнти зі стертою симптоматикою залишаються без діагнозу та будь-якого лікування. Спостерігається висока схильність до рецидивів, навіть у процесі лікування, окремі пацієнти схильні до затяжного перебігу з больовим синдромом. Можливі труднощі диференційної діагностики (дифузний токсичний зоб, гіпертиреоїдна фаза аутоімунного тиреоїдиту, рак ЩЗ).

Зацікавлення аудиторії викликала доповідь **президента Асоціації ендокринологів Польщі, керівника кафедри й клініки ендокринології та внутрішніх хвороб Медичного університету ім. Кароля Марцинковського (м. Познань), професора Марека Рухали** на тему «Чи низький рівень ТТГ у крові завжди свідчить про підвищену функцію ЩЗ?».

Професор почав із тези про те, що рівень ТТГ у крові являє собою важливий скринінговий показник, який є інформативним у разі відповідності лабораторних результатів і клінічного стану хворого. Проте не слід брати цей показник до уваги при оцінюванні тиреометаболічного стану організму пацієнта. У разі відхилення від нормальних рівнів ТТГ для підтвердження чи заперечення діагнозу необхідно насамперед визначити рівні вільних гормонів ЩЗ – T_3 та T_4.

Яку ж роль виконує ТТГ? Цей гормон стимулює проліферацію тиреоцитів, забезпечує надходження йоду з плазми крові до клітин ЩЗ, продукує ТГ, високі рівні котрого можуть бути ознакою раку ЩЗ, бере участь в імуногенезі.

Крім того, ТТГ, можливо, є одним із мутагенних факторів. Так, у дослідженні K. Boelaert і співавт. (2006) показано чітку залежність від підвищення рівнів ТТГ і збільшення ризику розвитку раку ЩЗ. Надалі було доведено не лише кількісні, а і якісні кореляції між ступенем зміни ЩЗ, а отже, й тяжкістю раку та зростанням рівня ТТГ (Hayward N.J. et al.).

Далі М. Рухала зупинився на нормах ТТГ і їх порушеннях. Чи є норми цього гормона сталими в усі періоди життя? Нормальним рівнем ТТГ вважається діапазон 0,27-4,20 мкОд/мл (Watofsky I. et al., 2005). Показники <0,2 мкОд/мл можуть свідчити про гіпертиреоз, тоді як >4,2 – про гіпотиреоз. Однак не можна бути одностайним у твердженнях, адже існують стани, при яких нормою є показники ТТГ, що виходять за межі референтних значень. Норма ТТГ коливається в молодих людей, дітей, жінок, які планують вагітність, вагітних і, нарешті, в літніх осіб.

Причини відхилення від норми теж можуть бути різноманітні й пов'язані не тільки з патологією ЩЗ. Якщо відсутні клінічні симптоми, характерні для захворювань ЩЗ, а ТТГ не відповідає цьому, слід замислитися про інші варіанти, а саме: лікування чи неостаточне відновлення організму після прийому тиреостатиків, ранні терміни вагітності, прийом препаратів для схуднення, гострі психози, колагенози, травми, новоутворення, цироз печінки тощо. Варто зважати й на можливість лабораторної похибки.

Що ж допоможе лікарю в диференційній діагностиці? Як уже зазначалося вище, визначення рівнів вільних гормонів T_3 та T_4, а також дослідження рівнів антитіл до тиреопероксидази, антитіл до ТГ. Показник ТГ є корисним у разі гіпертиреозу. При аутоімунних процесах показовим є аналіз на антитіла до рецепторів ТТГ. Зрештою, УЗД ЩЗ.

Наприкінці доповіді професор навів кілька непересічних клінічних випадків із власної практики, що виявилися дуже корисними для слухачів.

Погляд кардіолога на проблеми діагностики та лікування пацієнтів із ЦД представив **доцент кафедри терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Михайло Васильович Перепелиця**.

Як відомо, ЦД негативно впливає на стан різних органів, у тому числі серця й судин. Основною причиною ускладнень і смертності серед хворих на ЦД є атеросклеротична кардіоваскулярна хвороба. Гіперглікемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія при ЦД призводять до дисфункції ендотелію. Своєю чергою, ендотеліальна дисфункція стимулює прогресування атеросклерозу. У хворих на ЦД атеросклероз розвивається на 20 років раніше та прогресує значно швидше, ніж у людей без діабету.

Фактори ризику можуть з'являтися за декілька років до першої серцево-судинної події, а також до встановленого діагнозу ЦД 2 типу. Серцево-судинна подія може бути проявом атеросклеротичної кардіоваскулярної хвороби, особливо на тлі ЦД 2 типу. Саме тому необхідно проводити обстеження всіх пацієнтів із діабетом на предмет факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Труднощі ранньої діагностики ішемічної хвороби серця (ІХС) полягають у тому, що крім стереотипних нападів стабільної стенокардії при ЦД широко розповсюджені некласичні варіанти перебігу коронарного атеросклерозу – безбольові й атипові форми ІХС. Для атипового перебігу ІХС характерна наявність скарг, пов'язаних із фізичним навантаженням, таких як задишка, кашель, гастроінтестинальні явища (печія, нудота), виражена втомлюваність. Більшість досліджень свідчать, що поширеність німої ішемії в пацієнтів із ЦД 2 типу коливається в межах 12-34% залежно від різних факторів ризику.

Згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA), за наявності атеросклеротичних серцево-судинних захворювань до метформіну необхідно додати препарат, який доведено знижує ризик серцево-судинної смерті в пацієнтів із ЦД. Такими препаратами є інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2) й агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). При цьому серед SGLT2 перевагу варто віддавати емпагліфлозину порівняно з канагліфлозином, а серед агоністів ГПП-1 – ліраглутиду порівняно з семаглутидом, ексенатидом.

Про особливості ведення жінок із ЦД та онкологічними захворюваннями репродуктивної системи розповіла **доцент кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, кандидат медичних наук Тамара Сергіївна Вацеба**.

Пацієнти з ЦД мають підвищений ризик раку певних локалізацій: підшлункової залози, печінки, кишечнику, молочної залози й ендометрію. Патогенетичними механізмами асоціації ЦД 2 типу й онкологічних захворювань визнані: ожиріння, хронічний запальний стан, цитокіновий дисбаланс, гіперінсулінемія, гіперглікемія й оксидативний стрес. Вказані фактори зумовлюють зміни на внутрішньоклітинному рівні, активуючи сигнальні шляхи патологічної проліферації та пригнічення апоптозу, основним з яких є шлях PI3K/Akt/mTOR. Ключовими ферментами цього сигнального шляху є PRAS40 і p70S6K – регулятори клітинного циклу, апоптозу та чутливості до інсуліну.

Визначення активності ферментних систем шляху PI3K/Akt/mTOR може мати діагностичне та прогностичне значення для оцінки онкологічного ризику в пацієнтів із ЦД 2 типу. Метою дослідження, проведеного на базі відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було вивчення активації mTORC1 при ЦД 2 типу й онкологічних захворюваннях жіночої репродуктивної системи шляхом дослідження фосфорилювання PRAS40 і p70S6K.

Усього обстежено 65 жінок, які були рандомізовані в чотири групи: I група – практично здорові особи (n=10), II група – хворі на ЦД 2 типу (n=15), III група – пацієнти з онкологічними захворюваннями без ЦД 2 типу (n=20), IV група – особи з ЦД 2 типу й онкологічними захворюваннями (n=20). Рак молочної залози й ендометрію найчастіше діагностується в жінок зі стажем діабету близько 10 років, а прямий вплив на розвиток раку молочної залози й ендометрію мають ожиріння та вік. У пацієнтів II групи компенсований ЦД був виявлений у 33,3% випадків, IV групи – лише в 5%. Отже, поєднання захворювань сприяє декомпенсації діабету. Гіперінсулінемія та підвищення рівня інсуліноподібного фактора росту-1 є факторами активації шляху PI3K/Akt/mTOR при обох захворюваннях. Доведено, що фосфорилювання PRAS40 і p70S6K відображає активацію сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR не лише в жінок із раком молочної залози й ендометрію, а також із ЦД 2 типу. Так, 83,3% пацієнтів із ЦД 2 типу мають фосфорильовану PRAS40 і p70S6K.

На завершення Т.С. Вацеба зазначила, що жінкам із ЦД 2 типу постклімактеричного віку з ожирінням рекомендовано скринінг на рак ендометрію та молочної залози. Зниження інсулінорезистентності в жінок із ЦД 2 типу є засобом профілактики раку вказаних локалізацій.

На жаль, одна публікація не може вмістити всіх доповідей, які прозвучали в рамках наукового заходу. Питань, пов'язаних із діагностикою, лікуванням і профілактикою ендокринних захворювань, залишається багато. Саме науково-практичні конференції з міжнародною участю, дискусії, круглі столи за участю ендокринологів і спеціалістів суміжних спеціальностей сприяють їх вирішенню.

Підготувала ***Ксенія Брящей***
Фото: ***Зиновій Няй***

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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

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

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

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

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

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

MERCK acino

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

Ожирение и сахарный диабет: от скрининга к эффективному лечению и безопасной профилактике

Л.К. Соколова

Неуклонный рост распространенности разнообразной эндокринологической патологии, в том числе ожирения, сахарного диабета (СД) и предиабета, определяет значимость действий семейного врача, делая его одной из главных фигур при оказании первичной эндокринологической помощи. Обследование населения с целью выявления разнообразной эндокринной патологии, проведение профилактической работы, осуществление диагностических и начальных терапевтических мероприятий при СД 2 типа и некоторых заболеваний щитовидной железы, мониторинг состояния пациентов с нарушенным углеводным и липидным обменом, своевременное направление выявленных больных к соответствующим специалистам – вся эта непростая работа ложится на плечи специалистов первичного звена.

Подобная разносторонность профессиональной деятельности семейного врача аккумулирует в себе самые разнообразные виды медицинской помощи (диагностическую, лечебную, реабилитационную, профилактическую, санитарно-просветительскую, консультативную, организационную), что предопределяет необходимость четкого знания положений современных руководств / алгоритмов по диагностике и лечению эндокринологической патологии. Ожирение и СД 2 типа – самые известные эндокринологические заболевания, неумолимо захватывающие мир и распространяющиеся практически во всех странах со скоростью эпидемии.

Скрининг и диагностика

Ожирение

Диагностика ожирения относительно проста; для того чтобы подтвердить наличие избыточной массы тела / ожирения, равно как и нарушенной толерантности к глюкозе / СД, нет необходимости в проведении таких сложных инструментальных исследований, как компьютерная или магнитно-резонансная томография, – достаточно воспользоваться весами, ростомером, сантиметровой лентой, калькулятором или обратиться в лабораторию.

Абдоминальный (верхний) тип ожирения, при котором жировая ткань распределяется преимущественно в области живота и верхней части туловища, делает фигуру пациентов (как правило, мужчин) похожей на яблоко. Женщинам свойствен иной тип ожирения – бедренно-ягодичный (нижний), позволяющий сравнить телосложение таких пациенток с грушей. Отличить избыточную массу тела от истинного ожирения можно посредством расчета индекса массы тела (ИМТ), используя довольно известную формулу (ИМТ = масса тела [кг] / рост [м]^2). При этом следует помнить, что в ряде случаев ИМТ не отражает истинную степень ожирения (у детей с незавершенным периодом роста, лиц старше 65 лет, спортсменов с очень развитой мускулатурой, беременных). Согласно действующим постулатам, считается, что оптимальное значение ИМТ в общей популяции должно составлять приблизительно 21 кг/м^2. Такая неточность определения данного показателя обусловлена различными подходами к оценке ожирения, господствующими в странах Европы и Азии (табл. 1).

СД 2 типа

Распространенность другой эндокринологической патологии – СД 2 типа – продолжает неуклонно возрастать: в 2017 г. 58 млн жителей Европы страдали СД, количество больных этой патологией во всем мире составляло 425 млн. По прогнозам экспертов, к 2045 г. в Европейском регионе и в мире уже будет насчитываться 67 и 629 млн больных соответственно, т. е. распространенность данной нозологии возрастет на 16 и 48% соответственно. Согласно данным отечественной статистики, в 2015 г. СД в нашей стране страдал 1 308 751 человек, при этом у 7 из 10 пациентов на момент диагностики заболевания уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) превышал 9%. Кроме того, при подтверждении диагноза СД многие больные имели самые разнообразные осложнения: 26% – периферическую нейропатию, 17% – прогрессирующую ретинопатию, 6,5% – нефропатию, 4,3% находились на диализе, а 12% пациентов предпринимали безуспешные попытки справиться с язвой нижних конечностей.

В соответствии со Стандартами медицинской помощи при СД (2019), утвержденными Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association, ADA), диабет классифицируют на следующие основные категории: СД 1 типа (обусловленный аутоиммунной деструкцией β-клеток, как правило, приводящей к абсолютному дефициту инсулина), СД 2 типа (ассоциированный с прогрессирующим снижением секреции β-клетками инсулина, зачастую развивающийся на фоне инсулинорезистентности), гестационный СД и специфические типы диабета (MODY-диабет молодых, диабет, обусловленный заболеванием экзокринной части поджелудочной железы, лекарственно или химически индуцированный диабет).

Скрининг и диагностика СД, в отличие от таковых при ожирении, предполагают проведение лабораторного исследования для определения уровня глюкозы крови натощак, HbA_{1c}; выполнение теста на толерантность к углеводам; установление концентрации С-пептида, иммунореактивного инсулина, фруктозамина, глюкозурии; расчет индекса HOMA и выявление антител к клеткам поджелудочной железы (GADA, IAA). В норме основные показатели неизменного углеводного обмена имеют следующие значения: гликемия натощак – <5,6 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – <7,8 ммоль/л, HbA_{1c} – <5,6%. Заподозрить наличие СД следует у лиц старше 45 лет, а также у пациентов моложе 45 лет, имеющих хотя бы один фактор риска возникновения диабета. Общепризнанными факторами риска СД 2 типа являются уровень гликемии натощак 5,6-6,9 ммоль и/или постпрандиальной гликемии 7,8-11,0 ммоль/л, HbA_{1c} >5,7%. Риск возникновения этого метаболического заболевания значительно возрастает при наличии наследственной предрасположенности и сопутствующей патологии: артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, нарушении липидного обмена (дислипидемии) и высоком ИМТ (>25 кг/м^2). Крайне высок риск развития СД 2 типа у женщин, имеющих детей, масса тела которых при рождении превышала 4 кг, а также у пациенток, страдавших гестационным СД, поликистозом яичников.

Критерии диагностики СД достаточно просты: констатировать наличие этой патологии можно при уровне гликемии натощак в плазме венозной крови >7,0 ммоль/л, либо при определении содержания глюкозы в крови >11,1 ммоль/л, либо при концентрации HbA_{1c} >6,5%. Примечательно, что наличие разнообразных классических симптомов не обязательно для подтверждения диагноза СД: типичные признаки нарушенного углеводного обмена (сухость во рту, жажда, полифагия, полиурия, головная боль, трудность концентрации внимания, неясность зрения, апатия, зуд кожи, слабость) могут практически отсутствовать или беспрерывно беспокоить пациентов. В ряде случаев расставить все точки над «i» помогает пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), перед проведением которого не следует менять привычный пищевой рацион или увеличивать физическую активность. Согласно хорошо известной методике проведения ПГТТ, уровень гликемии определяют двукратно – натощак и спустя 2 ч после приема 75 г глюкозы. Залогом получения достоверных результатов ПГТТ является соблюдение пациентом одного значимого условия: во время проведения исследования необходимо избегать физической активности.

В связи с высоким ростом распространенности СД в настоящее время большое внимание уделяют диагностике предиабета – нарушения углеводного обмена, ассоциированного с высоким риском развития СД при значениях гликемии, недостаточных для установления диагноза СД. Предиабет характеризуется нарушением гликемии натощак и/или нарушением толерантности к глюкозе (табл. 2).

Несмотря на кажущуюся безобидность, предиабет предрасполагает к возникновению СД: спустя 10 лет после выявления нарушения толерантности к глюкозе у 50% пациентов диагностируют СД, у 25% больных сохраняется нарушенная переносимость глюкозы, в остальных 25% случаев значения этого теста соответствуют нормативным показателям. При ведении больных СД следует тщательно контролировать уровень HbA_{1c}, оптимальные значения которого должны быть <7%; также необходимо учитывать концентрацию гликемии натощак (4,4-7,2 ммоль/л) и после приема пищи (<10,0 ммоль/л). Выполнение ПГТТ и определение глюкозурии у лиц, страдающих СД, не являются значимыми и целесообразными.

Проведение скрининга предиабета показано и в педиатрической популяции,

Продолжение на стр. 38.

Таблица 1. **Классификация ожирения**

	ИМТ, кг/м^2		
		Европа	Азия
Норма		18,5-24,9	18,5-22,9
Избыточная масса тела (предожирение)		25-29,9	23-24,9
Ожирение		≥30	≥25
Степени ожирения	I	25-29,9	
	II	30-40	
	III	≥40	

Таблица 2. **Показатели крови при СД и предибете**

	HbA_{1c}, %	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	ПГТТ, ммоль/л
СД 2 типа	≥6,5	≥7,0	≥11,1
Предиабет	5,7-6,4	5,6-6,9	7,8-11,0
Норма	<5,7	<5,6	<7,8

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

Ожирение и сахарный диабет: от скрининга к эффективному лечению и безопасной профилактике

Продолжение. Начало на стр. 37.

особенно у детей с избыточным весом, имеющих ≥2 следующих факторов риска: отягощенная наследственность по СД у родственников первой/второй линии родства, принадлежность к расе / этнической группе высокого риска, наличие признаков инсулинорезистентности или состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью, гестационный СД у матери. При выявлении вышеперечисленных факторов следует контролировать вышеуказанные гликемические показатели начиная с 10-летнего возраста либо после наступления половой зрелости; проводить такой скрининг необходимо каждые 3 года.

Лечение и профилактика

Терапия ожирения основывается на нескольких фундаментальных положениях: рационализации питания с уменьшением его калорийности, увеличении двигательной активности, дополнительной фармакологической терапии, проведении бариатрических вмешательств с обязательной психологической поддержкой.

Современные подходы к терапии СД 2 типа разработаны с учетом разнообразных патогенетических механизмов возникновения этого заболевания: нарушения секреции инсулина, снижения инкретинового эффекта, увеличения липолиза и реабсорбции глюкозы, уменьшения поглощения глюкозы, дисфункции нейротрансмиттеров, роста продукции глюкозы печенью и возрастания секреции глюкагона. Основополагающими вехами в развитии СД являются нарушение секреции инсулина вследствие уменьшения количества и/или нарушения функции β-клеток, возникновение инсулинорезистентности с последующим снижением поглощения глюкозы тканями под влиянием инсулина.

В настоящее время во всем мире больным СД назначают несколько групп гипогликемических препаратов, за исключением инсулина: бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины (гликлазид MR, глибенкламид, глимепирид), глиниды – препараты, воздействующие на постпрандиальную гликемию (репаглинид), ингибиторы α-глюкозидазы (воглебоза), тиазолидиндионы (пиоглитазон), агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутид), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин). Несмотря на такое разнообразие имеющихся сахароснижающих средств, в 2018 г. эксперты ADA и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) представили новое руководство по лечению гипергликемии у больных СД, в котором четко определили оптимальный препарат для проведения гипогликемической терапии первой линии – метформин.

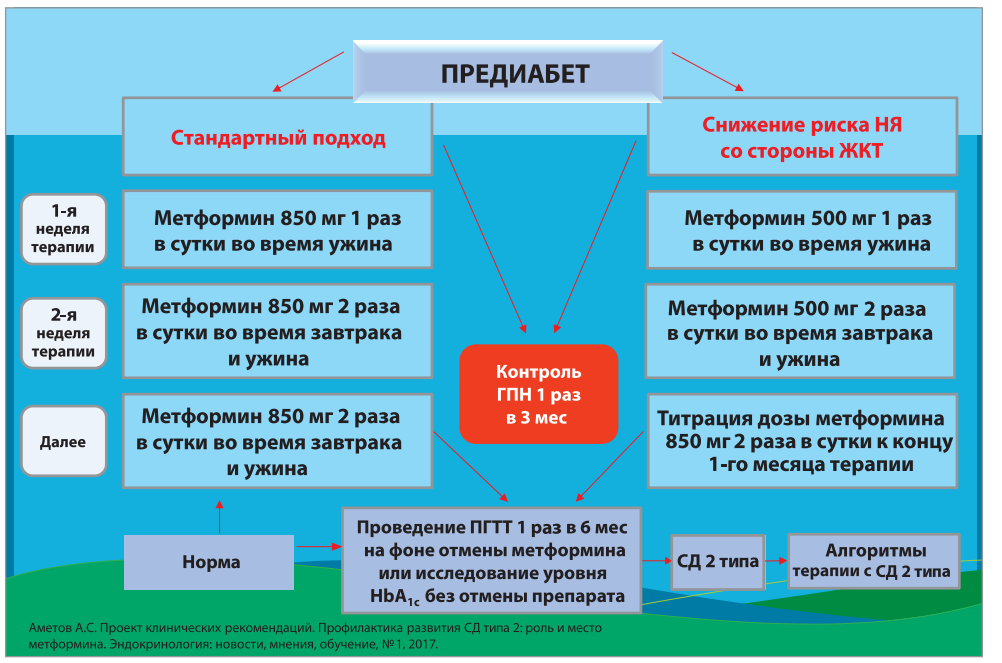


Рис. Алгоритм терапии метформином у пациентов с предиабетом

Примечания: НЯ – нежелательные явления; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГПН – глюкоза плазмы крови натощак.

Метформин

Назначение этого медикамента максимально соответствует провозглашенным целям терапии СД, позволяя предотвратить возникновение осложнений, оптимизировать качество жизни, а также выбрать терапию с учетом наличия сопутствующей патологии (ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек). Эксперты ADA и EASD сделали выбор в пользу метформина, учитывая эффективность фармакотерапии в отношении снижения уровня гликемии, а также уделяя большое внимание безопасности лечения и принимая во внимание риск возникновения гипогликемии, влияние препарата на массу тела, возможность его применения при наличии сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний, нарушенной функции почек и печени. Доказано, что назначение метформина позволяет не только уменьшить инсулинорезистентность, уровень гликемии, но и снизить интенсивность перекисного окисления липидов, воспалительного процесса, конечных продуктов избыточного гликозилирования, улучшить состояние и функционирование эндотелия, повысить фибринолиз, достичь улучшения микроциркуляции и липидного профиля.

Метформин является препаратом выбора для коррекции гликемии у лиц с сопутствующим ожирением. Предпочтительность назначения метформина, подчеркиваемая в руководствах ADA (2019) и ADA/EASD (2018), основывается на результатах многочисленных рандомизированных контролированных исследований, а также на данных систематических обзоров и метаанализов. Доказано, что 16-недельная терапия метформином ассоциируется с плавным постепенным снижением массы тела начиная с 4-й недели терапии. При этом максимальный эффект в отношении коррекции массы тела развивается у больных СД с сопутствующим ожирением, тогда как у пациентов с нормальным/низким ИМТ влияние метформина на данный показатель признано недостоверным.

В обновленном практическом руководстве AACE/ACE «Всеобъемлющий алгоритм лечения СД 2 типа» (2016) значится: «Метформин имеет низкий риск гипогликемии, способствует незначительному снижению массы тела, имеет хорошую антигипергликемическую эффективность в дозе 2000-2500 мг/сут. Метформин характеризуется лучшим профилем кардиоваскулярной безопасности». Поэтому данный гипогликемический препарат следует в первую очередь назначать пациентам с сопутствующей кардиоваскулярной патологией.

Наличие хронической болезни почек не является противопоказанием к назначению метформина, за исключением прогрессирующего течения заболевания: эксперты AACE рекомендуют воздержаться от его применения при 3B, 4 или 5 стадии. В таких случаях необходимо руководствоваться значениями расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 3).

Согласно положениям документа ADA/EASD (2018), специалистам следует избегать клинической инерции, а при недостижении целевого уровня HbA_{1c} спустя 3-6 мес лечения метформином необходимо назначить еще одно гипогликемическое средство. В случае если концентрация HbA_{1c} превышает целевые значения на 1,5%, эксперты рекомендуют перейти к ранней комбинированной терапии.

Особое внимание следует уделить профилактическим свойствам метформина. В исследовании DPP зафиксированы впечатляющие факты: заболеваемость СД в группе лиц, принимавших метформин, была на 31% ниже по сравнению с таковой на фоне плацебо ($p < 0,001$). Помимо этого факта, результаты двух исследований DPP и DPPOS убедительно продемонстрировали статистически значимое замедление развития СД у пациентов из группы высокого риска возникновения данной патологии. Максимального эффекта можно добиться при комбинированном вмешательстве: сочетанная модификация образа жизни и назначение метформина позволяют отсрочить возникновение СД как минимум на 10 лет. Авторы исследования DPPOS подчеркнули сопоставимую эффективность метформина и модификации образа жизни в предотвращении повышения глюкозы плазмы натощак и HbA_{1c}. Именно метформин используется для фармакологической терапии предожирения (табл. 4).

Существует несколько способов назначения метформина (препарата Глюкофаж) при предиабете: хорошо известный стандартный поход и относительно новый метод, направленный на предотвращение возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (рис.).

Пациентам с предиабетом, как правило, рекомендуют монотерапию метформином (препаратом Глюкофаж): обычная доза составляет 1000-1700 мг/сут, разделенная на два приема. В данном случае прием метформина следует сочетать с регулярным гликемическим контролем для оценки необходимости дальнейшего применения препарата.

Таким образом, в борьбе с эпидемией ожирения и СД большая роль отводится определению ИМТ и скринингу предиабета – мероприятиям, которые осуществляют семейные врачи. Эффективная терапия СД 2 типа и его безопасная профилактика ассоциируются с применением хорошо изученного лекарственного средства – метформина (препарата Глюкофаж), занимающего в настоящее время лидирующие позиции в введении как СД 2 типа, так и предиабета.

UA-GLUC-PUB-062019-020

Таблица 3. **Рекомендации по использованию метформина на основе расчета СКФ**

Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Действия
≥60	Нет почечных противопоказаний к применению метформина • Ежегодно контролировать функцию почек
<60 и ≥45	Продолжить применение метформина • Увеличить частоту контроля почечной функции (каждые 3-6 мес)
<45 и ≥30	Назначать метформин с осторожностью • Использовать более низкие дозы (например, снизив дозу на 50% или назначив полумаксимальную дозировку) • Внимательно следить за функцией почек (каждые 3 мес) • Не назначать метформин новым пациентам
<30	Отменить метформин

Таблица 4. **Стратегия стратификации риска и управления предиабетом (Tuso P., 2014)**

Методы лечения	Риск развития СД		
	Низкий (HbA_{1c} 5,7-5,8%)	Средний (HbA_{1c} 5,9-6,1%)	Высокий (HbA_{1c} 6,2-6,49%)
Модификация образа жизни, 16-недельный курс	+	+	+
Снижение массы тела на 7% при ИМТ ≥25 кг/м²	+	+	+
Физическая активность ≥150 мин/нед	+	+	+
Фармакологическая терапия (метформин)			+
Метаболическая терапия			+

M.J. Davies, D.A. D'Alessio, J. Fradkin і співавт.

Лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу

Консенсус Американської асоціації діабету (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) 2018

Цей консенсус є оновленням попередніх рекомендацій щодо ведення пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, виданих у 2012 та 2015 рр. Систематичний огляд літературних джерел останніх років (починаючи з 2014 р.) показав, що слід акцентувати увагу на модифікації способу життя (МСЖ) та навчанні пацієнтів самоконтролю діабету. Для осіб з ожирінням необхідно знижувати масу тіла за допомогою МСЖ, медикаментозних і хірургічних втручань. Що стосується медикаментозного лікування, то в пацієнтів із діагностованими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) доведені переваги мають інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (ІНГКТ-2) та агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (АРГПП-1). У пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), серцевою недостатністю (СН) та атеросклеротичними ССЗ (АССС3) слід віддавати перевагу ІНГКТ-2.

Цілями лікування ЦД 2 типу є запобігання або відтермінування появи ускладнень та підтримання належної якості життя. Досягнення зазначених цілей передбачає контроль глікемії та факторів кардіоваскулярного ризику, регулярне спостереження та пацієнт-центрований підхід із навчанням хворого самоконтролю діабету [2, 3].

З метою створення цього консенсусу робоча група проаналізувала попередні видання рекомендацій, а також джерела бази даних PubMed за період з 01.01.2014 до 28.02.2018. Ці рекомендації не стосуються пацієнтів із моногенним діабетом, вторинним діабетом, діабетом 1 типу, а також дітей.

Доцільність, важливість та контекст глюкозознижувального лікування

МСЖ, фізична активність, зменшення маси тіла, припинення куріння тощо є фундаментальними складовими системи навчання та підтримки пацієнтів у самоконтролі діабету (НППСД). Наявність значної кількості видів лікування ЦД ускладнює вибір оптимальної терапії, тому метою цього консенсусу було створити чіткі алгоритми, що узагальнюють нещодавню доказову базу.

Виражена гіперглікемія асоціюється з такими симптомами, як часте сечовипускання, спрага, нечіткий зір, втома, рецидивуючі інфекції. Окрім мінімізації цих симптомів, ціллю зниження рівня глюкози крові (глікемічного контролю) є зменшення ризику довгострокових ускладнень ЦД. Хороший глікемічний контроль забезпечує істотне зниження ймовірності розвитку та прогресування мікроваскулярних ускладнень. Оскільки переваги інтенсивного контролю рівня глюкози проявляються через досить тривалий час, а шкода від лікування може бути негайною, люди з довшою очікуваною тривалістю життя отримують більше переваг від інтенсивного контролю рівня глюкози.

Для досягнення мікроваскулярних переваг доцільним цільовим показником глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) для більшості дорослих чоловіків і невагітних жінок з достатньою очікуваною тривалістю життя (близько 10 років) є ≤53 ммоль/моль (7%) [6]. Цілі контролю глікемії мають залежати від індивідуальних побажань і цілей пацієнта, ризику побічних ефектів, наявності коморбідних станів тощо [2].

Провідною причиною смерті пацієнтів із ЦД 2 типу є АССС3 [7]. Крім того, що діабет супроводжується значним незалежним ризиком розвитку АССС3, у більшості пацієнтів із ЦД 2 типу наявні додаткові фактори ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, недостатня фізична активність, ХХН, куріння). Контроль модифікованих факторів ризику АССС3 супроводжується значними довготривалими перевагами для здоров'я [8, 9].

Моніторинг глікемічного контролю

Основою оцінки глікемічного контролю є визначення HbA_{1c} [2], однак цей показник, як і будь-який лабораторний аналіз, має свої недоліки [2]. Оскільки результати визначення HbA_{1c} можуть бути варіабельними, клініцисти повинні бути дуже уважними, особливо у випадках, коли результат близький до граничного, що впливає на зміни лікування. Показники HbA_{1c} можуть відрізнятися від реального рівня середньої глікемії пацієнта в певних расових та етнічних групах, а також у випадку наявності станів, що впливають на цикл життя еритроцитів, зокрема анемії та термінальних стадій ХХН (ТСХХН) (особливо в разі лікування еритропоетином), вагітності, серпоподібноклітинної анемії, інших гемоглобінопатій. Розбіжності між показниками HbA_{1c} та глюкози мають привернути увагу лікаря до того, що один із них може бути хибним [12].

Регулярний самостійний моніторинг рівня глюкози здатний допомогти пацієнтам власноруч контролювати й адаптувати лікування, особливо у випадку інсулінотерапії. У пацієнтів із ЦД 2 типу, які не приймають інсулін, рутинний моніторинг рівня глюкози має обмежене клінічне значення на фоні збільшення фінансових витрат і навантаження на пацієнта [13, 14]. Утім, у деяких осіб моніторинг рівня глюкози здатен продемонструвати вплив МСЖ та медикаментозного лікування на рівень глюкози.

Принципи ведення пацієнтів

Рекомендація. Пріоритетом системи та закладів охорони здоров'я повинна бути пацієнт-центрована медична допомога.

Для ефективного лікування ЦД необхідна пацієнт-центрована медична допомога, що враховує поліморбідність пацієнта, його індивідуальні вподобання та перешкоди в досягненні цілей [16]. Медичні працівники повинні оцінювати потенційний вплив будь-якого із запропонованих втручань у контексті когнітивних порушень, обмеженої грамотності, культурних переконань, індивідуальних страхів чи застережень із боку здоров'я.

НППСД

Рекомендація. Усім пацієнтам із ЦД 2 типу має бути запропоновано доступ до наявних програм НППСД.

Програми НППСД зазвичай включають групові або індивідуальні заняття зі спеціально підготованими керівниками. Бажаною є безперервна участь у таких програмах; критичними моментами, коли участь украй необхідна, є встановлення діагнозу ЦД, поява ускладнень, зміни в житті та лікуванні [22]. Участь у програмах НППСД здатна покращити прихильність до медикаментозного лікування, здорового харчування, більшої фізичної активності.

Відповідно до наявних доказів високої якості, НППСД є доцільним та ефективним втручанням при ЦД 2 типу, оскільки значимо покращує клінічні та психологічні наслідки, а також глікемічний контроль, зменшує потребу в госпіталізації та ризик смерті від усіх причин [22, 26-31]. Найкращих результатів дозволяє досягти участь у структурованих програмах із планом занять тривалістю не менш ніж 10 год [27].

Рекомендація. При виборі глюкозознижувальних препаратів (ГЗП) слід особливо звертати увагу на прихильність до фармакотерапії.

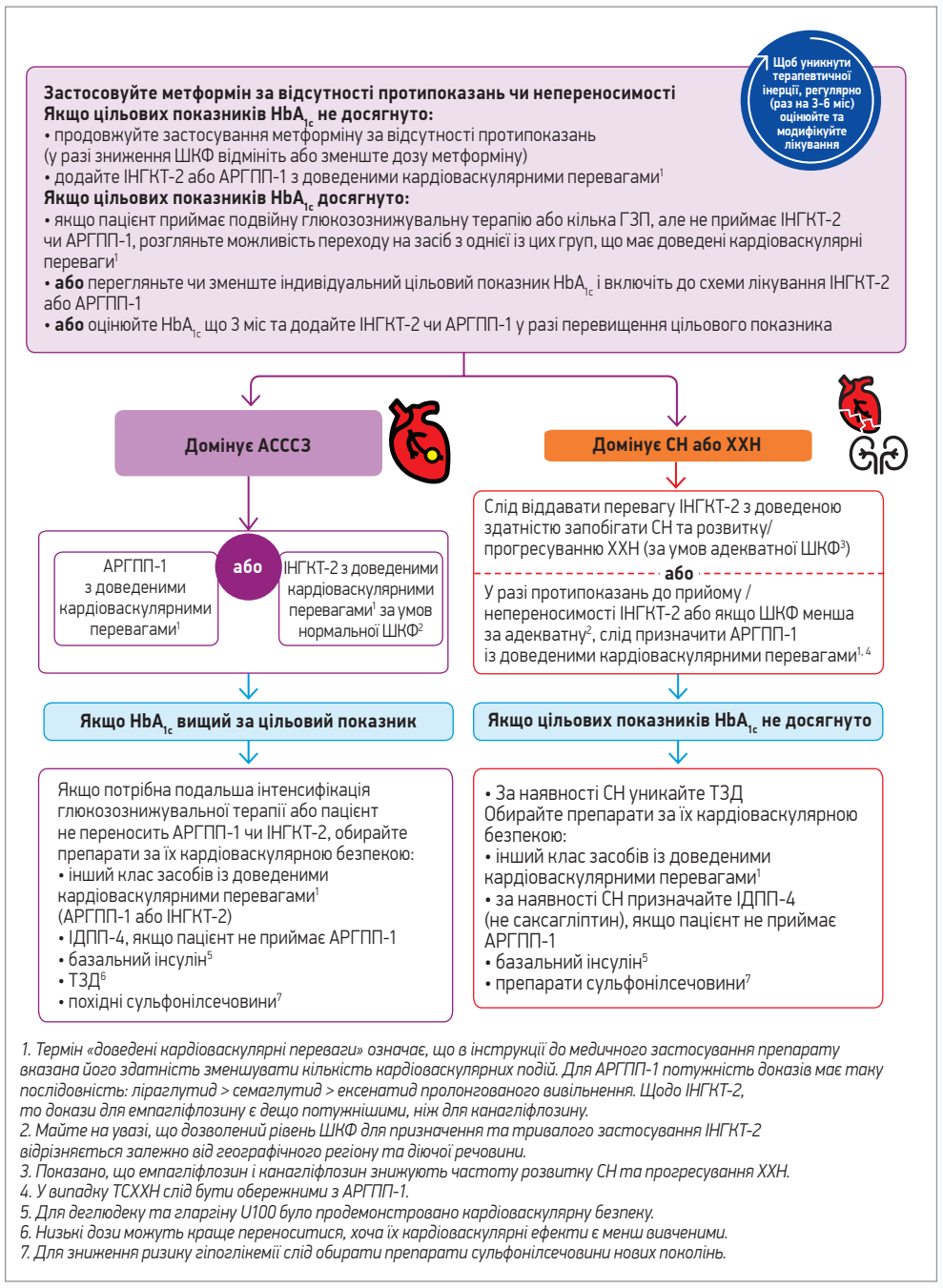
Субоптимальна прихильність до лікування, що веде до недостатнього контролю глікемії та факторів серцево-судинного ризику, має місце приблизно в половини осіб із ЦД [32-36]. Причинами порушень режиму та припинення лікування є переконання пацієнта у неефективності терапії, страх гіпоглікемії, відсутність доступу до ліків, побічні ефекти лікування тощо [37].

Рекомендований процес вибору ГЗП із включенням нових доказів щодо ССЗ, отриманих у дослідженнях

Новий підхід до фармакотерапії гіперглікемії при ЦД 2 типу представлений на рисунках 1-4. При виборі лікування слід звернути увагу на наявність ССЗ, потребу в зменшенні маси тіла, ризик гіпоглікемії, вартість лікування та інші фактори з боку пацієнта.

Одна з головних відмінностей цього консенсусу від попереднього ґрунтується на тому, що специфічні ІНГКТ-2 та АРГПП-1 покращують прогноз ССЗ, а також зменшують ризик розвитку СН і прогресування патології нирок у пацієнтів зі встановленим діагнозом ССЗ або ХХН. Отже, важливим кроком у новому підході до вибору лікування є врахування наявності АССС3, СН і ХХН – станів, що сумарно уражають 15-25% осіб із ЦД 2 типу.

Продовження на стор. 41.



1. Термін «доведені кардіоваскулярні переваги» означає, що в інструкції до медичного застосування препарату вказана його здатність зменшувати кількість кардіоваскулярних подій. Для АРГПП-1 потужність доказів має таку послідовність: ліраглутид > семаглутид > ексенатид пролонгованого вивільнення. Щодо ІНГКТ-2, то докази для емпагліфлозину є дещо потужнішими, ніж для канагліфлозину.
2. Майте на увазі, що дозволений рівень ШКФ для призначення та тривалого застосування ІНГКТ-2 відрізняється залежно від географічного регіону та діючої речовини.
3. Показано, що емпагліфлозин і канагліфлозин знижують частоту розвитку СН та прогресування ХХН.
4. У випадку ТСХХН слід бути обережними з АРГПП-1.
5. Для деглюдеку та гларгіну U100 було продемонстровано кардіоваскулярну безпеку.
6. Низькі дози можуть краще переноситися, хоча їх кардіоваскулярні ефекти є менш вивченими.
7. Для зниження ризику гіпоглікемії слід обирати препарати сульфонілсечовини нових поколінь.

Рис. 1. Вибір глюкозознижувальної фармакотерапії в пацієнтів зі встановленим діагнозом АССС3 або ХХН

Віктоза® – єдиний* арГПП-1, який запобігає розвитку серцево-судинних катастроф§ 1, 2

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, грунтуючись 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 (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 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, гастроезофагеальна 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°С – 8°С) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°С або в холодильнику (2°С – 8°С). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** A/T Ново Нордіск, 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.

UKR.VIC.01.07.2019

Література:
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®) 2. 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.

§ У хворих на цукровий діабет 2 типу з високим серцево-судинним ризиком — вік ≥50 років з одним чи більше серцево-судинним захворюванням або вік ≥60 років і фактори ризику серцево-судинних захворювань
* Комерційно доступний в Україні
** Ново Нордіск®
*** Віктоза® — ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

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

novo nordisk®**

VICTOZA®***
liraglutide injection

Продовження. Початок на стор. 39.

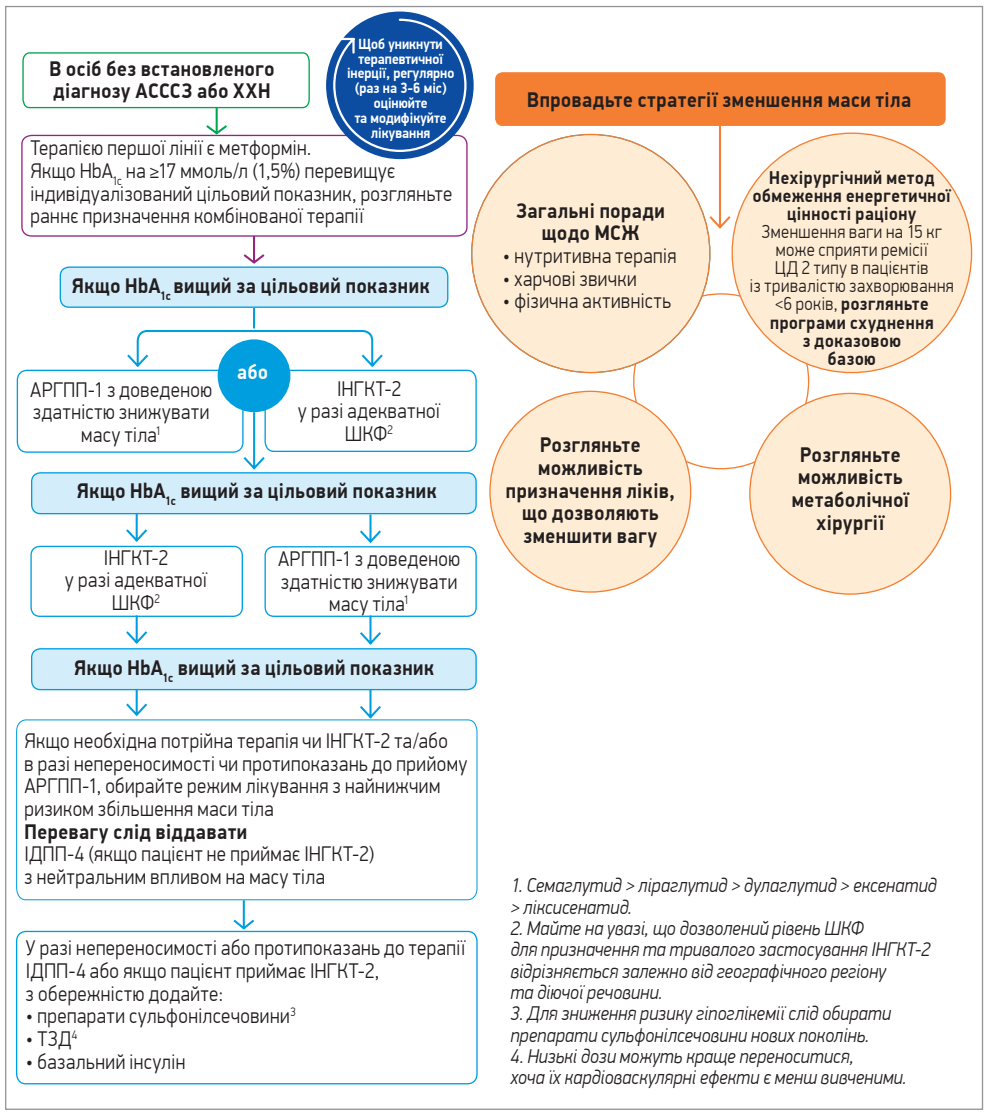


Рис. 2. Вибір глюкозознижувальної фармакотерапії за необхідності мінімізувати набір маси тіла або сприяти його зменшенню

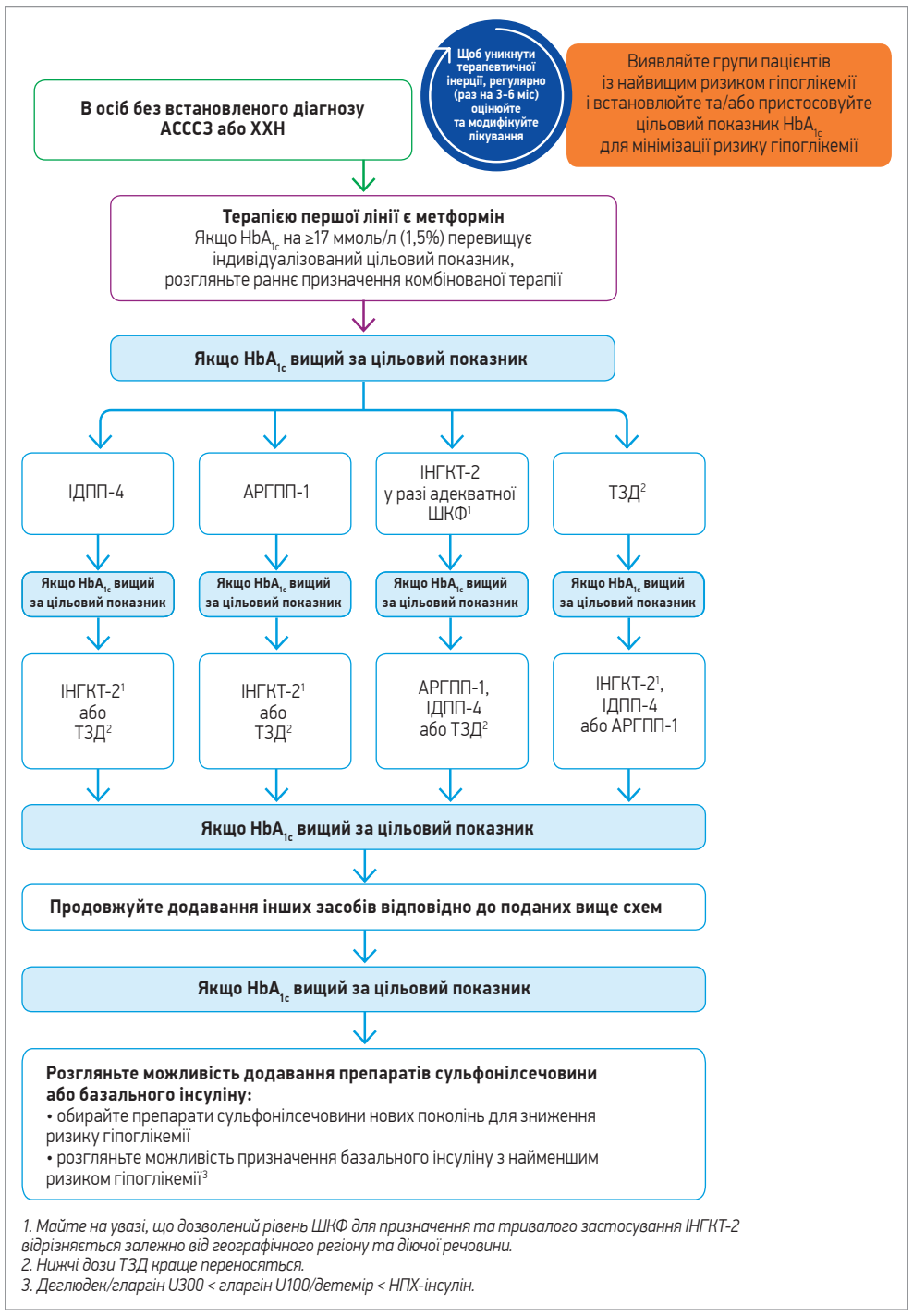


Рис. 3. Вибір глюкозознижувальної фармакотерапії в пацієнтів, які потребують мінімізації ймовірності гіпоглікемії

Рекомендація. Для глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленим діагнозом АССС3 рекомендуються ІНГКТ-2 або АРГПП-1.

Описані нижче дослідження мали на меті оцінити кардіоваскулярну безпеку ГЗП, однак деякі із цих препаратів продемонстрували переваги стосовно прогнозу АССС3 і, в деяких випадках, навіть зменшення смертності.

Так, у дослідженні LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, n=59 340) АРГПП-1 ліраглутид продемонстрував зниження частоти досягнення первинної кінцевої точки (кардіоваскулярна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт) у порівнянні з плацебо (відношення ризиків (ВР) 0,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,78-0,97). Також на фоні дії ліраглутиду було зафіксовано зниження смертності від усіх причин [47]. У дослідженні SUSTAIN 6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, n=53 297) отримано аналогічні результати для семаглутиду (ВР=0,74; 95% ДІ 0,58-0,95), однак зазначені переваги здебільшого пояснювалися зменшенням кількості інсультів, а не смертей від ССЗ [48]. Дослідження EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering, n=14 752) виявило подібну тенденцію для ексенатиду, хоча різниця не досягла рівня достовірності [49]. Таким чином, у пацієнтів із ССЗ деякі АРГПП-1 мають додаткові переваги. Докази є найпотужнішими для ліраглутиду, дещо менш сильними – для семаглутиду.

Що стосується ІНГКТ-2, то порівняння емпагліфлозину з плацебо в дослідженні EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients, n=7020) показало, що цей препарат знижує частоту разом узятих нефатальних інфарктів міокарда, нефатальних інсультів та кардіоваскулярних летальних наслідків (ВР=0,86; 95% ДІ 0,74-0,99), а також смерті від усіх причин [51]. Канагліфлозин, за результатами програми досліджень CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), також зменшував частоту досягнення комбінованої кінцевої точки (інфаркт міокарда, інсульт, кардіоваскулярна смерть) (ВР=0,86; 95% ДІ 0,75-0,97) [52]. Отже, вивчені на сьогодні ІНГКТ-2 також мають переваги для пацієнтів із ССЗ, причому для емпагліфлозину докази є дещо потужнішими, ніж для канагліфлозину.

Автори консенсусу стверджують, що пацієнтам із клінічно явними ССЗ, які не досягли індивідуалізованих цільових показників глікемії при лікуванні метформіном, особам, які не переносять метформін, і пацієнтам, яким метформін протипоказаний, слід додатково призначати ІНГКТ-2 або АРГПП-1. При додаванні нового препарату слід переглянути дозування раніше призначених ліків або відмінити їх.

Рекомендація. Пацієнтам з АССС3 і СН або високим ризиком її розвитку рекомендуються ІНГКТ-2.

У пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігається підвищений ризик розвитку СН [53]. У дослідженнях EMPA-REG OUTCOME та CANVAS було зафіксоване статистично достовірне зменшення кількості госпіталізацій з приводу СН на тлі прийому ІНГКТ-2 у порівнянні з плацебо. У дослідженнях LEADER, SUSTAIN 6, EXSCEL, де вивчалися ефекти АРГПП-1, істотного впливу лікування на частоту госпіталізацій виявлено не було.

У дослідженні SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) застосування саксагліптину супроводжувалося достовірним збільшенням ризику СН (3,5 проти 2,8% у групі плацебо; p=0,007) [58]. Дослідження EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) не виявило жодного впливу алогліптину на частоту госпіталізацій з приводу СН [59], у дослідженні TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) такий же результат був зафіксований для ситагліптину [60].

Рекомендація. У пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН із ССЗ / без ССЗ слід розглянути призначення ІНГКТ-2, здатних сповільнювати прогресування ХХН, або, за наявності протипоказань чи за бажанням пацієнта, АРГПП-1, для яких також був продемонстрований подібний вплив.

Пацієнти із ЦД 2 типу та патологією нирок мають вищий ризик кардіоваскулярних подій. У дослідженнях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, LEADER та SUSTAIN 6, що включали значну кількість пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), встановлено, що сучасні ГЗП знижують частоту досягнення кардіоваскулярних кінцевих точок навіть у пацієнтів із ХХН III стадії (ШКФ – 30-60 мл/хв/1,73 м^2).

Окрім сприятливого впливу на кардіоваскулярну систему, більшість ІНГКТ-2 та АРГПП-1 зменшують частоту досягнення кінцевих точок з боку нирки. Найбільш виражені переваги з боку нирок мають ІНГКТ-2. Так, у дослідженні EMPA-REG OUTCOME прийом емпагліфлозину знижував частоту появи або погіршення нефропатії, зростання удвічі креатиніну сироватки, розвитку ТСХХН і смерті із цієї причини (ВР=0,61; 95% ДІ 0,53-0,70) [61]. У дослідженні CANVAS канагліфлозин сприяв регресії альбумінурії та на 40% знижував ризик комбінованої кінцевої точки, яка складалася зі зниження ШКФ, розвитку ТСХХН і смерті від ниркових причин (5,5 проти 9,0 випадків на 1000 пацієнто-років; ВР=0,60; 95% ДІ 0,47-0,77) [52].

Відповідно до результатів досліджень LEADER та SUSTAIN 6, АРГПП-1 ліраглутид і семаглутид асоціювалися зі зниженням ризику появи або погіршення нефропатії (ВР=0,78; 95% ДІ 0,67-0,92 та ВР=0,64; 95% ДІ 0,46-0,88 відповідно) [48].

Що стосується інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4), то ці препарати є безпечними для нирок і помірно знижують альбумінурію [64].

Усі терапевтичні можливості: МСЖ, медикаменти, лікування ожиріння

МСЖ, у тому числі нутритивна терапія та фізична активність, є ефективними та безпечними засобами, що покращують контроль глюкози при ЦД 2 типу. З цих причин зазначені заходи рекомендуються як терапія першої лінії з моменту встановлення діагнозу ЦД і як доповнення до лікування ГЗП чи метаболічної хірургії.

Нутритивна терапія

МСЖ передбачає формування здорових харчових звичок, яких можливо дотримуватися протягом тривалого часу. Так, було показано, що середземноморська дієта сприяє помірному зменшенню маси тіла та покращенню глікемічного контролю [66-68]. Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень за участю пацієнтів із ЦД 2 типу продемонстрував, що

Продовження на стор. 42.

M.J. Davies, D.A. D'Alessio, J. Fradkin і співавт.

Лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу

Консенсус Американської асоціації діабету (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) 2018

Продовження. Початок на стор. 39.

середземноморська дієта знижує HbA_{1c} більш виражено, ніж контрольні дієти [69]. Глікемічний контроль покращують також низьковуглеводна, високобілкова дієти, вживання продуктів із низьким глікемічним індексом, DASH-дієта (Dietary Approaches to Stop Hypertension), утім, ефект харчування за середземноморським типом є найбільшим [70-72]. Слід зазначити, що не існує єдиного співвідношення вуглеводів, білків і жирів, оптимального для всіх осіб із ЦД 2 типу.

Рекомендація. Усім пацієнтам слід запропонувати індивідуальну програму нутритивної терапії.

Рекомендація. Усіх пацієнтів із ЦД, надмірною вагою або ожирінням слід повідомити про переваги зниження маси тіла та заохотити до участі у програмі інтенсивної МСЖ.

Найдієвішими нехірургічними стратегіями зниження маси тіла є обмеження калорійності раціону й інтенсивне психологічне консультування (12-26 індивідуальних сесій протягом 6-12 міс).

Фізична активність

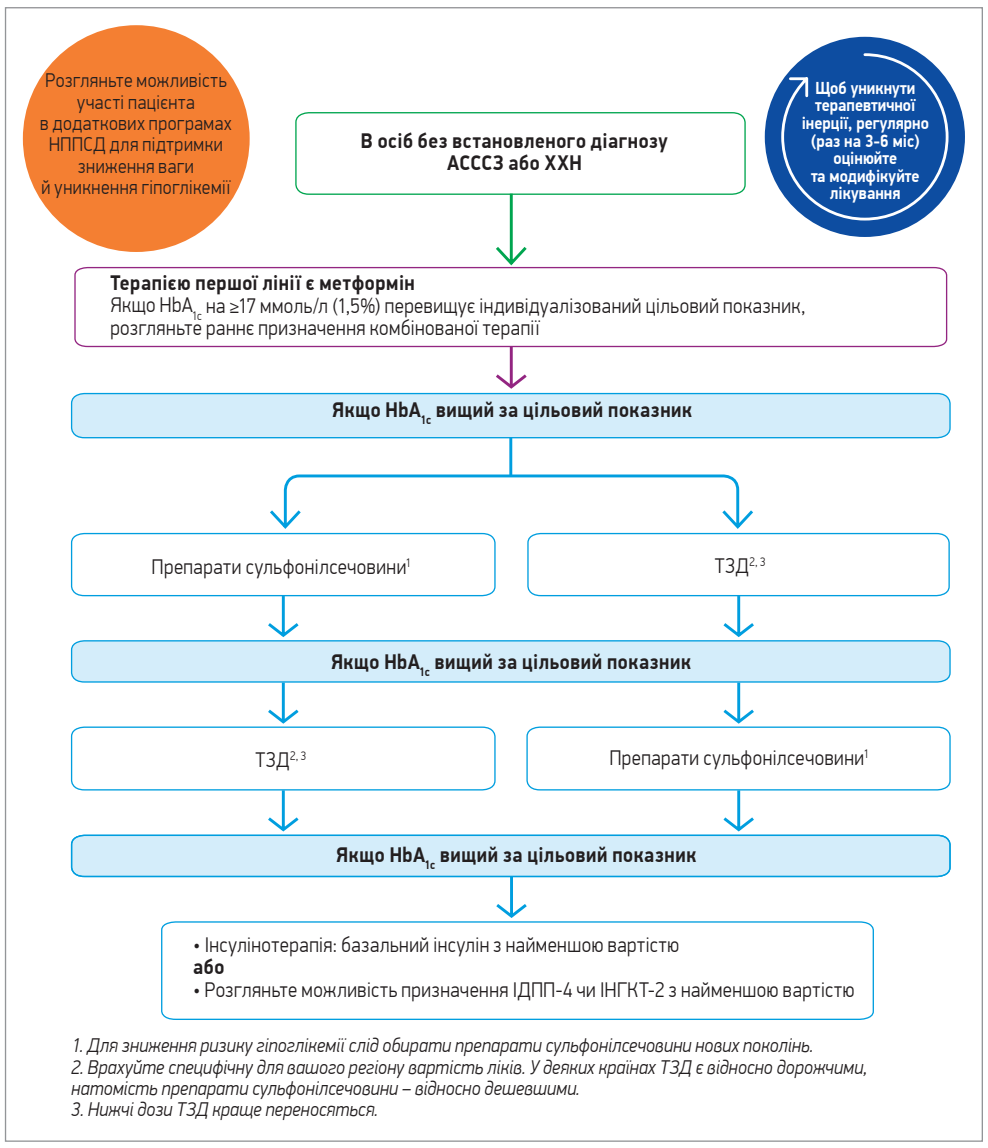
Рекомендація. Збільшення фізичної активності покращує глікемічний контроль, тому слід заохочувати до цього всіх пацієнтів із ЦД 2 типу.

Істотному зниженню рівня HbA_{1c} сприяє багато видів фізичної активності, у тому числі ходьба, плавання, робота в саду, біг, тай-чі, йога [86-90]. Комбінація змін харчування та фізичних вправ знижує глікемію і зменшує фактори кардіоваскулярного ризику більш вагомо, ніж кожен із цих видів МСЖ окремо [92].

Глюкозознижувальні препарати

Метформін

Метформін – пероральний препарат, який знижує рівень глюкози плазми за допомогою багатьох механізмів. Цей засіб представлений у лікарських формах негайного вивільнення, що призначаються двічі на добу, та пролонгованого вивільнення, що призначаються 1-2 р/добу [93]. Дозування метформіну негайного вивільнення розпочинається з 500 мг 1 або 2 р/добу під час їжі з подальшим підвищенням до 1000 мг 2 р/добу [94]. Метформін не слід застосовувати в пацієнтів із ШКФ <30 мл/хв/1,73 $м^2$. У разі ШКФ <45 мл/хв/1,73 $м^2$ необхідно знижувати дозу [95-97]. Переваги метформіну включають високу ефективність, низьку вартість, мінімальний ризик гіпоглікемії за умов призначення у вигляді монотерапії, потенційне зниження маси тіла. У деяких дослідженнях стверджувалося, що метформін здатен запобігати розвитку ССЗ [98], що, однак, не підтвердилося результатами нещодавнього метааналізу [99]. Тим не менше в порівнянні з препаратами сульфонілсечовини метформін може знижувати ризик кардіоваскулярної смерті [100]. Оскільки повідомлялося про епізоди лактоацидозу, пацієнтам із тяжкими захворюваннями, блюванням і дегідратацією слід уникати прийому метформіну. Останній також здатен знижувати сироваткову концентрацію вітаміну B_{12}, у зв'язку із чим необхідні періодичне моніторування та прийом вітамінних добавок у разі дефіциту, особливо в осіб з анемією чи нейропатією [101]. У зв'язку з високою ефективністю в зниженні HbA_{1c}, хорошим профілем безпеки та низькою вартістю метформін залишається препаратом першої лінії для лікування ЦД 2 типу.



1. Для зниження ризику гіпоглікемії слід обирати препарати сульфонілсечовини нових поколінь.
2. Врахуйте специфічну для вашого регіону вартість ліків. У деяких країнах ТЗД є відносно дорожчими, натомість препарати сульфонілсечовини – відносно дешевшими.
3. Нижчі дози ТЗД краще переносяться.

Рис. 4. Вибір глюкозознижувальної фармакотерапії у випадках, коли пріоритетом лікування є його вартість

ІНГКТ-2

ІНГКТ-2 є пероральними засобами, що знижують рівень глюкози плазми за рахунок посилення екскреції глюкози із сечею [102]. Цукрознижувальна ефективність засобів цієї групи залежить від функції нирок. Початок та продовження лікування ІНГКТ-2 обмежені ШКФ та потребують періодичного моніторування функції нирок. В умовах нормальної функції нирок ці препарати мають високий глюкозознижувальний ефект [51, 52, 103]. Усі ІНГКТ-2 асоціюються зі зменшенням маси тіла й артеріального тиску. Як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з метформіном ці засоби не підвищують ризику гіпоглікемії. Емпагліфлозину та канагліфлозину властиві сприятливі серцеві та ниркові ефекти в пацієнтів зі встановленим діагнозом АССС3, а також у хворих із високим ризиком кардіоваскулярної патології. Прийом засобів цього класу асоціюється з підвищеним ризиком грибкових інфекції статевої системи (зазвичай вагінітів у жінок і баланітів у чоловіків) [51, 52, 104, 105].

Також викликають занепокоєння повідомлення про випадки діабетичного кетоацидозу на тлі застосування ІНГКТ-2, хоча у великих дослідженнях не було підтверджено підвищення частоти цього ускладнення ЦД [102, 106]. Отже, ІНГКТ-2 слід застосовувати з обережністю і проводити відповідне навчання пацієнтів, передусім осіб із дефіцитом інсуліну. ІНГКТ-2 асоціюються із підвищеним ризиком гострого ушкодження нирок, дегідратації й ортостатичної гіпотензії, тому слід обережно застосовувати ці засоби одночасно з прийомом діуретиків та/або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту чи блокаторів рецепторів ангіотензину II. Канагліфлозин асоціюється з підвищеним ризиком ампутації нижньої кінцівки (6,3 проти 3,4 на 1000 пацієнто-років у групі канагліфлозину та плацебо відповідно через 3,1 року спостереження; ВР=1,97; 95% ДІ 1,41-2,75) [52]. Крім того, для канагліфлозину повідомлялося про ризик переломів (ВР=1,26; 95% ДІ 1,04-1,52) [52].

АРГПП-1

АРГПП-1 вводяться підшкірно. Ці препарати стимулюють секрецію інсуліну та знижують секрецію глюкагону глюкозозалежним шляхом, посилюють відчуття насичення та сприяють втраті ваги [107, 108]. Структурні відмінності між різними АРГПП-1 впливають на тривалість їх дії, а діюча речовина та дозування можуть впливати на вираженість глюкозознижувального ефекту та зниження маси тіла, а також на профіль побічних ефектів та кардіоваскулярної безпеки [109]. Дулаглутид, ексенатид пролонгованого вивільнення та семаглутид призначаються 1 р/тиж [108, 109]. Ліраглутид і ліксисенатид застосовуються 1 р/добу, а ексенатид – 2 р/добу. АРГПП-1 характеризуються значною глюкозознижувальною ефективністю, що варіює в межах цього класу препаратів [110, 111]. Доказова база свідчить, що найбільш виражений ефект може спостерігатися для семаглутиду 1 р/тиж, менш виражений – для дулаглутиду та ліраглутиду, ще менший – для ексенатиду 1 р/тиж, нижчий – для ексенатиду 2 р/добу та ліксисенатиду [110, 112-116]. Усі АРГПП-1 знижують масу тіла [110]; зменшення ваги після 30 тиж лікування становить 1,5-6,0 кг [110, 117]. Показано, що ліраглутид і семаглутид покращують кардіоваскулярний прогноз [47, 48]. Найпоширенішими побічними ефектами АРГПП-1 є нудота, блювання та пронос, хоча ці реакції характеризуються тенденцією до зменшення в процесі лікування. АРГПП-1 притаманний мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії, однак вони можуть підвищувати гіпоглікемічний потенціал інсуліну та препаратів сульфонілсечовини за умови прийому в поєднанні із цими засобами [118].

На противагу раннім повідомленням не доведено, що АРГПП-1 істотно підвищують ризик панкреатиту, раку підшлункової залози або патології кісткової системи [119]. Натомість ці засоби істотно пов'язані із підвищеним ризиком уражень жовчного міхура [120]. У дослідженні SUSTAIN 6 було продемонстровано, що семаглутид асоціюється з підвищенням частоти ускладнень ретинопатії (ВР=1,76; 95% ДІ 1,11-2,78), в основному в осіб з ретинопатією на початку лікування, у яких швидко покращився глікемічний контроль [48].

ІДПП-4

ІДПП-4 – пероральні препарати, що посилюють секрецію інсуліну та знижують секрецію глюкагону в глюкозозалежний спосіб [121, 122]. ІДПП-4 добре переносяться, не чинять жодного впливу на масу тіла та характеризуються мінімальним ризиком гіпоглікемії в разі застосування у вигляді монотерапії [123]. Однак при додаванні ІДПП-4 до препаратів сульфонілсечовини ризик гіпоглікемії зростає на 50% у порівнянні з монотерапією сульфонілсечовиною [124]. Для кожного ІДПП-4 існує визначена рекомендована доза, яку слід пристосовувати до потреб пацієнта відповідно до стану функції його нирок. Винятком є лінагліптин, що характеризується мінімальною нирковою екскрецією. Повідомлялося про рідкісні побічні ефекти цієї групи препаратів у вигляді зростання частоти панкреатитів [125] і м'язово-скелетних розладів [126]. На сьогодні продемонстровано кардіоваскулярну безпеку, але не кардіоваскулярні переваги трьох ІДПП-4 (саксагліптин, алогліптин, ситагліптин), хоча щодо СН для саксагліптину й алогліптину було отримано суперечливі результати [127, 128].

Тіазолідиндіони

Тіазолідиндіони (ТЗД; піоглітазон, розиглітазон) є пероральними препаратами, що збільшують чутливість до інсуліну та демонструють високу глюкозознижувальну активність [129-131]. ТЗД підвищують рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності [132, 133]; представник цієї групи засобів піоглітазон зменшує частоту досягнення кардіоваскулярних кінцевих точок [132, 134-138] та стеатогепатиту [139], але ці сприятливі впливи остаточно не доведені. ТЗД характеризуються найпотужнішою доказовою базою серед ГЗП щодо тривалості контролю глікемії [140]. Однак ці вагомі переваги слід зважувати, враховуючи певні негативні властивості ТЗД, як-от ризик затримки рідини та розвитку застійної СН [136, 140, 141], збільшення маси тіла [132, 136, 140-142], переломів [143, 144] та, ймовірно, раку сечового міхура [145]. Низькодозова терапія (наприклад, 15-30 мг піоглітазону) зменшує ймовірність набору ваги та розвитку набряків, але переваги та небезпеки низьких доз ТЗД потребують подальшого вивчення.

Препарати сульфонілсечовини

Препарати сульфонілсечовини є пероральними засобами, що знижують рівень глюкози шляхом стимуляції секреції інсуліну панкреатичними β-клітинами. Вони недорогі, широкодоступні та характеризуються високою глюкозознижувальною ефективністю [146]. Препарати сульфонілсечовини виступали компонентом глюкозознижувального лікування в дослідженнях UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [147] та ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) [148], які продемонстрували зниження частоти мікроваскулярних ускладнень на тлі подібної терапії. Препарати сульфонілсечовини асоціюються зі збільшенням маси тіла та ризиком гіпоглікемії. Зниження дози препарату для зменшення цих ризиків супроводжується зростанням HbA_{1c} [146, 149, 150]. Показано, що препаратам сульфонілсечовини не властивий тривалий глюкозознижувальний ефект [144, 151]. Збільшення маси тіла на тлі прийому засобів сульфонілсечовини у великих когортних дослідженнях виявилося досить помірним, а частота тяжкої гіпоглікемії – меншою, ніж за умов прийому інсуліну [152]. Відмінності між різними препаратами сульфонілсечовини надзвичайно важливі, оскільки впливають і на безпеку, і на ефективність лікування. Глібенкламід характеризується вищим ризиком гіпоглікемії в порівнянні з іншими препаратами сульфонілсечовини [153]. Гліпізиду, глімепіриду та гліклазиду, своєю чергою, властивий нижчий ризик гіпоглікемії в порівнянні з іншими представниками цієї групи [152, 154]. Оскільки препарати сульфонілсечовини нових поколінь характеризуються нижчим ризиком гіпоглікемії, задовільною вартістю, сприятливими профілями ефективності та безпеки, ця група залишається розумним вибором серед ГЗП, зокрема, в тих випадках, коли важливим критерієм є вартість лікування. Для зменшення ризику гіпоглікемії можуть застосовуватися навчання пацієнта та призначення низьких або варіабельних дозувань препаратів сульфонілсечовини останніх поколінь. Особливо уважними в цьому аспекті слід бути при лікуванні пацієнтів з високим ризиком гіпоглікемії, наприклад осіб похилого віку та хворих на ХХН.

Необхідні зміни в схемах пероральної терапії в разі приєднання ін'єкційних ГЗП представлено на рисунку 5.

Інсулін

Наразі доступні численні препарати інсуліну з різною тривалістю дії. Людські інсуліни (нейтральний протамін Хагедорна (НПХ), звичайний (регулярний) інсулін та премікс-комбінації цих двох типів) є рекомбінантними інсулінами ДНК-походження. Існують також аналоги інсуліну, створені з метою зміни часу початку або тривалості дії. Головною перевагою інсуліну над іншими ГЗП є здатність знижувати рівень глюкози дозозалежним шляхом практично до будь-якого цільового показника, обмеженого лише гіпоглікемією. Окрім останньої, недоліками інсулінотерапії є зростання маси тіла, потреба в ін'єкційному введенні, частому титруванні та моніторуванні рівня глюкози [156].

Ефективність інсуліну значною мірою залежить від правильності застосування; відбору та навчання пацієнтів; пристосування дози до змін дієти, рівня активності та маси тіла; титрування до прийнятних і безпечних цільових показників. Препарати інсуліну негайної та тривалої дії характеризуються відмінностями в часі початку дії, її тривалості та ризику гіпоглікемії. Однак спосіб застосування інсуліну (дозування, часовий режим ін'єкцій, цільові показники глікемії) чинить більш виражений вплив на профіль побічних ефектів, ніж відмінності між окремими препаратами.

Базальний інсулін. Поняття «базальний інсулін» стосується інсуліну тривалої дії, спрямованого на забезпечення базових метаболічних потреб організму в інсуліні (регулювання продукції глюкози печінкою), на відміну від болюсного, або прандіального, інсуліну, призначенням якого є зниження коливань глікемії після їжі. Базальному інсуліну слід віддавати перевагу для стартової інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 2 типу. Можливі варіанти включають призначення НПХ проміжної тривалості дії або інсуліну детемір 1-2 р/добу, а також інсуліну гларгін 1 р/добу (U100 або U300) чи деглюдек (U100 чи U200). Аналогам інсуліну тривалої дії – деглюдеку (U100 та U200), гларгіну (U100 та U300), детеміру – притаманний дещо нижчий абсолютний ризик гіпоглікемії в порівнянні з інсуліном НПХ, однак вони є дорожчими [157-160]. Слід зазначити, що в реальній клінічній практиці, коли пацієнти підлягають лікуванню до стандартизованих цільових показників, стартова терапія НПХ не асоціювалася з підвищенням частоти пов'язаних із гіпоглікемією госпіталізацій, у тому числі до відділень невідкладної терапії, в порівнянні з детеміром чи гларгіном U100 [161]. Загалом, порівнюючи людські інсуліни та синтетичні аналоги, можна сказати, що різниця у вартості є великою, натомість відмінності в ризику гіпоглікемії – помірними, а в ефективності – мінімальними.

Деглюдек асоціюється з меншим ризиком тяжкої гіпоглікемії в порівнянні з інсуліном гларгіном U100 при досягненні інтенсивного глікемічного контролю в пацієнтів із тривалим ЦД 2 типу та високим ризиком ССЗ [162]. Нині розроблені біосиміляри гларгіну, що характеризуються однаковим профілем ефективності та нижчою вартістю [163]. Зниження ризику ССЗ не продемонстровано для жодного інсуліну [156], але наявні дані свідчать, що гларгін U100 і деглюдек не збільшують ризик значущих кардіоваскулярних подій [162, 164].

На фармацевтичному ринку представлені концентровані препарати деглюдеку (U200) та гларгіну (U300), що дозволяють зменшити об'єм ін'єкції. Це особливо важливо для пацієнтів, які приймають високі дози інсуліну. Гларгін U300 асоціюється з нижчим ризиком нічної гіпоглікемії в порівнянні з гларгіном U100, але для еквівалентної ефективності потрібна доза, на 10-14% вища за дозу гларгіну [165-167].

За допомогою базального інсуліну не в усіх пацієнтів вдається досягти адекватного контролю рівня глюкози крові. Зокрема, хворі з високим вихідним рівнем HbA_{1c}, підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), більшою тривалістю захворювання та більшою кількістю пероральних ГЗП у режимі терапії частіше потребують інтенсифікованого лікування [168].

Інші препарати інсуліну. Для інтенсифікації терапії базальним інсуліном пацієнтам, які не досягли цільових показників глікемії, призначають інсуліни короткої та ультракороткої дії разом із прийомом їжі. Можливими варіантами є звичайний людський інсулін, різні його аналоги (аспарт, глюлізин, ліспро), препарати (аспарт пришвидшеної дії, ліспро U200), біосиміляри (ліспро), а також інсуліни з різними шляхами введення (інгаляційні). Аналоги інсуліну ультракороткої дії характеризуються дещо нижчим ризиком гіпоглікемії в порівнянні зі звичайним людським інсуліном, але мають вищу вартість. У деяких регіонах широко застосовуються різноманітні премікс-препарати людського інсуліну та синтетичних аналогів, хоча цим засобам властива тенденція до зростання ризику гіпоглікемії в порівнянні з монотерапією базальним інсуліном.

Інші ГЗП

Інші ГЗП (меглітиніди, інгібітори α-глюкозидази, колесевелам, бромокриптин швидкого вивільнення, прамлінтид) використовуються рідко. Крім того, деякі з них не ліцензовані у Європі.

Лікування ожиріння (окрім МСЖ)

Ліки для зменшення маси тіла

Кілька клінічних рекомендацій радять застосовувати ліки для зменшення маси тіла як додаток до інтенсивної МСЖ у пацієнтів з ожирінням, зокрема за наявності в них діабету [169-171], хоча в інших рекомендаціях таке положення відсутнє [172]. Один із ГЗП, ліраглутид, у вищих дозах схвалений також для лікування ожиріння [175]. Вартість терапії, побічні реакції та помірна ефективність обмежують роль фармакотерапії в довготривалому контролі маси тіла.

Метаболічна хірургія

> **Рекомендація.** Метаболічна хірургія є рекомендованим методом лікування для дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та ІМТ ≥40,0 кг/м² (ІМТ ≥37,5 кг/м² в осіб азійського походження) або ІМТ 35,0-39,9 кг/м² (32,5-37,4 кг/м² в осіб азійського походження), які не досягли значущої втрати маси тіла та покращення коморбідних станів за допомогою адекватних нехірургічних методів.

Метаболічна хірургія є високоефективною в покращенні контролю рівня глюкози [176-178] та часто сприяє ремісії захворювання [179-182]. Ефект може бути стійким і тривати щонайменше 5 років [177, 182]. Переваги для пацієнта включають зниження кількості ГЗП, необхідних для досягнення цільових показників глікемії [178, 179].

Кілька клінічних рекомендацій і консенсусних документів радять розглянути можливість метаболічного хірургічного втручання як спосіб лікування дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та ІМТ ≥40,0 кг/м² (ІМТ ≥37,5 кг/м² в осіб азійського походження) або ІМТ 35,0-39,9 кг/м² (32,5-37,4 кг/м² в осіб азійського походження), які не досягли значущої втрати маси тіла та покращення коморбідних станів за допомогою адекватних нехірургічних методів [65, 183]. Оскільки вихідний ІМТ не є предиктором сприятливого впливу хірургічного лікування, а покращення глікемічного контролю відбувається досить швидко незалежними від ваги механізмами [183], слід розглянути можливість метаболічної хірургії для осіб з ІМТ 30,0-34,9 кг/м² (27,5-32,4 кг/м² в осіб азійського походження), які не досягли стійкої втрати маси тіла та покращення коморбідних станів за допомогою адекватних нехірургічних методів.

Побічні ефекти баріатричної хірургії залежать від способу втручання та включають хірургічні ускладнення (протікання анастомозу або лінії шва, шлунково-кишкова кровотеча, обструкція кишечнику, потреба повторного втручання), пізні метаболічні ускладнення (нестача білків, мінералів, вітамінів; анемія, гіпоглікемія) та гастроезофагальний рефлюкс [184, 185].

Узагальнення: стратегії для впровадження

Рекомендації

1. Для стартової глюкозознижувальної терапії в більшості пацієнтів із ЦД слід віддавати перевагу метформіну.
2. Перевагу над стартовою комбінованою терапією слід віддавати покроковому додаванню ГЗП.
3. Вибір препарату, який додається до метформіну, має ґрунтуватися на уподобаннях пацієнта та клінічних характеристиках. Важливі клінічні характеристики включають наявність встановленого діагнозу АССС3 та інших коморбідних станів (СН, ХХН), ризик специфічних побічних реакцій ГЗП (гіпоглікемії, збільшення маси тіла), безпеку, переносимість і вартість терапії.
4. Інтенсифікація лікування після подвійної терапії вимагає розгляду впливу ГЗП на коморбідні стани, а також тягаря лікування та фінансових витрат на терапію.
5. У пацієнтів, які потребують більш потужного ефекту ін'єкційних препаратів, слід віддавати перевагу АРГПП-1. Хворим із дуже високою та симптоматичною гіперглікемією рекомендується інсулін.
6. У пацієнтів, не спроможних досягти цільового рівня HbA_{1c} за допомогою базального інсуліну в поєднанні з пероральними препаратами, можна застосовувати інтенсифікацію лікування шляхом призначення АРГПП-1, ІНГКТ-2 або прандіального інсуліну.
7. При виборі ГЗП слід враховувати доступність, вартість і страхове покриття ліків.

Загалом пацієнт-центроване прийняття рішень, підтримка та сталі намагання покращити харчування і збільшити фізичне навантаження залишаються наріжним каменем ведення хворих на ЦД. Оптимальним алгоритмом лікування є стартове призначення метформіну з подальшим додаванням ГЗП залежно від індивідуальних особливостей і коморбідностей пацієнта.

Стаття друкується в скороченні.

Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41: 2669-2701.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

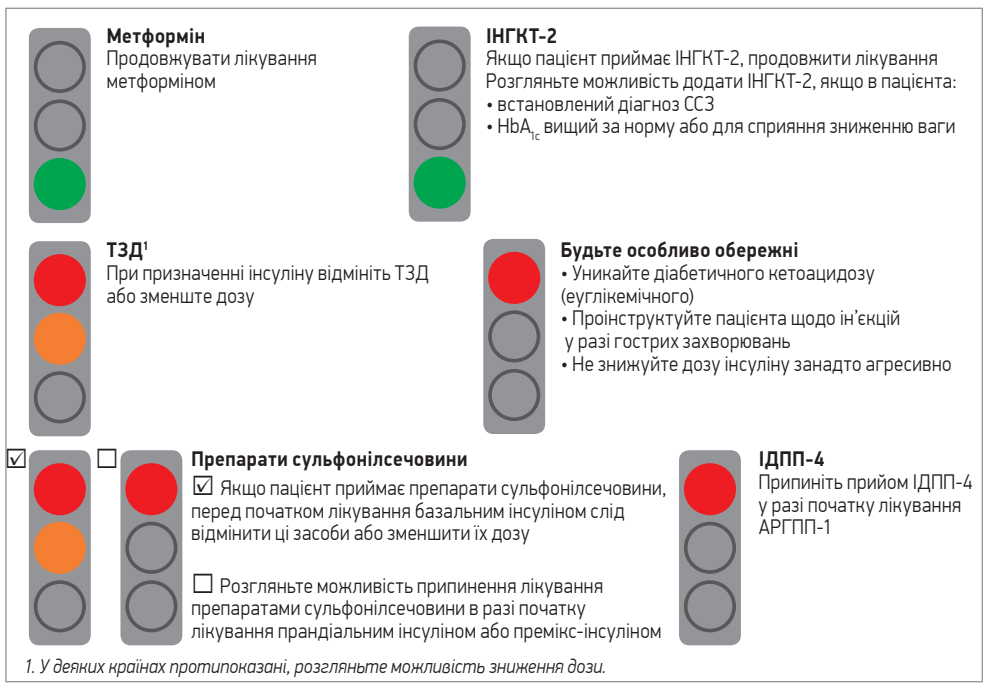


Рис. 5. Пероральна терапія за умов приєднання ін'єкційного лікування

Метфогама®

Метформін

ПЕРЕМОГА НАД ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ*

- **Стандарт терапії цукрового діабету 2 типу[1]**
- **Таблетка 1000 мг, яка ділиться — Snap-tab[2]**
- **Велика упаковка — 120 таблеток[2]**

МЕТФОГАМА®. Інформація про лікарський засіб. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. ***Склад:*** *діюча речовина:* метформін; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 850 мг, 1000 мг. ***Фармакотерапевтична група.*** Пероральні цукрознижувальні засоби. Код АТС А10В А02. ***Показання.*** Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний) при неефективності дієтотерапії, особливо у хворих з надлишковою масою тіла; як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих; як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років. Зниження ускладнень цукрового діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла, які застосовували метформін як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. ***Побічні реакції (скорочено).*** *З боку травного тракту:* нудота, відсутність апетиту, металевий присмак у роті, діарея, блювання, біль у животі, метеоризм. *З боку гепатобіліарної системи:* порушення показників функцій печінки або гепатити, які повністю зникають після відміни метформіну. *З боку шкіри та підшкірної клітковини:* алергічні реакції, шкірні висипання, еритема, свербіж, кропив'янка. *З боку ендокринної системи:* гіпоглікемія (переважно при застосуванні у великих дозах). *З боку системи крові:* мегалобластична анемія. **Виробник.** «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ.» Німеччина. **Умови відпуску**. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Р.П.: №UA/5247/01/01, №UA/5247/01/02, №UA/5247/01/03.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

---

* И.В. Кононенко, О.М. Смирнова «Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа», Лечащий врач, №02/06.

Джерела: 1. S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse, et al. Рекомендації по корекції гіперглікемії при ЦД 2 типу, 2015 рік. Журнал «Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром» №1(IV) 2015. **2.** Інструкція для медичного застосування препарату.

Представництво компанії **«Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ»**, Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua | www.woerwagpharma.kiev.ua

Н.М. Жердьова, к.м.н., кафедра діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Чому метформін залишається препаратом першого ряду в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Н.М. Жердьова

Наразі метформін залишається препаратом першого ряду в лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2 типу [1]. Метформін є найбільш призначуваним пероральним протидіабетичним препаратом у світі: його щороку приймають 150 млн осіб [2].

Окрім терапевтичної дії, пов'язаної зі зниженням рівня глюкози та підвищенням чутливості до інсуліну, бігуаніди зменшують продукцію глюкози в печінці та збільшують її поглинання скелетною мускулатурою [2-4]. Також з'ясувалося, що ця група препаратів має додаткові плейотропні ефекти.

Антиоксидантний ефект метформіну

У декількох дослідженнях вказували на антиоксидантний ефект метформіну. Відомо, що за наявності ЦД підвищений рівень глюкози зумовлює оксидативний стрес, тобто дисбаланс між продукцію окислювачів, особливо вільних радикалів кисню, й антиоксидантними системами захисту. Це може частково пояснити підвищений рівень розвитку ускладнень у хворих на ЦД [5]. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* продемонстровано кілька антиоксидантних властивостей метформіну, як-от інгібування утворення кінцевих продуктів неензиматичного глікування (AGE) [6, 7], що вважаються однією з патогенетичних ланок розвитку ускладнень ЦД 2 типу. Метформін покращує антиоксидантний потенціал печінки в щурів, які отримували харчування з високим умістом фруктози [8, 9]. Було показано, що введення метформіну у хворих на ЦД покращує антиоксидантний статус [8]. Також спільна інкубація ендотеліальних клітин (вирощених в умовах гіперглікемії) з метформіном сприяла збільшенню активності каталази як в еуглікемічному, так і в гіперглікемічному стані [10]. Було продемонстровано, що порівняно з модифікацією способу життя терапія метформіном у пацієнтів з уперше виявленим ЦД ефективніше знижувала оксидативний стрес [11].

Антионкогенний ефект метформіну

Нещодавні епідеміологічні та лабораторні дослідження показали, що метформін запобігає прогресуванню раку. В одному з досліджень було встановлено, що в людських ракових клітинах метформін пригнічує активність мітохондріального комплексу I (NADH-дегідрогенази) і клітинного дихання. Метформін інгібував клітинну проліферацію в присутності глюкози, але індукував загибель клітин при депривації глюкози, вказуючи на те, що ракові клітини покладаються виключно на гліколіз для виживання в присутності метформіну. Метформін також знижував гіпоксичну активацію гіпоксиіндукованого фактора-1 (HIF-1), рівень якого зазвичай підвищений у ракових клітинах і який бере участь у розвитку та прогресуванні гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Таким чином, дослідники продемонстрували інгібуючий вплив метформіну на прогресування онкопатології, що пояснюється його здатністю пригнічувати мітохондріальний комплекс I [12].

Результати ще одного дослідження показали, що метформін інгібує індуковане гіпоксією накопичення HIF-1α. Більш того, це зниження накопичення HIF-1α супроводжувалося просуванням деструкції білка HIF-1α. Поряд із цим метформін значно знизив споживання кисню, що в кінцевому підсумку забезпечило підвищення внутрішньоклітинної напруги кисню. Дослідження *in vivo* продемонстрували, що метформін затримує ріст пухлини і послаблює експресію HIF-1α у ксенотрансплантатах пухлини ГЦК (рис. 1). Разом ці результати свідчать про те, що метформін знижує індуковане гіпоксією накопичення HIF-1α шляхом активного пригнічення мітохондріального споживання кисню і підвищення здатності до клітинної оксигенації, забезпечуючи фундаментальний механізм активності метформіну проти ГЦК [13]. Вплив на HIF-1α через гіперглікемію є причиною зниження цитотоксичної ефективності метформіну в ракових клітинах яєчників людини [14].

Нині тривають дослідження з вивчення впливу метформіну на різні види ракових клітин. Одне з них – Metformin in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Effect on Tissue Oxygenation (HEAD-MET) – має на меті вивчити вплив метформіну на плоскоклітинний рак голови та шиї; це дослідження закінчиться у 2020 р. [15].

Метформін і когнітивна функція

Нещодавні дослідження показали, що метформін може проникати через гематоенцефалічний бар'єр, захищаючи нейрони від запалення і поліпшуючи енергетичний обмін мозку[16-19]. Доведено, що на тлі застосування метформіну відмічається збільшення нейротрофічних факторів у головному мозку, а інтенсивність нейрогенезу в гіпокампі зростає удвічі (рис. 2) [19]. Нейропротекторна роль метформіну, як було продемонстровано в дослідженнях, пов'язана зі зниженням активності АФК і підсиленням експресії мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) у чорній субстанції [20]. Результати досліджень на мишах показали, що тварини, які отримували метформін у дозі 2,8 мг/добу, мали значно вищі рівні BDNF [20, 21].

На сьогодні BDNF вважається одним з найбільш перспективних нейротрофічних факторів у розвитку та виживанні нейронів. Група дослідників з використанням диференційованої нейрональної клітинної лінії, представленої хронічною гіперінсулінемією (Neuro-2a, клітинна лінія нейробластоми), з'ясувала, що метформін може знижувати розвиток і накопичення β-амілоїду та гіперфосфорилювання тау-білка [22].

Вплив метформіну на мікробіоту

Нещодавні дослідження показали, що кишкові бактерії відіграють фундаментальну роль у розвитку таких захворювань, як ожиріння, діабет і серцево-судинна патологія. Дані, накопичені в моделях на тваринах, дозволяють припустити, що ожиріння та ЦД 2 типу пов'язані з глибоким дисбіозом. Дослідження першої асоціації з людськими метагеномами продемонстрували високі кореляції між специфічними кишковими бактеріями, певними бактеріальними генами і відповідними метаболічними шляхами та ЦД 2 типу. Важливо, що концентрації в кишечнику бактерій, особливо тих, які продукують бутирати, наприклад *Roseburia intestinalis* і *Faecalibacterium prausnitzii*, у суб'єктів із ЦД 2 типу були нижчими. Усе більше доказів на користь того, що бутират й інші коротколанцюгові жирні кислоти здатні чинити суттєві імунометаболічні ефекти [23].

Дисбіоз кишечнику нещодавно був асоційований із виникненням ЦД 2 типу. На додачу до цього все більше досліджень, проведених за останні 5 років, показали, що лікування метформіном зумовлює зміни в складі бактеріальної флори кишечнику у хворих на ЦД. У дослідженнях за участю людей і в експериментальних тваринних моделях продемонстровано, що метформін змінює склад мікробіоти кишечнику, збільшуючи ріст деяких бактерій, таких як *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia spp.*, *Lactobacillus*, натомість зменшуючи рівні інших, як-от *Intestinibacter*. Дослідження *in vitro* також продемонстрували пряму дію метформіну на ріст *A. muciniphila* і *Bifidobacterium adolescentis*. Додатково виявили, що в кишечнику метформін не тільки покращує поглинання глюкози, а й сприяє продукції коротколанцюгових жирних кислот, захищає кишковий бар'єр і регулює секрецію пептидів кишечнику [24].

Ще в одному дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 2 типу (n=28, з них 14 отримували метформін) та осіб контрольної групи (n=84) виявили зв'язок між діабетом і мікробіотою кишечнику. Результати цього дослідження підтвердили гіпотезу про те, що метформін змінює склад мікробіоти кишечнику шляхом збільшення кількості муциндеградуючих *A. muciniphila*, а також декількох мікроорганізмів, що продукують коротколанцюгові вільні жирні кислоти [25]. У невеликому дослідженні (12 пацієнтів із ЦД 2 типу) було показано, що припинення лікування метформіном уже через 7 днів призвело до змін у мікробіоті кишечнику та рівні глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) [26]. Також було встановлено, що метфомін підсилює як загальний, так і активний ГПП-1 завдяки впливу на бактерії, які продукують коротколанцюгові вільні жирні кислоти, тобто шляхом модифікації стану мікробіоти кишечнику [26-29].

Висунуто гіпотезу, що метформін змінює метаболізм глюкози через вплив на секрецію жовчних кислот. Мікробіота кишечнику вважається метаболічним органом, який не тільки полегшує отримання поживних речовин та енергії з їжі, а й виробляє численні метаболіти, що через споріднені рецептори передають сигнали для регулювання метаболізму людини. Один з таких класів метаболітів, жовчні кислоти, продукується в печінці з холестерину і метаболізується в кишечнику мікробіотою. І навпаки, жовчні кислоти можуть модулювати мікробну композицію кишечнику як безпосередньо, так й опосередковано через активацію вроджених імунних генів у тонкому кишечнику. Таким чином, вплив на метаболізм людини може досягатися за рахунок модифікації жовчних кислот мікробіотою, яка, своєю чергою, призводить до змін у сигнальних властивостях рецепторів жовчних кислот і змін мікробної композиції [30].

Отже, можемо підсумувати, що метформін обґрунтовано займає місце як препарат першої лінії для лікування ЦД 2 типу не тільки завдяки його цукрознижувальним властивостям, а й з огляду на наявність позитивних плейотропних ефектів. У цій статті ми показали лише деякі з них, а саме протизапальний, антионкогенний, нейропротекторний, пробіотичний.

Одним із препаратів метформіну є Метфогамма з варіабельністю дози 500, 850 та 1000 мг. Таблетка 1000 мг легко ділиться за рахунок технології snap-tab. Максимально допустима доза препарату – 3000 мг/добу. Дозволено прийом дітям з 10 років. Метфогамма – це препарат компанії «Вьорваг Фарма», що гарантує високу німецьку якість.

Список літератури знаходиться в редакції.

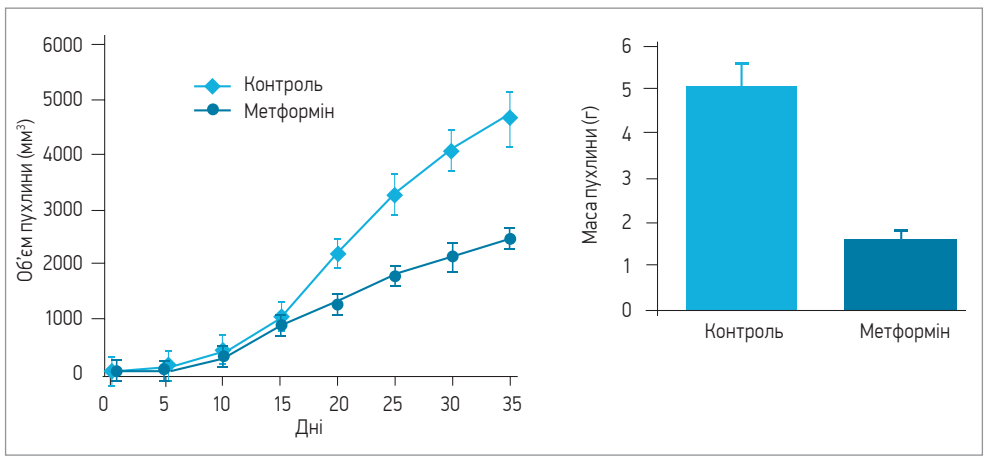


Рис. 1. Призначення метформіну пригнічує ріст ксенотрансплантату ГЦК

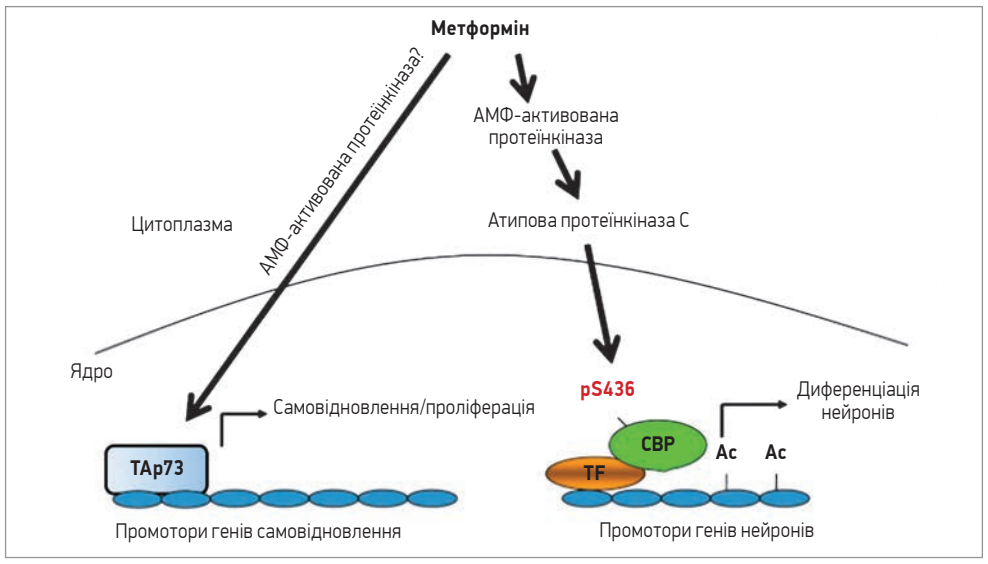


Рис. 2. Молекулярні шляхи, що регулюють метформін-індуковані проліферацію та диференціацію клітин-попередників нейронів

О.А. Гончарова, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

КАРБИМАЗОЛ в лечении амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза: рекомендации ETA (2018)

О.А. Гончарова

Амиодарон (Ам) – активно применяемый антиаритмический препарат III класса. Обладает свойствами, присущими для препаратов всех четырех классов: блокирует натриевые каналы, оказывает неконкурентное β-адреноблокирующее действие, подавляет медленные кальциевые каналы, обладает α-блокирующим эффектом. В настоящее время Ам используется для первичной профилактики желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти, а также для поддержания синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей форме фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии, кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности.

Несмотря на высокую эффективность и доказанную способность влиять на отдаленный прогноз, Ам обладает значимыми побочными экстракардиальными действиями, среди которых большое значение уделяют развитию дисфункции щитовидной железы (ЩЖ), усугубляющей течение сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Необходимость применения «нагрузочных» доз препарата, внутривенное введение больших доз, использование пролонгированных форм для перорального приема обусловливают значимое влияние Ам на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов, а также инициацию патологии ЩЖ.

Этиопатогенез

Являясь жирорастворимым производным бензофурана, Ам содержит 37% йода, то есть в одной таблетке препарата (200 мг) содержится 75 мг йода, структурно подобного гормонам ЩЖ, но не обладающего их свойствами. Известно, что в ходе метаболизма 200 мг Ам высвобождается 6-9 мг неорганического йода, что в 50-100 раз превышает суточную потребность организма в данном микроэлементе. Высокая липофильность, большой объем распределения приводят к накоплению препарата во многих органах и тканях, поэтому даже после прекращения приема Ам его выведение из организма занимает несколько месяцев, а концентрация йода нормализуется только спустя 6-9 мес после отмены.

Поступая в организм, Ам включается в обмен и регуляцию тиреоидных гормонов на разных уровнях: блокирует органификацию йода, способствует снижению синтеза тироксина (эффект Вольфа-Чайкова), блокирует дейодиназу 2 типа, нарушая тем самым конверсию T_4 в T_3, блокируя захват T_4 и T_3 кардио- и гепатоцитами. Все это приводит к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард, поэтому под влиянием Ам миокард становится более рефрактерным к эффектам этих биологически активных веществ.

Избыточное поступление йода в организм приводит к повышению йодирования тиреоглобулина и нарушению его иммуногенных свойств, что способствует развитию аутоиммунных реакций. По данным литературы, примерно у 15-20% пациентов, получавших Ам, развился тиреотоксикоз (Ам-индуцированный тиреотоксикоз, АИТ) или гипотиреоз (Ам-индуцированный гипотиреоз, АИГ). Тип дисфункции ЩЖ частично зависит от обеспеченности йодом, поскольку АИГ чаще развивается у лиц, проживающих в регионах с избыточным содержанием йода, а АИТ – с дефицитом йода. АИТ, как и АИГ, может возникнуть на любом этапе лечения Ам и даже через длительной срок после его отмены.

Рекомендации ETA (2018)

Диагностика, классификация и лечение Ам-ассоциированной дисфункции ЩЖ (ААДЩЖ), в частности АИТ, часто является сложной задачей, о чем свидетельствуют данные экспертов-тиреоидологов, представленные в нескольких последних обзорах. До сих пор не установлены предикторы ААДЩЖ, а продолжающийся рост кардиологической патологии, следовательно, и увеличение назначений, потребления Ам делают проблему ААДЩЖ особенно актуальной.

Учитывая вышеперечисленные нюансы, представители Европейской тиреоидной ассоциации (ETA) разработали практические рекомендации по лечению ААДЩЖ, основанные на данных доказательной медицины. Рабочая группа использовала градации «мы рекомендуем», указывая на сильную рекомендацию, либо «мы предлагаем» для слабых рекомендаций. Оценивалось также качество рекомендаций: Ø – очень низкое качество, ØØ – низкое, ØØØ – среднее, ØØØØ – высокое.

В рекомендациях ETA (2018) предложено классифицировать АИТ на два типа. АИТ 1 типа представляет собой форму йод-индуцированного гипертиреоза, вызванную чрезмерным, неконтролированным биосинтезом тиреоидных гормонов автономно функционирующей тканью ЩЖ в ответ на избыточное поступление йода, что чаще развивается при узловом зобе, болезни Грейвса. Под АИТ 2 типа понимают развитие деструктивного тиреоидита, возникающего, как правило, в нормальной ЩЖ. В большинстве случаев эта патология развивается в регионах с нормальным обеспечением йода и является самой распространенной формой АИТ (табл.). Эксперты ETA выделяют также смешанный и неопределенный тип АИТ, при котором имеются признаки обеих форм.

Одним из камней преткновения остается вопрос о целесообразности продолжения приема Ам при развитии АИТ. Ответ на этот вопрос пока точно не определен в связи с отсутствием убедительной и достаточной доказательной базы как в поддержку приема Ам, так и против дальнейшего использования препарата. Эксперты рекомендуют индивидуально решать необходимость продолжения терапии Ам, учитывая мнение как кардиологов, так и эндокринологов. Безусловно, пациентам, находящимся в критично тяжелом состоянии, прием этого антиаритмического препарата следует продолжать, но при относительно удовлетворительном состоянии сердечно-сосудистой системы (у пациентов легкой и средней степени тяжести) следует рассмотреть возможность отмены Ам.

Эксперты сформулировали несколько положений, регламентирующих лечение больных АИТ. Пациентам с АИТ 1 типа рекомендуется назначить антитиреоидные препараты (карбимазол, метимазол, пропилтиоурацил). При этом дозы тиреостатиков несколько превышают дозировки, использующиеся для лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ). В случае отмены Ам проводить радиойодтерапию можно после нормализации экскреции йода с мочой – через 6-12 нед. В отдельных случаях сразу назначается тиреоидэктомия.

Таблица. **Характеристика двух основных форм амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АИТ 1 и 2 типов)**

	АИТ 1 типа	АИТ 2 типа
Сопутствующая тиреоидная патология	Присутствует	Как правило, отсутствует[1]
Цветовая допплерография	Повышенная васкуляризация	Отсутствие гиперваскуляризации
Поглощение радиоактивного йода ЩЗ	Низкое/нормальное/повышенное[2]	Пониженное
Тиреоидные аутоантитела	Присутствуют, если АИТ обусловлен болезнью Грейвса	Как правило, отсутствуют[3]
Временной промежуток от начала получения Ам до дебюта заболевания	Короткий (в среднем 3 мес)	Длинный (в среднем 30 мес)
Спонтанная ремиссия	Нет	Возможно
Последующее развитие гипотиреоза	Нет	Возможно
Медикаментозная терапия первой линии	Антитиреоидные препараты[4]	Пероральные глюкокортикоиды
Последующая радикальная терапия (радиойодтерапия или тиреоидэктомия)	Обычно проводится	Не проводится

Примечания: [1] – небольшое увеличение объема ЩЖ может присутствовать; [2] – в насыщенных йодом участках всегда пониженное; [3] – наличие антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе не позволяют диагностировать АИТ 1 типа; [4] – антитиреоидные препараты (тионамиды) могут применяться совместно (в течение нескольких недель) с перхлоратом натрия.

Лечение АИТ 2 типа отличается от такового при АИТ 1 типа. В данном случае предусмотрено назначение преднизолона. Именно преднизолон признан наиболее эффективным для терапии АИТ 2 типа. Начальная доза преднизолона должна составлять не менее 30 мг/сут, впоследствии предусматривается ее снижение при достижении клинического и/или биохимического эутиреоза. Если АИТ приводит к ухудшению ССЗ, то требуется тиреоидэктомия.

Учитывая сложность диагностики смешанной формы АИТ, эксперты ETA предусматривают два подхода для ведения таких больных. Первый предполагает назначение стартовой терапии с использованием тионамидов, перхлората натрия, как в случае с АИТ 1 типа. Если на протяжении 4-6 нед указанная терапия не позволила добиться значимого улучшения самочувствия, то следует добавить глюкокортикоиды (ГК). Второй подход подразумевает безотлагательную инициацию комбинированной терапии (тионамид, перхлорат натрия, ГК). Тиреоидэктомия проводится в случае неэффективности комбинированной терапии (рис.).

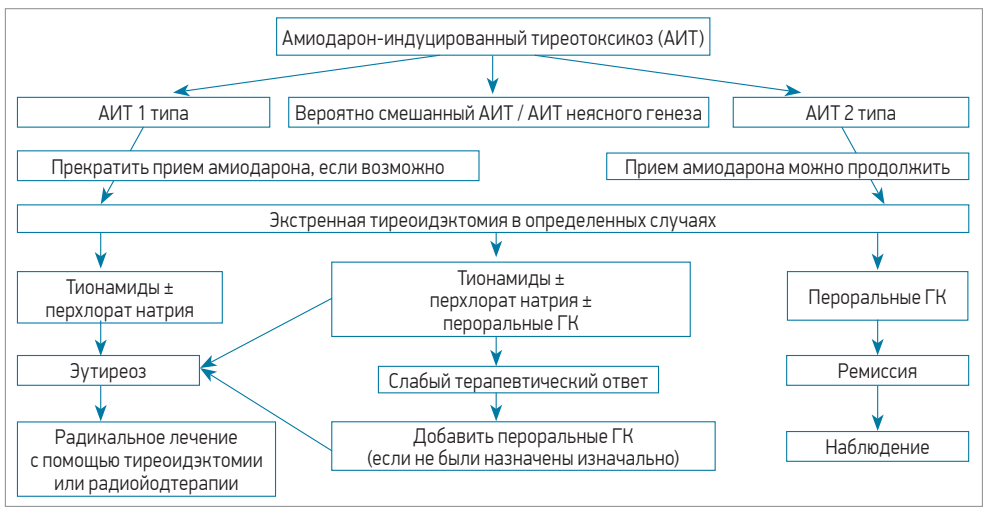


Рис. Алгоритм ведения пациентов с АИТ

Рекомендации ETA (2018)

Согласно патогенетическому механизму, в тех случаях, когда показана медикаментозная терапия АИТ 1 типа, рекомендовано применять антитиреоидные препараты (карбимазол, метимазол или пропилтиоурацил).

Лечение АИТ 1 типа: карбимазол предпочтительнее

Среди препаратов, рекомендованных ETA для лечения АИТ 1 типа, большое внимание уделяется тионамидам и перхлорату калия. Учитывая отсутствие перхлората калия на фармацевтическом рынке Украины, отечественные эндокринологи широко используют в своей практической деятельности тионамиды (карбимазол, метимазол), действие которых обусловлено ингибированием двух стадий биосинтеза тиреоидных гормонов – органификации и конденсации. Тионамиды конкурируют с остатками тирозола в молекуле тиреоглобулина в процессе окисления йода.

В нашей стране накоплен продолжительный опыт использования тиреостатика метимазола (синоним – тиамазол) для лечения синдрома тиреотоксикоза. Однако при использовании тиамазола в клинической практике есть несколько значимых нюансов. Поступая в организм в активном виде, метимазол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, кумулируется в ткани ЩЖ, где ингибирует две стадии биосинтеза тиреоидных гормонов. Такие фармакодинамические особенности обусловливают высокую вероятность развития аллергических реакций, появление тенденции к лейкопении, затрудняющих проведение тиреостатической терапии. Длительная работа над улучшением переносимости метимазола (тиамазола) привела к созданию иной молекулы – карбимазола (в Украине присутствует единственный препарат карбимазола под торговым названием ЭСПА-КАРБ, esparma GmbH, Германия). Карбимазол (ЭСПА-КАРБ) быстро и полностью всасывается в пищеварительном тракте и только после этого превращается в активную форму – тиамазол, действующую в дальнейшем уже по вышеописанному принципу. Такое поэтапное высвобождение действующего вещества непосредственно в организме более физиологично и позволяет значительно снизить риск возникновения нежелательных явлений или полностью предотвратить их появление. Поэтому терапия карбимазолом предпочтительнее и ассоциируется с более высокой эффективностью и лучшим профилем безопасности. Применение хорошо переносимого препарата карбимазола (ЭСПА-КАРБ) позволяет назначать его длительно, успешнее завершить необходимый курс лечения и достичь клинической ремиссии гипертиреоза.

Одной из основных проблем медикаментозной терапии ДТЗ является высокая частота рецидивов заболевания после окончания лечения. В Великобритании для лечения ДТЗ в качестве тионамида применяется исключительно карбимазол. Результаты проведенного в Великобритании исследования частоты рецидивов ДТЗ через 2 года после окончания лечения оценивались именно после терапии карбимазолом. Пациенты принимали карбимазол в дозе 20-50 мг/сут в течение 18 (1-я группа) или 42 (2-я группа) мес с последующим снижением дозы препарата до 5-15 мг в течение 3 мес для поддержания эутиреоза. Спустя 2 года после окончания терапии карбимазолом частота рецидивов в 1-й группе составила 36%, во 2-й группе – 29%. Основываясь на полученных результатах, исследователи констатировали, что оптимальная длительность медикаментозной терапии карбимазолом больных ДТЗ составляет 18 мес, так как частота рецидивов заболевания в 1-й и 2-й группах оказалась статистически недостоверной.

Наблюдая за больными АИТ, во многом сходном с ДТЗ, необходимо большое внимание уделять вторичной и третичной профилактике – предупреждению развитию осложнений и фатального исхода соответственно. Мероприятия вторичной профилактики предусматривают повышение осведомленности врачей и пациентов об Ам и содержащемся в нем йоде как о факторе риска развития АИТ. При проведении терапии Ам необходимо осуществлять жесткий контроль за функциональным и структурным состоянием ЩЖ, своевременно осуществлять коррекцию тиреоидного статуса. Карбимазол (ЭСПА-КАРБ) – антитериоидный препарат, рекомендованный для лечения АИТ 1 типа, который характеризуется высокой эффективностью и наиболее благоприятным профилем переносимости среди тионамидов.

ДАЙДЖЕСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Вторичный гипокортицизм вследствие внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов

Наиболее частой причиной подавления функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси является системное применение глюкокортикоидов (ГК).

Клинический случай. У 14-летнего мальчика с ювенильным идиопатическим артритом, получавшим внутрисуставные инъекции ГК в течение последних 3 лет, появились лихорадка, общая слабость, тошнота и боли в животе. Стимуляция низкими дозами тетракозактида выявила низкий надпочечниковый резерв, что свидетельствует о вторичном гипокортицизме. Временная заместительная терапия гидрокортизоном улучшила состояние пациента.

Выводы. Внутрисуставные инъекции ГК могут стать причиной потенциально опасного для жизни подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Wojcik M. et al. Secondary Adrenal Insufficiency due to Intra-articular Glucocorticoid Injections. Indian Pediatr 2019.

Синдром задней обратимой энцефалопатии как осложнение диабетического кетоацидоза

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) представляет собой доброкачественный обратимый подкорковый вазогенный отек мозга.

Клинический случай. Девочка 13 лет через 4 дня после нормализации состояния (нарушение было вызвано диабетическим кетоацидозом) госпитализирована с головной болью, измененной чувствительностью, судорогами и потерей зрения. При поступлении не выявлено артериальной гипертензии, биохимических нарушений. Магнитно-резонансная томография головного мозга показала гиперинтенсивные участки в подкорковом и перивентрикулярном белом веществе лобно-теменно-затылочных долей с обеих сторон, что свидетельствовало о возможном диагнозе нормотензивного PRES.

Результаты. Достигнуто полное выздоровление без последствий с дальнейшей нейропротекцией и выжидательной тактикой лечения.

Выводы. Своевременное выявление PRES при диабетическом кетоацидозе способствует надлежащему лечению и благоприятному прогнозу.

Sathyanarayana S.O. et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Complicating Diabetic Ketoacidosis. Indian Pediatr 2019.

Неврологические изменения при СД 1 типа у подростков

Сахарный диабет (СД) – это группа хронических нарушений обмена веществ, характеризующихся высоким уровнем глюкозы в крови. Среди детей и подростков наблюдается повышенная распространенность СД 1 типа с его неблагоприятными осложнениями, особенно микрососудистого характера (ретинопатия, нефропатия и нейропатия), которые могут вызывать множественные повреждения органов. Целью данного исследования было изучить связь между СД и поражениями нервной системы.

Методы. В исследовании приняли участие 59 детей (в возрасте от 8 до 18 лет) с СД 1 типа, которые были случайным образом разделены на две группы. Все участники прошли комплексное обследование.

Результаты. Было отмечено повреждение мотонейронов как верхних, так и нижних конечностей. Кроме того, отмечались парестезии верхних и нижних конечностей.

Выводы. Неврологическая оценка детей с СД 1 типа должна быть рутинным обследованием с целью раннего выявления осложнений, которые могут оказывать серьезное негативное влияние на здоровье ребенка.

Almenabbawy K. et al. Neurological Alterations in Type 1 Diabetes Mellitus Among Adolescents. J Med Sci 2019.

Влияние тиреоидита на поглощение ^{131}I во время абляционной терапии дифференцированного РЩЖ

Терапия дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ), как правило, включает тиреоидэктомию с последующей радиойодабляцией; в большинстве случаев пациенты имеют хороший прогноз. Предполагается, что возможно ограничить объем терапии, не уменьшая при этом ее эффективность.

Методы. Было проведено ретроспективное когортное исследование поглощения радиоактивного йода при визуализации после радиойодабляции в рамках лечения дифференцированного РЩЖ у пациентов с тиреоидитом и без такового. Все участники с тиреоидитом подвергались радиойодабляции после тиреоидэктомии в одном медицинском центре в период 2012-2015 гг.

Результаты. Из 135 включенных в исследование 98 пациентов получили абляционную дозу 1100 МБк. В этой группе по результатам гистологии у 35 лиц был выявлен тиреоидит, из них у 13 (37,1%) при постабляционном сканировании, по оценке специалиста, который не был информирован о наличии/отсутствии тиреоидита у испытуемых, зафиксирован низкий уровень поглощения йода или отсутствие поглощения. Вместе с тем ни у одного из 63 участников без тиреоидита не отмечалось подобных особенностей ($p<0,0001$). В целом 37 пациентов получили абляционную дозу 3000 МБк, у 15 из них был диагностирован тиреоидит, у 5 (33,3%) имел место низкий уровень поглощения ^{131}I или же отсутствие поглощения последнего в отличие от группы ($n=22$) без тиреоидита, в которой не зарегистрировано ни одного случая нарушения поглощения ^{131}I ($p=0,008$).

Выводы. Сопутствующий тиреоидит может негативно влиять на поглощение радиоактивного йода при лечении дифференцированного РЩЖ. Принимая во внимание хороший прогноз у этой группы пациентов, может потребоваться модификация данного этапа терапии. Необходимы большие проспективные когортные исследования, чтобы определить, оказывает ли эта особенность достоверное влияние на смертность вследствие РЩЖ.

Lim E. et al. Impact of thyroiditis on ^{131}I uptake during ablative therapy for differentiated thyroid cancer. Endocr Connect 2019.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

НАУКА ЛІКУВАННЯ РАН РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

- ТРАВМАТИЧНІ РАНИ (ПОБУТОВІ)
- ХІРУРГІЧНІ РАНИ
- ТРОФІЧНІ ВИРАЗКИ
- ОПІКИ II ТА III СТУПЕНІВ
- БЕШИХОВЕ ЗАПАЛЕННЯ ШКІРИ (РОЖА)
- ПРОЛЕЖНІ

КОМБІНОВАНИЙ АНТИМІКРОБНИЙ ПРЕПАРАТ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- Виявляє активність до багатьох Гр+ і Гр- бактерій, зокрема Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa
- Справляє пролонговану антимікробну та сорбційно-дезінтоксикаційну дію
- Має комплексний вплив на всі фази ранового процесу
- Забезпечує швидке загоєння ранової поверхні

ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ВСІХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб ГЕНТАСЕПТ. Склад: 1 флакон 2 г містить: гентаміцину сульфату - 48 мг, L-триптофану - 28 мг, цинку сульфату - 20 мг, метоксану - кількість для одержання маси вмісту флакона 2 г; **1 флакон 5 г містить**: гентаміцину сульфату 120 мг, L-триптофану - 70 мг, цинку сульфату 50 мг, метоксану - кількість для одержання маси вмісту флакона 5 г. **Лікарська форма.** Порошок для зовнішнього застосування. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними препаратами. Код АТХ D 06 С. **Фармакологічні властивості**. Гентасепт - комбінований антимікробний препарат пролонгованої дії для місцевого застосування. **Показання.** Лікування ран, інфікованих збудниками, чутливими до препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гентаміцину сульфату та інших компонентів, які входять до складу препарату. **Побічні реакції.** Можливе виникнення побічних реакцій, зумовлених наявністю гентаміцину сульфату у складі препарату: алергічні реакції, включаючи еритему, кропив'янку, контактний дерматит, свербіж. **Упаковка.** По 2 г або 5 г у пластиковому флаконі. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/1279/01/01 від 26.04.2019. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» 03134, Київ, вул. Миру, 17 (044) 205-41-23

Особливості ведення пацієнтів із пролежнями в практиці сімейного лікаря

Відповідно до визначення Національної дорадчої групи з питань пролежнів, пролежні – це локалізовані ураження шкіри та підлеглих м'яких тканин, що зазвичай виникають над кістковими виступами або під тиском певних пристроїв, у тому числі медичного призначення. Ушкодження може маніфестувати у вигляді інтактної шкіри або відкритої рани та супроводжуватися болем. На стійкість шкіри та м'яких тканин до ушкоджувальної дії тривалого тиску впливає мікроклімат у приміщенні, в якому перебуває хворий, стан пацієнта, активність кровообігу, наявність коморбідних захворювань, вихідні характеристики шкіри та м'яких тканин (National Pressure Ulcer Advisory Panel, 2016).

Пролежні характеризуються значною болючістю та повільним загоєнням (Institute for Healthcare Improvement, 2012). Факторами ризику появи пролежнів є старечий вік, тривала іммобілізація, недостатня фізична активність, тривале перебування на стаціонарному лікуванні, нетримання сечі або калу, недостатність харчування і питного режиму, нейросенсорний дефіцит, хірургічні втручання або переломи в недавньому анамнезі, порушення кровообігу і такі супутні коморбідні стани, як цукровий діабет, артеріальна гіпотензія тощо (Institute for Healthcare Improvement, 2012; National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance; 2014; Coleman S. et al., 2014; Gedamu H. et al., 2014; Bereded D.T. et al., 2018; Nayak D. et al., 2008).

Окрім страждань і погіршення якості життя, наявність у пацієнта пролежнів значно збільшує фінансові витрати на догляд за ним. P. Potter і співавт. (2013) називають пролежні третім за рівнем грошових витрат захворюванням після ракових пухлин і кардіоваскулярної патології. Вартість лікування пролежнів зростає пропорційно збільшенню площі ураження шкіри та ступеня тяжкості (Andrade C.C.D. et al., 2016). Згідно з даними різних авторів, витрати варіюють у межах від 1,71 до 470,49 євро на день (Demarre L. et al., 2015), у зв'язку із чим надзвичайно важливо виділяти групи ризику розвитку пролежнів, проводити профілактику порушень цілісності шкіри та запобігати появі ускладнень.

Хоча американські статистичні дані відзначають тенденцію до зниження частоти розвитку пролежнів (He J. et al., 2013; Van Gilder C. et al., 2010), поширеність цих уражень у дорослих залишається досить високою і становить 0-12% у відділеннях невідкладної допомоги, 24,3-53,4% у відділеннях інтенсивної терапії та 1,9-59% у закладах догляду за особами старечого віку (National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance; 2014). G.H. Brandeis і співавт. (1990) проаналізували дані 19 889 мешканців таких закладів і з'ясували, що в 11,3% із них наявні пролежні різного ступеня тяжкості. Діагноз пролежнів асоціювався із підвищеним показником смертності, однак динамічне спостереження за хворими дозволило встановити, що за умови належного догляду та лікування більшість пролежнів загоюється протягом 1 року. Слід також зазначити, що за допомогою адекватних профілактичних заходів у 95% випадків пролежнів можна уникнути (Downie F. et al., 2013; National Institute for Health and Care Excellence, 2015).

У патогенезі пролежнів провідні місця посідають тиск та ішемія. Тертя і хронічна вологість погіршують стан епідермісу та дерми, а також створюють сприятливі умови для колонізації шкіри патогенними бактеріями, переважно анаеробними (Kosiak M., 1959; Daniel R.K. et al., 1981). Важливу роль відіграють також певні характеристики анатомії людини. Так, шкіра і м'які тканини над кістковими виступами характеризуються досить слабким кровопостачанням. У цих ділянках тонкостінні пенетруючі артерії виходять із кісток, проходять крізь м'язи і формують анастомози в підшкірній жировій клітковині та дермі. Гілки цих артерій постачають і верхні шари шкіри. У разі тривалого лежання на твердій поверхні ці артерії стискаються між поверхнею та кістковим виступом, що спричиняє ішемію. Більшість не надто тяжких пацієнтів часто змінюють положення тіла, звільняючи артерії від надмірного стискання, натомість значно ослаблені, паралізовані хворі, особи без свідомості та пацієнти, які підлягають штучній вентиляції легень, часто перебувають в однаковій позі настільки довго, що розвивається критичний рівень ішемії тканин із формуванням дефекту (Daniel R.K. et al., 1981).

Отже, місця типової локалізації пролежнів добре вивчені (рис. 1) і зазвичай характеризуються близьким розташуванням кісткового виступу чи горбистості. Згідно з даними M. Stolt і співавт. (2019), пролежні найчастіше розташовуються на п'ятах (38%), стегнах (13%), сідницях (10%) і латеральних кісточках (9,5%). Основними стадіями пролежнів є стійка еритема інтактної шкіри (I); часткова втрата шкіри з оголенням дерми (II); втрата всіх шарів шкіри (III); втрата шкіри та м'яких тканин (IV) (рис. 2). Деякі пролежні не підлягають стадіюванню у зв'язку зі значною некротизацією тканин і формуванням струпів, що приховують істинний об'єм ураження (National Pressure Ulcer Advisory Panel, 2016).

Наразі є понад 40 шкал для визначення тяжкості пролежнів. Найчастіше використовуваною та найкраще вивченою є шкала Браден (1987), що оцінює сенсорне сприйняття (повністю відсутнє – 1, значно обмежене – 2, дещо обмежене – 3, не порушене – 4), вологість шкіри (постійно волога – 1, волога – 2, іноді волога – 3, рідко волога – 4), рухомість пацієнта (повністю знерухомлений – 1, значно обмежена рухомість – 2, дещо обмежена рухомість – 3, не обмежена рухомість – 4), активність пацієнта (лежачий – 1, користується візком – 2, іноді ходить – 3, часто ходить – 4), харчування (дуже погане – 1, імовірно недостатнє – 2, адекватне – 3, відмінне – 4), тертя і зсув тіла по поверхні ліжка (існує проблема – 1, існує потенційна проблема – 2, явна проблема відсутня – 3). Показник <12 балів свідчить про високий ризик пролежнів, 13-14 балів – помірний, 15-16 балів – низький.

Ведення хворих з інфікованими пролежнями досить складне, оскільки за відсутності своєчасного адекватного лікування імовірність приєднання інфекцій та розвитку системних ускладнень є високою. Ознаками інфікування пролежня є пухке яскраво-червоне дно рани з наявністю грануляцій; чітко локалізований біль; збільшення розміру дефекту шкіри; чутливість, відчуття жару й еритема на навколишній шкірі; поява неприємного запаху та зростання кількості ексудату (Romanelli M. et al., 2003). Подальший розвиток процесу в таких випадках залежить від балансу між факторами захисту й агресивними факторами інфекції. Особливої уваги, контролю та швидкого втручання потребують інфіковані пролежні в осіб похилого та старечого віку, оскільки вплив цього розладу на психологічний, функціональний і загальномедичний статус таких пацієнтів є найбільш вираженим. Вибір оптимального препарату та тривалості антибактеріальної терапії залежить від виду інфекційного агента, розташування та глибини пролежня, стану імунної системи хворого. Відповідно до сучасних рекомендацій, лікування слід розпочинати з топічних антибіотиків, а в разі невдачі такої терапії призначати пероральні засоби (тривалість курсу – 2-4 тиж) (Romanelli M. et al., 2003).

Застосування системних антибіотиків, хоча і є дієвим засобом запобігання подальшим інфекційним ускладненням (целюліт, остеомієліт, сепсис, бактеріальний ендокардит), супроводжується низкою обмежень. Відомо, що значна тривалість перорального прийому антибіотиків асоціюється з істотним зростанням ризику формування резистентності мікроорганізмів. Що стосується парентеральних антибактеріальних препаратів, вони призначаються лише у вкрай тяжких випадках і також характеризуються певними ризиками, зокрема розвитком катетер-асоційованих інфекцій (Romanelli M. et al., 2003). У зв'язку із цим провідні позиції в лікуванні пролежнів посідають топічні препарати, метою призначення яких є запобігання інфекційним ускладненням та активація репаративних процесів (Lipsky B.A., Hoey C., 2009).

Гентасепт (ПАТ «Борщагівський ХФЗ») містить гентаміцин, L-триптофан, цинк і метоксан. Головним активним агентом Гентасепту є гентаміцин – бактерицидний антибіотик, що перешкоджає синтезу білка рибосомами бактерій (Anderson R.J. et al., 2012) та сприяє деструкції мембран бактеріальних клітин (Nguyen L.T. et al., 2011; Zhang L., Gallo R.L., 2016). Спектр дії гентаміцину надзвичайно широкий і включає *Staphylococcus aureus, Streptococcus, Mycobacterium spp.*, грамнегативні мікроорганізми (*Pseudomonas aeruginosa, Aerobacter aeruginosa, Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Serratia spp., Shigella spp., Salmonella spp., Citrobacter spp., Providenta spp., Yersinia spp.*). J.M. Stafiej та M.T. Szewczyk (2012) описали клінічний випадок лікування гентаміцином тяжких (стадія III та IV) пролежнів, що становили загрозу для життя, у 94-річної жінки. Автори відзначають, що це лікування було ефективним і не супроводжувалося жодними побічними реакціями.

Своєю чергою, інші складники Гентасепту (L-триптофан, цинк і метоксан) активують реепітелізацію дефекту шкіри, протидіють запаленню та запобігають всмоктуванню продуктів некрозу тканин. Так, цинк пришвидшує загоєння ран за рахунок протизапального та власного антибактеріального ефектів, а також здатності стимулювати епітелізацію (Agren M.S., 1990); L-триптофан бере участь у заживленні дефектів шкіри будь-якого генезу та чинить певну знеболювальну дію (Barouti N. et al., 2015); метоксан формує на поверхні шкіри захисний бар'єр і забезпечує антиоксидантний захист (Yawata M. et al., 2015).

Гентасепт слід застосовувати місцево протягом усього часу лікування пролежнів до повного загоєння. На початковій стадії лікування (з 1-ї по 5-ту добу) пов'язки слід міняти 1-2 р/добу, а після зменшення запальних процесів, ліквідації гнійно-некротичних мас, появи грануляцій та епітелізації рани – 1 раз на 1-2 доби. Гентасепт наносять на поверхню пролежня через пробку-крапельницю таким чином, щоб засіб покривав дефект шкіри рівномірним шаром товщиною 0,5-1 мм. Потім накладають пов'язку.

Отже, пролежні є актуальною проблемою сучасної медицини як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі. Для лікування інфікованих пролежнів доцільно застосовувати препарат Гентасепт (ПАТ «Борщагівський ХФЗ»). Основними перевагами Гентасепту є комбінований склад (антибіотик широкого спектра дії в поєднанні з речовинами, що пришвидшують загоєння, протидіють запаленню й оксидативному стресу), зручна лікарська форма, значна тривалість дії та відсутність аналогів на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

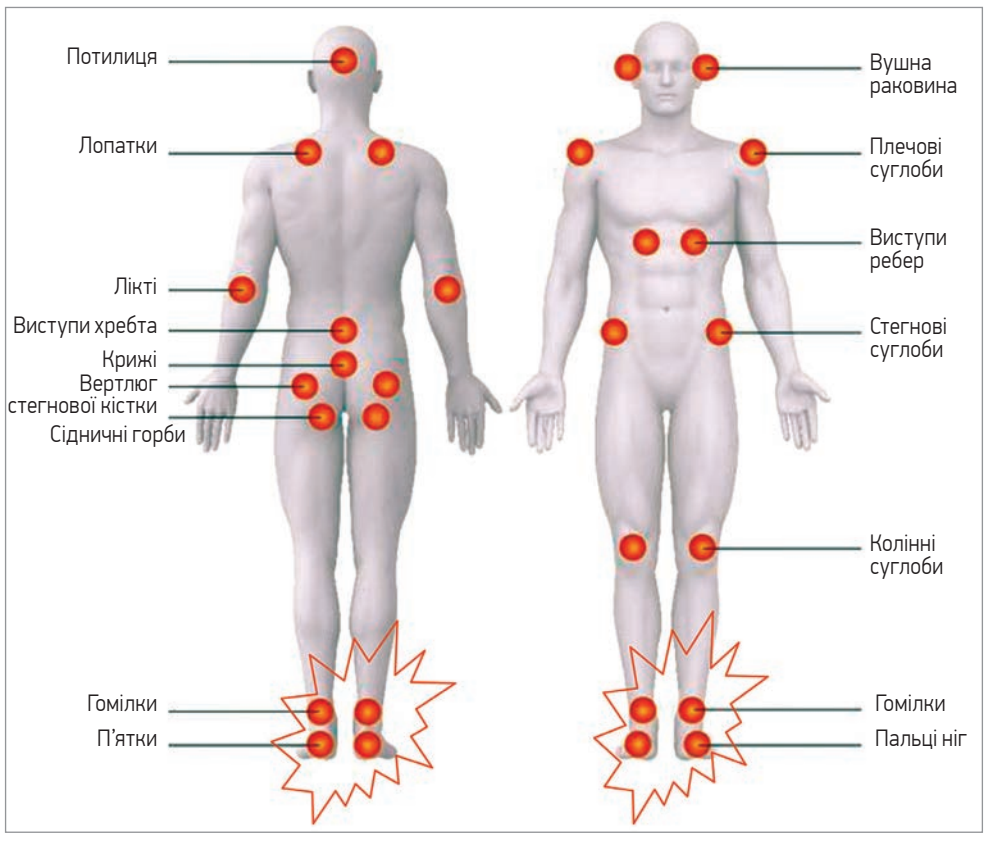


Рис. 1. Типова локалізація пролежнів

Примітка: в положенні на боку також уражаються місця дотику нижніх кінцівок, кісточки.

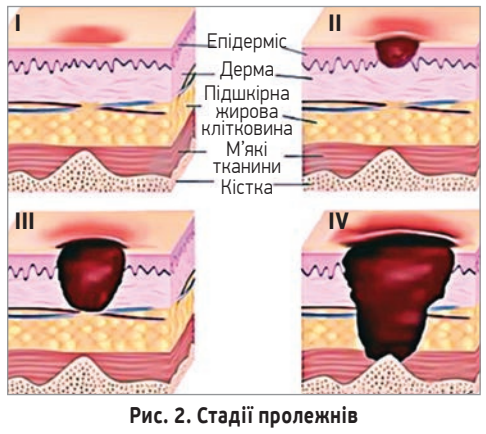


Рис. 2. Стадії пролежнів

C. Hogan і співавт.

Не нехтуйте загальним аналізом крові!

Гостра поява парестезії у правій кисті + ілюзорне мислення у 48-річної любительки музеїв → госпіталізація у психіатричне відділення → перніціозна анемія (дефіцит вітаміну B_{12}).

Клінічний випадок

Жінка 48 років звернулася до відділення невідкладної допомоги (ВНД) зі скаргами на поколювання у правій руці. За годину до звернення пацієнтка відчула «поколювання-пощипування» у правій долоні, яке з'явилося раптово в момент, коли вона простягнула руку до банки з газованою водою у торговому автоматі. Ці відчуття не поширювались на інші ділянки або суглоби руки і не супроводжувались обмеженням рухів. На момент огляду всі прояви вже зникли, а отже, симптоми тривали до 80 хв. Пацієнтка повідомила, що приїхала з Нью-Йорка до Бостона, щоб відвідати музеї, і звернулася до медичних працівників із проханням про житло, оскільки не мала де зупинитись.

При огляді температура тіла – 36,9 °С, артеріальний тиск – 141/89 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 88/хв, частота дихальних рухів – 16/хв, насичення крові киснем 99% при диханні атмосферним повітрям. Маса тіла – 70,9 кг, зріст – 160 см, індекс маси тіла – 27,7 кг/м^2. Пацієнтка була у стані лабільного афекту, мовлення швидке, тангенціальне. При об'єктивному обстеженні, включно з тестуванням неврологічних функцій і м'язів правої руки та кисті, відхилень від норми не виявлено. Хвору виписано з ВНД зі списком місцевих притулків і готелів.

Через 5 год після виписки пацієнтка знову відчула поколювання у правій долоні, переважно в зоні іннервації променевого нерва, у зв'язку з чим повторно звернулася до ВНД цієї ж лікарні, повідомивши, що їй не вдалося знайти притулок, і вона побоюється, що персонал готелю буде «проводити небажані дослідження сну» або «нав'язливо забавляти» її. Результати об'єктивного обстеження не змінилися. Пацієнтка була незачесаною, неохайною, з неприємним запахом, орієнтація в особі та часі збережена. При психіатричному обстеженні виявлено суперечливість мислення та ілюзію переслідування. Результати токсикологічного скринінгу сечі на амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, канабіноїди, кокаїн, опіати та фенциклідин і сироватки крові на саліцилати, ацетамінофен, етанол і трициклічні антидепресанти негативні. Результат аналізу сечі на людський хоріонічний гонадотропін негативний. Результати лабораторних тестів (РЛТ) представлено в таблиці.

Проведено візуалізаційні дослідження. Рентгенографія правої руки і зап'ястка не виявила переломів, вивихів або аномалій м'яких тканин. Суглобові щілини збережені, суглобові поверхні без ерозій. Комп'ютерна томографія (КТ) голови без внутрішньовенного введення контрастної речовини: ознак внутрішньочерепного крововиливу, вогнищевого інфаркту, об'ємних утворень не виявлено.

Обстеження психіатра: пацієнтка неправильно назвала місто і штат – «Массачушн» і «Бостон» відповідно. Підтримувала зоровий контакт і увагу до екзаменатора, не робила аномальних рухів. Через 5 хв змогла пригадати два об'єкти з п'яти, не могла повторювати фрази і не пройшла тест серійних сімок – назвати числа від ста, щоразу віднімаючи 7, як-от 93-86-79-72-65-58-51-44-37-30-23-16-9-2. Оцінка за методикою MoCA (Montreal Cognitive Assessment) 21 при нормі 26-30, що вказує на когнітивні порушення. Характеристики мовлення: говорить із притиском, вимова неправильна, малапромізм. Настрій щасливий з конгруентним афектом, мислення тангенціальне та дезорганізоване. Результати неврологічного обстеження, включаючи оцінку функцій черепних нервів, сили та відчуття легкого дотику, в межах норми.

Пацієнтка заперечувала медичні проблеми в анамнезі, але згадала, що раніше була «клієнтом-добровольцем» у психіатричній лікарні Нью-Йорка без госпіталізації та специфічного лікування. Фізичні травми, анорексію, втрату маси тіла, слабкість, кровотечі (менопауза протягом останнього року), головний біль, атаксію, запаморочення, судоми, непритомність, біль, депресію, анхедонію, експансивний настрій, відволікання, тривожність, порушення пам'яті або сну, слухові та зорові галюцинації, думки про суїцид чи вбивство заперечує. Жодних лікарських засобів не приймала, алергії на них не було.

Анамнез життя зі слів пацієнтки: народилася на південному сході США, виросла у дитячому будинку. Через високий інтелект пропустила початкову і середню школу, але отримала докторські ступені з психології в «Північно-західному міжнародному університеті в Данії» і «Всесвітньому університеті в Китаї» («Panworld University in China»). Шість років тому переїхала до Нью-Йорка, де жила у готелі. Працювала вченим для проведення онлайн-досліджень і волонтером у лікарнях Нью-Йорка та Військово-Морському флоті США. Не заміжня, не має дітей, сім'ї або друзів, які могли б надати додаткову інформацію. Не вживала алкоголь, тютюн або наркотики. Сімейний психіатричний і медичний анамнез невідомі. Юридичних проблем не було.

Через занепокоєння з приводу неспроможності пацієнтки захистити себе у новому середовищі, з огляду на слабку критику та дезорганізоване мислення, застосовано тимчасову примусову госпіталізацію відповідно до місцевих законів (Massachusetts general laws, chapter 123, section 12). Результати аналізу сечі та pH венозної крові були нормальними; інші РЛТ – див. таблицю.

Алгоритм **диференційної діагностики** подано на рисунку.

Подальше обстеження та інтерпретація результатів. Результати рекомендованих досліджень: зниження рівня вітаміну B_{12} у плазмі крові (67 пг/мл; у нормі >231 пг/мл), рівень фолату в нормі; підвищення рівнів гомоцистеїну в плазмі крові (93,0 мкмоль/л; норма 0-14,2 мкмоль/л) і метилмалонової кислоти у сироватці крові (13,6 мкмоль/л; норма ≤0,40 мкмоль/л). Вітамін B_{12} і фолат необхідні для метаболізму гомоцистеїну до метіоніну, натомість для перетворення метилмалоніл-коензиму А до сукцинілкоензиму А потрібен лише вітамін B_{12}. При ізольованому дефіциті фолату підвищується лише вміст гомоцистеїну, тоді як при дефіциті вітаміну B_{12} підвищуються обидва показники (Shenkin A., Roberts N., 2012), що вказує на дефіцит вітаміну B_{12} у цієї пацієнтки. Серологічне тестування виявило антитіла до внутрішнього фактора. Отже, причиною дефіциту кобаламіну є перніціозна анемія. Наявність антитіл до внутрішнього фактора високоспецифічна, але малочутлива ознака перніціозної анемії, а наявність антитіл до парієтальних клітин – навпаки, високочутлива, але неспецифічна ознака (Toh B.-H. et al., 1997; Snow C., 1999). Підвищення рівнів непрямого білірубіну та лактатдегідрогенази є наслідком гемолізу, який іноді виникає при цій хворобі (Aslinia F. et al., 2006). У цьому випадку рівень лактатдегідрогенази був підвищеним, непрямого білірубіну – в нормі, спостерігалася легка анемія з низьким нормальним MCV (табл.). Класично дефіцит вітаміну B_{12} зумовлює макроцитарну анемію з підвищеним MCV (Shenkin A., Roberts N., 2012).

Виявлено також незначно підвищену загальну залізозв'язувальну здатність сироватки крові (480 мкг/дл, або 86 мкмоль/л; у нормі 230-404 мкг/дл, або 41-72 мкмоль/л) і низький нормальний рівень феритину (16 мкг/л; у нормі 10-200 мкг/л), що свідчить про незначний дефіцит заліза. Отже, дефіцит заліза, який класично викликає мікроцитарну анемію, «нашарувався» на дефіцит вітаміну B_{12}, що спричинило ефект протидії на об'єм еритроцитів і врешті проявилося нормоцитарною анемією з низьким нормальним MCV. Усі ці РЛТ, особливо в контексті клінічних проявів, підтверджують діагноз перніціозної анемії.

Подальше ведення. Характерні гематологічні та нейропсихічні ефекти дефіциту вітаміну B_{12} можуть розвиватися незалежно один від одного, що потребує діагностичної пильності. В одному дослідженні у пацієнтів, які мали нейропсихічні симптоми через дефіцит вітаміну B_{12}, нормальний гематокрит виявлено у 24%, нормальні показники MCV у 18%, зниження MCV ≤84 фл у <2% пацієнтів. Проте майже у всіх пацієнтів спостерігалося зменшення MCV після терапії вітаміном B_{12} та зміни морфологічних показників еритроцитів у мазку периферійної крові (Lindenbaum J. et al., 1988). Ці дані свідчать про те, що дефіцит вітаміну B_{12} впливає на гемопоез, навіть за відносно нормальних показників загального аналізу крові.

Збільшення RDW у пацієнтки свідчить про те, що значна частина еритроцитів були мікроцитарними з MCV ≤64 фл. Хоча такий ступінь мікроцитозу може спостерігатися у пацієнтів із тяжким дефіцитом заліза, рівень заліза у пацієнтки був граничним, а анемія – відносно легкою. Тому можна припустити, що у неї була ще й гемоглобінопатія, яка сприяла зниженню MCV і частково маскувала прояви дефіциту вітаміну B_{12}.

Лікування перніціозної анемії включає фазу поповнення з щотижневим парентеральним уведенням вітаміну B_{12} у вигляді ціано- або гідроксикобаламіну з подальшою підтримувальною фазою, коли вітамін тривало вводять щомісяця внутрішньом'язово (в/м). Саме парентеральний шлях дозволяє поповнити дефіцит, оскільки для перніціозної анемії характерне порушення абсорбції вітаміну B_{12}. Адже його всмоктування можливе лише після зв'язування з внутрішнім фактором Кастла, який при цій хворобі руйнується антитілами. При гострих нейропсихічних порушеннях рекомендовано інтенсивний режим – 1000 мкг через кожні 24-48 год в/м до зникнення чи стабілізації симптомів (Devalia V. et al., 2014). Критерієм ефективності лікування є нормалізація показників метилмалонової кислоти і гомоцистеїну та збільшення кількості ретикулоцитів, що переважно відбувається з 5-го по 10-й день терапії за умови введення адекватної дози.

Таблиця. **Результати лабораторних досліджень**

Показник, одиниці	Межі норми	У ВНД	У відділенні психіатрії	День 3
Загальний аналіз крові				
Гематокрит, %	36-46			32,1
Гемоглобін, г/л	120-160			100
Еритроцити, ×10^{12}/л	4,0-5,9			3,39
MCV, фл*	80-100			82,3
RDW, %**	11,5-14,5			20,4
Лейкоцити, ×10^9/л	4,5-11			3,13
Формула, %				
Нейтрофіли	40-70			33,2
Лімфоцити	22-44			39,3
Моноцити	4-11			13,1
Еозинофіли	0-8			14,1
Базофіли	0-3			0,3
Тромбоцити, ×10^9/л	150-400			326
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	0-20		12	
Біохімічний аналіз крові				
CO_2, ммоль/л	23-32	25		
Натрій, ммоль/л	135-145	140		
Калій, ммоль/л	3,4-5,0	3,3		
Хлорид, ммоль/л	98-108	104		
Кальцій, мг/дл	8,5-10,5	8,9		
Фосфор, мг/дл	2,6-4,5		2,9	
Глюкоза, мг/дл[1]	70-110	88		
Азот сечовини, мг/дл[2]	8-25	12		
Креатинін, мг/дл[3]	0,6-1,5	0,63		
Білірубін, мг/дл[4]				
загальний	0-1,0	0,2		
прямий	0-0,4	<0,2		
Лужна фосфатаза, од./л	30-100	97		
Аланінамінотрансфераза, од./л	7-33	97		
Аспартатамінотрансфераза, од./л	9-32	24		
Білок, г/л				
загальний	60-83	67		
альбумін	35-50	44		
глобулін	19-41	23		
Амоній, мкмоль/л[5]	12-48		50	
Креатинкіназа, од./л	40-150		247	
Лактат, ммоль/л	0,5-2,0		1,3	
Лактатдегідрогеназа, од./л	110-210		325	
Пролактин, нг/мл	0,1-23,3		41,2	
Тиротропін, мкМО/мл	0,4-5,0		1,28	
Вітамін B_1, нмоль/л	70-180		96	
Антитіла до трепонеми	відсутні		відсутні	

*Примітки: *MCV, mean corpuscular volume – середній часточковий об'єм еритроцитів; **RDW, red cells distribution width – ширина розподілу еритроцитів за об'ємом; [1]для перетворення одиниць глюкози в ммоль/л ×0,05551; [2]азоту сечовини в ммоль/л ×0,357; [3]креатиніну в мкмоль/л ×88,4; [4]білірубіну в мкмоль/л ×17,1; [5]амонію в мкг/дл / 0,5872; [6]лактату в мг/дл / 0,111.*

Хвороба	За	Проти
Первинний психоз	Критерії діагнозу шизофренії: виникнення за 6 міс принаймні 2 характерних симптомів у поєднанні з пов'язаними функціональними розладами. У хворої були ілюзії та дезорганізоване мовлення. На можливість хронічного психічного розладу вказує її згадка про те, що вона була «добровільним клієнтом» у психіатричній лікарні, а незрозуміле підвищення рівня пролактину може бути наслідком уживання антипсихотичних препаратів	Грандіозність і порушення мовлення можливі при маніакальних епізодах, але ці симптоми не дозволяють встановити біполярний розлад, оскільки відсутні інші характерні прояви, як-от «гонитва» думок, зменшення потреби у сні, підвищена цілеспрямована діяльність, ризикована поведінка. Поєднання шизофренії з біполярним розладом називається шизоафективним порушенням. Хоча деякі прояви у пацієнтки нагадують шизофренію, цей діагноз не пояснює інших виявлених змін – парестезії та анемію
Вторинні психози		
Зовнішні впливи	Інтоксикація або синдром відміни при застосуванні кокаїну, амфетаміну й алкоголю може проявлятися психозом	Негативні результати токсикологічних скринінгових тестів; результати обстеження та анамнез не вказують на недавній прийом цих речовин
Ендокринні та метаболічні розлади	При хворобах щитоподібної та паращитоподібної залоз можливий психоз	Нормальні рівні тиреотропного гормона і кальцію крові
	Підвищена активність аланінамінотрансферази вказує на хворобу Вільсона	Рідкісна хвороба, що навряд чи виникне у 48 років; характерні нервово-психічні симптоми – депресія і зміни особистості, а не психоз
	Гострі напади болю в животі, периферійна нейропатія та психоз можливі при гострій інтермітуючій порфірії	Рідкісна хвороба, малоймовірна, бо парестезії є єдиним симптомом
Делірій	Гостра поява і зникнення розладів уваги та свідомості, що виникає внаслідок первинного порушення; часті галюцинації, порушення мислення	Психотичні симптоми та рівень свідомості не змінювалися
Нейродегенерація	При деменції можливі психотичні та когнітивні симптоми	Для фронтотемпоральної деменції характерні дратівливість, поганий контроль імпульсів і соціальне розгальмування; для деменції з тільцями Леві – паркінсонізм; для хвороби Гантінгтона – хорея
Інфекції мозку	Можливі психотичні розлади. Для остаточного виключення нейросифілісу необхідне дослідження спинномозкової рідини. Доцільно провести тестування на антитіла до вірусу імунодефіциту людини	Відсутність лихоманки, тахікардії, лейкоцитозу, менінгеальних і вогнищевих неврологічних знаків; негативний результат серологічного тесту на трепонему
Системний червоний вовчак	Психоз, неврологічні розлади, лейкопенія	Ці ознаки не є чутливими та специфічними (Petri M. et al., 2012)
Розсіяний склероз	Психоз	Відсутність характерних змін у мозку при МРТ
Лімбічний енцефаліт	Підгострі (<3 міс) нейропсихічні симптоми + принаймні одна з таких додаткових ознак: нові фокальні неврологічні симптоми, судоми, плеоцитоз у лікворі, МРТ-ознаки енцефаліту, якщо виключені інші можливі причини (Graus F. et al., 2016). Новим вогнищевим неврологічним симптомом можна вважати парестезію	Точно невідома тривалість симптомів у хворої, не виключені альтернативні причини
Неврологічні розлади	Інсульт може проявлятися психозом	Виключений на підставі КТ/МРТ голови
	Причиною незрозумілих нейропсихічних проявів може бути епілепсія, а після нападу можлива гіперпролактинемія. З епілепсією пов'язані іктальний, постіктальний та інтеріктальний психоз; останній може спричинятися хронічні симптоми, особливо якщо вогнище у скроневій частці (Tadokoro Y. et al., 2007)	Відсутність інших характерних ознак нападів з вогнищем у скроневій частці: «висхідна» епігастральна чутливість, дежавю, аура смаку або запаху, стереотипні рухи, постіктальна сплутаність. Для надійного виключення діагнозу доцільно провести електроенцефалографію

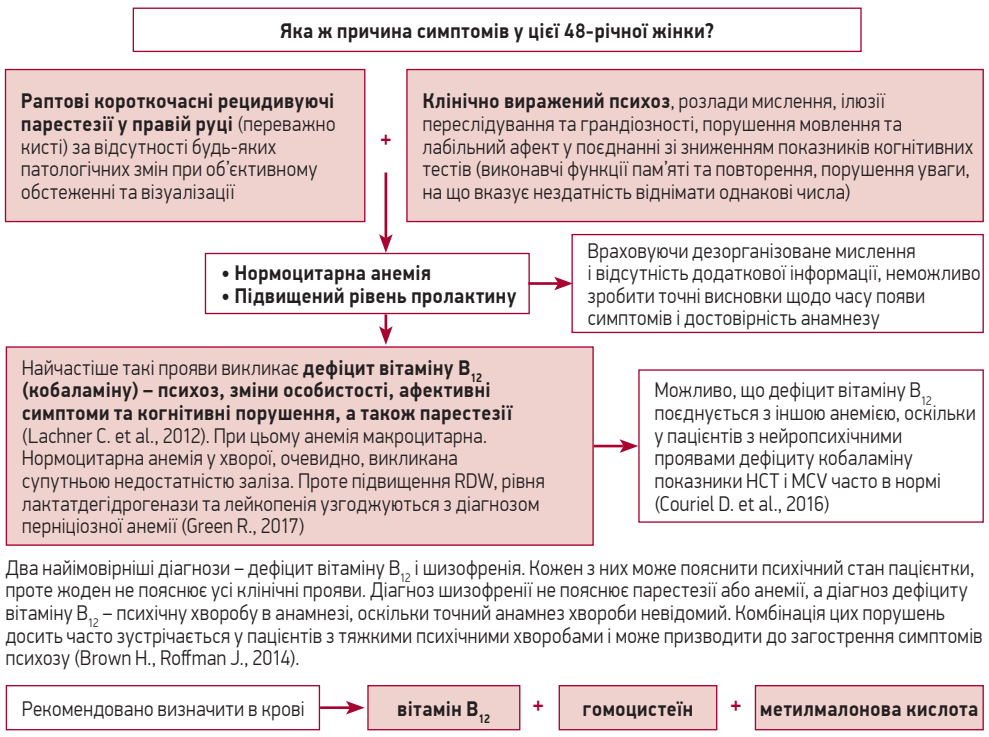


Рис. Алгоритм диференційної діагностики

Труднощі діагностики у пацієнтів з тяжкими психічними розладами. Клінічна діагностика у цих випадках часто проблематична, оскільки складно визначити, з чим саме пов'язані симптоми – із соматичною проблемою чи психічною хворобою. У пацієнтів з тяжкими психічними розладами діагностику соматичних захворювань утруднюють декілька факторів: дані анамнезу, отримані від пацієнта, зазвичай ненадійні через параною, дезорганізоване мислення, негативізм чи когнітивні порушення; неможливість уточнення анамнезу через відсутність достовірної додаткової інформації (родичі, очевидці, медична документація). Проблема ускладнюється ще й фрагментарною системою охорони здоров'я, коли пацієнт звертається у ВНД. Деякі лікарі не стикалися з пацієнтами з тяжкими психічними хворобами і можуть робити неправильні висновки. «Діагностичне затьмарення» – добре відомий феномен, при якому соматичні симптоми переважно приписують психічним хворобам (Jones S. et al., 2008).

Уникнути упереджених висновків і діагностичних помилок можна шляхом систематизованого підходу до з'ясування таких трьох аспектів. По-перше, чи є у пацієнта встановлений психіатричний діагноз? Тип симптомів при визначенні психічного стану не дуже допомагає, оскільки патогномонічних ознак, які дозволяють чітко диференціювати соматичне та психічне захворювання, не існує (Johnstone E. et al., 1988). У цієї пацієнтки можлива тяжка психічна хвороба, але встановити психіатричний діагноз неможливо без надійної незалежної інформації про тривалий перебіг захворювання. Крім того, власне перніціозна анемія може бути причиною його психіатричних проявів. По-друге, чи наявна недіагностована соматична хвороба? Збалансований діагностичний пошук, який включає широкий скринінг на дисфункцію органів разом зі специфічними тестами для виявлення ознак захворювань, що легко скоригувати (тести на тиреотрипний гормон, вітамін B_{12} і фолієву кислоту, антитіла до вірусу імунодефіциту людини і трепонеми), дозволяє встановити основну медичну проблему (Freudenreich O. et al., 2009). Подальший діагностичний пошук має визначатися клінічними проявами і бути дискримінантним, щоб уникнути хибнопозитивних результатів. У цьому випадку для того, щоб визначити, чим зумовлені клінічні прояви – дефіцитом вітаміну B_{12} чи шизофренією, потрібні додаткова інформація про анамнез та оцінка відповіді на лікування вітаміном B_{12}. По-третє, чи поглиблює психічна хвороба соматичну проблему? Пацієнти з тяжкими психічними розладами належать до групи високого ризику виникнення соматичних захворювань і смерті (Olfson M. et al., 2015). За відсутності адекватного лікування психічної хвороби пацієнтам складно вести здоровий спосіб життя та отримувати своєчасне медичне обслуговування, особливо в разі бідності чи соціальної незахищеності (Spivak S. et al., 2018). Зокрема, у цьому випадку погана дієта може сприяти анемії. Підвищення компетенції лікарів первинної ланки у ранній діагностиці та призначенні стандартного лікування пацієнтам із серйозними психічними хворобами могло би зменшити стигматизацію та забезпечити належний догляд (Mittal D. et al., 2016).

Найважливішим компонентом ведення пацієнтів з дефіцитом вітаміну B_{12} є рання діагностика, що сприяє одужанню та запобігає виникненню демієлінізації нервової системи. Хоча у такій клінічній ситуації багато клініцистів можуть припустити дефіцит вітаміну B_{12}, деякі можуть не знати про труднощі діагностики та ведення. Доцільно враховувати фактори ризику, які не завжди очевидні або відомі пацієнтам.

Дефіцит вітаміну B_{12} (перніціозну анемію) найчастіше зумовлює аутоімунний гастрит. Проте порушення абсорбції може спричиняти ціла низка інших факторів, як-от запальні захворювання кишечнику, атрофічний гастрит, секреторна недостатність підшлункової залози, перенесені хірургічні втручання (баріатрична хірургія, резекція клубової кістки), сувора дієта (веганізм), гіперметаболічні стани (вагітність), вроджені порушення метаболізму, застосування лікарських засобів (інгібіторів протонної помпи, метформіну). Гострий дефіцит вітаміну B_{12} може виникати внаслідок використання занадто великого об'єму закису азоту.

Окрім осіб із вказаних груп ризику, виключення дефіциту B_{12} потребують усі пацієнти з нейропсихічними симптомами, які виникли уперше або недавно посилились, особливо за наявності депресії, психозу, когнітивних порушень, манії, кататонії або зорових галюцинацій, як при синдромі Шарля Бонне (Bourgeois V. et al., 2010). При дефіциті вітаміну B_{12} не завжди з'являються гематологічні прояви, крім того, іноді вони обернено корелюють з нервово-психічними розладами (Lindenbaum J. et al., 1988). Клінічні прояви при дефіциті вітаміну B_{12} мінливі, тому дуже важливо застосовувати надійні скринінгові тести. На жаль, стандартного діагностичного тесту немає. Незважаючи на те, що багато клініцистів проводять ізольоване вимірювання сироваткового рівня вітаміну B_{12}, це дослідження не досконале (Goodman M. et al., 1996; Carmel R., 2011; Yang D., Cook R., 2012). Більше того, сироватковий рівень вітаміну B_{12} не завжди відображає ступінь його внутрішньоклітинного або функціонального дефіциту (Carmel R., 2012; Stabler S., 2013; Hannibal L. et al., 2016).

Подальший перебіг хвороби. Після тижневого курсу щоденних ін'єкцій вітаміну B_{12} повторне його визначення у сироватці крові показало підвищення рівня до 2000 пг/мл. Перед випискою рівень гомоцистеїну становив 14,0 мкмоль/л, а неврологічні порушення повністю зникли. Розпочато лікування вальпроєвою кислотою та оланзапіном. Процеси мислення пацієнтки стали більш організованими, зникло безсоння. Коли їй показали фотографії членів родини, вона стверджувала, що не має з ними сімейних стосунків, заявивши: «Навіть якщо вони були моєю родиною, все одно не хотіли мати зі мною нічого спільного». Пацієнтку виписано із планами повернення до Нью-Йорка.

Клінічний діагноз: перніціозна анемія (дефіцит вітаміну B_{12}).

Коментар журналіста: встановлення правильного діагнозу в такому складному клінічному випадку та елегантність його обґрунтування викликають захоплення. Проте якщо перенести цей випадок у реалії наших діагностичних можливостей, хотілося би звернути увагу, що дефіцит вітаміну B_{12} викликає макроцитарну / гіперхромну / гіпорегенераторну анемію, проявами якої є відповідно збільшення MCV / середньої кількості гемоглобіну в еритроциті (MCH) та середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті, адаптованої до розміру клітини (MCHC) / зменшення кількості ретикулоцитів. Усі ці показники можна отримати після проведення звичайного загального аналізу крові, а MCV, MCH, MCHC можна навіть розрахувати власноруч за рівнем гемоглобіну (HGB), еритроцитів (RBC) та гематокриту (HCT). Даних про кількість ретикулоцитів до лікування у цьому клінічному випадку немає (табл.).

Якщо ж розрахувати інші показники, отримаємо:

$$MCH = HGB\ (г/л) / RBC \times 10^{12}/л = 100 / 3{,}39 = 29{,}5\ пг/клітину$$ (норма 25-32)
– нормохромна анемія;

$$MCHC = HGB\ (г/л) / HCT = 100 / 0{,}321 = 311{,}5\ г/л$$ (норма 320-360)
– гіпохромна анемія;

$$MCV = HCT\ (\%) \times 10 / RBC \times 10^{12}/л = 32{,}1 \times 10 / 3{,}39 = 94{,}7\ фл$$ (норма 80-100)
– наближений до верхньої межі (нормо-/макроцитарна), тобто високий нормальний, а не низький нормальний (табл.), як інтерпретується в описі.

Крім цього, підвищений показник RDW – 20,4 (при нормі до 14,5), що вказує на анізоцитоз – різні розміри еритроцитів. У поєднанні з MCV він допомагає звузити діагностичний пошук. Так, збільшення RDW і MCV характерні для дефіциту фолату і вітаміну B_{12}, імунної гемолітичної анемії, хронічної хвороби печінки, мієлодиспластичного синдрому, стану при цитотоксичній хіміотерапії. Підвищений RDW з нормальним MCV трапляється на ранніх стадіях дефіциту заліза, вітаміну B_{12} і фолату або при їх поєднанні, серпоподібноклітинній анемії, хронічних хворобах печінки та мієлодиспластичних синдромах, натомість підвищення RDW з низьким MCV виникають при дефіциті заліза і β-таласемії (Curry C., 2015). Отже, усе-таки ближче до дефіциту вітаміну B_{12}, ніж до дефіциту заліза. Допомогли б у диференційній діагностиці в цьому випадку наявність ретикулоцитопенії та макро-, мегалоцитів у мазку периферійної крові. Крім того, у пацієнтки виявлено лейкопенію, що більш характерно для дефіциту вітаміну B_{12}, ніж для дефіциту заліза. Тому ретельний розгляд загального аналізу крові дозволяє припустити вид анемії та звузити подальший діагностичний пошук.

Hogan C. et al. A 48-Year-Old Woman with Delusional Thinking and Paresthesia of the Right Hand. The New England Journal of Medicine, 2019; 380: 665-674.

Переклала з англ. ***Ольга Королюк***

К.О. Савічева, А.В. Тумка, відділ профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я й добробуту

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» разом з Інститутом медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України 23 травня провели науково-практичну конференцію молодих учених «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я й добробуту», присвячену Дню науки.

Цьогорічна конференція вкотре засвідчила високий рівень актуальності заходу для фахівців медичної науки й практики та об'єднала понад 100 молодих учених із різних галузей медицини Харківщини, Полтави, Сум, Києва, Запоріжжя, Дніпра, Одеси, Ужгорода, Івано-Франківська, Вінниці, Чернівців, Бахмута. Крім того, в заході взяли участь представники Польщі, Туреччини та Росії.

З доповіддю «Високопотужна брахітерапія шийки матки» виступила **кандидат медичних наук К.В. Немальцова (ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків)**. Було зазначено, що брахітерапія є інноваційним методом лікування в онкології, який дозволяє помістити джерело випромінювання у безпосередній близькості до пухлини або всередині неї. Основною перевагою інновації є можливість проведення максимальних доз променевої терапії саме на вогнище пухлини та в зону інтересу за умови мінімізації впливу на критичні органи та суміжні тканини. У результаті проведеного лікування з додатковим використанням хіміотерапії у 74,7% хворих відмічалася повна регресія пухлини, а у 25,3% – часткова.

Продовжила роботу конференції **Д.А. Корчагіна (ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків)** з доповіддю «Прогностичне значення нічної гіпертензії у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі гіпотиреозу». Вона повідомила, що зниження артеріального тиску (АТ) може суттєво уповільнити розвиток серцево-судинних ускладнень та смертність. Але, попри великий вибір антигіпертензивних препаратів, у тому числі комбінованих, в Україні залишається проблема недостатнього контролю АТ, яка потребує диференційованого вибору відповідних методик. Саме тому хворим на артеріальну гіпертензію з коморбідним гіпотиреозом показано амбулаторне моніторування АТ. Це пояснюється можливою наявністю недостатнього нічного зниження АТ. Хворі на артеріальну гіпертензію, асоційовану з декомпенсованим гіпотиреозом, мали більш виражені зміни показників добового АТ, у той час як середні значення офісного систолічного АТ не мали суттєвих відмінностей між групами. У хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з гіпотиреозом частіше спостерігається розвиток діастолічної дисфункції (за показником E/A). Замісна гормональна терапія тривалістю понад 6 років дозволяє прогнозувати зниження добового індексу систолічного АТ. За результатами роботи конференції ця доповідь була відзначена нагородою за високе практичне значення.

Молодий учений з Ужгорода **Т.І. Гряділь (Ужгородський національний університет)** присвятив свою доповідь актуальному питанню ідентифікації депресії у пацієнтів з ожирінням та супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та її комплексному лікуванню. Діагностували депресію за допомогою госпітальної шкали тривоги й депресії (HADS) та шкали депресії Гамільтона (HAM-D). Поряд із цукрознижувальною терапією всім пацієнтам з депресією проводили індивідуальну психотерапію: когнітивно-поведінкову та міжособистісну. Після представлених результатів дослідження доповідач підсумував, що пацієнти з ЦД 2 типу та супутнім ожирінням перебувають у когорті підвищеного ризику виникнення депресії, що вимагає її діагностики та лікування на початковому етапі. Доповідь була відзначена як найактуальніша робота.

Тему «Вторинна саркопенія та її фенотипи у хворих на ревматоїдний артрит» розглянув **І.В. Стойка (Івано-Франківський національний медичний університет)**. У представленому дослідженні було використано алгоритм діагностики саркопенії EWGSOP (2009); опитувальник SarQol; індекс маси тіла; динамометрію; визначення масової частки м'язової тканини, підшкірного жиру за допомогою біоімпедансного монітору складу тіла; рівень креатинінфосфокінази-ММ та лептину в сироватці крові. Учений зауважив, що саркопенія у хворих на ревматоїдний артрит (РА) пов'язана з тим, що біль і деформація суглобів призводять до зменшення рухової активності. Остання, своєю чергою, зумовлює зменшення сили та об'єму м'язової тканини. Також було наголошено, що вторинна саркопенія може бути зумовлена порушенням харчування, хронічним запаленням. Доповідач був відзначений нагородою як найкращий оратор.

Аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава) Т.О. Радіонова підготувала доповідь на тему: «Прогностичні фактори неефективності антихелікобактерної терапії у хворих на ЦД 2 типу». Доповідач детально розповіла про перевірений зв'язок між ЦД 2 типу та частотою інфікування *Helicobacter pylori*. За результатами дослідження, використання ≤2 курсів антибіотикотерапії (АБТ) протягом останніх 3 років не впливає на ефективність 10-денної потрійної антихелікобактерної терапії (АХТ) у хворих на ЦД 2 типу. Критерій використання ≥3 курсів АБТ протягом останніх 3 років є вірогідним і може використовуватися для прогнозування неефективності 10-денної потрійної АХТ у хворих на ЦД 2 типу. Наявність синдрому надмірного бактеріального росту до лікування є перевіреним прогностичним фактором неефективності 10-денної потрійної АХТ у хворих на ЦД 2 типу. Ці результати можуть використовуватися для вибору схем АХТ у зазначеній когорті пацієнтів.

Тему «Індекс коагуляції як інтегральний показник згортаючого та фібринолітичного потенціалів у хворих з ішемічною хворобою серця та перкутанною коронарною ангіопластикою» обрала для свого виступу **асистент кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Н.В. Сторожук**. Було сказано, що в наукових дослідженнях останніх років є досить повна комплексна оцінка предикторів рестенозу: клінічних, медикаментозних, анатомо-морфологічних та процедурно-технічних. Подальший пошук доклінічних предикторів, зокрема визначення індексу коагуляції (ІК), дозволяє проводити кількісне визначення ступеня порушення коагуляційного балансу в цієї категорії пацієнтів. Встановлено, що значення ІК понад умовну одиницю спостерігалося в 62,4% хворих. При цьому найвищі показники ІК були у пацієнтів з рестенозом в анамнезі ($p<0,001$) та клінічними проявами стенокардії напруги ($p<0,05$). Зазначені групи пацієнтів можуть бути віднесені до групи високого тромботичного ризику. Доповідач акцентувала увагу, що запропонований ІК адекватно показує стан ланок коагуляції та спрощує кількісну оцінку порушень системи гемостазу.

На проблемах організації та принципах роботи мультидисциплінарної команди (МДК) у реабілітації пацієнтів із РА зосередилася **Н.А. Ромуз (кафедра внутрішньої медицини № 3 ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»)**. МДК – команда спеціалістів медичних та немедичних професій, які надають допомогу в лікуванні та реабілітації хворих із чіткою координацією дій, яка забезпечує реалізацію завдань реабілітації. До складу МДК входять лікар, кардіолог, реабілітолог, психолог, ерготерапевт і медична сестра. Робота МДК здійснювалася в 5 етапів, реалізація реабілітаційного потенціалу оцінювалася за допомогою опитувальників DAS28, ВАШ, HAQ, ROM, шкали тривожності Спілбергера-Ханіна, шкали депресії Цунга. Підсумки роботи показали, що впровадження МДК у практичну діяльність сприяє як покращенню реабілітації пацієнтів, так і підвищенню ефективності окремих методів лікування.

Про особливість радіочастотної абляції злоякісних новоутворень печінки йшлося в доповіді **О.І. Суходольської (ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»)**. Вона розповіла, що радіочастотна абляція може бути альтернативою резекції печінки при несприятливій локалізації гепатоцелюлярної карциноми та виступає першою лінією терапії на ранній стадії захворювання (клінічні рекомендації ESMO).

А.В. Тумка (відділ профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України») акцентувала увагу слухачів на інноваційному методі ранньої діагностики кардіальних ризиків та оцінки прогнозу у хворих на діабетичну нефропатію (ДН) шляхом визначення вмісту ендотеліального фактора росту судин (VEGF). VEGF є визнаним біомаркером дисфункції ендотелію, який активується при розвитку атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, ЦД 2 типу. Як показали результати дослідження, вміст VEGF у сироватці крові у хворих на діабет був вищим, аніж у здорових осіб. Результати проведених досліджень свідчать про доцільність практичного використання визначення VEGF у сироватці крові хворих на ДН як раннього діагностичного маркера кардіальних порушень, а також для оцінки прогнозу і вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії.

Виступи на молодіжному науковому форумі супроводжувалися активною дискусією, що свідчить про високу актуальність здобутків доповідачів. Науково-практична конференція молодих учених охопила широкий спектр питань міждисциплінарного характеру. Високий професійний рівень освітньої події дозволив молодим ученим обмінятися досвідом, налагодити партнерські відносини, представити інноваційні розробки та досягнення, які вже найближчим часом впроваджуватимуться у практику охорони здоров'я.

Cefasel

Цефасель

Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні лікарський засіб, що містить селен у дозах 100 мкг та 300 мкг*

Відтепер у двох дозуваннях 300 мкг та 100 мкг

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H2O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС A12C E02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.

*Державний реєстр лікарських засобів України

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення[1]

Дименгідринат + цинаризин

№1 У НІМЕЧЧИНІ[2]

ПЕРША ЛІНІЯ
лікування запаморочення[4]

- *Швидка дія* [4,5,*]
- **№1** *у Німеччині* [2]
- *Ефективніший за бетагістин та інші препарати* [4]
- *Добре переноситься* [3,4]

По

1 таб.

3 рази на день[1]

* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №509 від 12.05.2017. Р.П. UA/14331/01/01.
2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/09/2018.
3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov: 18 (5): 355-368.
4. Trinus K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec: 4 (35): 3,6-8.
5. Scholtz et al., Clin Drug Investig, 2012; 32(6): 387-399.

АРЛЕВЕРТ® . 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;
Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. ***Показання.*** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. ***Протипоказання.*** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі та інше. ***Спосіб застосування та дози.*** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. ***Побічні реакції.*** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.
Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник .**Хенніг Арцнаймиттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрасе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.
За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №509 від 12.05.2017. Р.П. UA/14331/01/01.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-02-2019_V1_Poster. Затверджено 25.03.2019

BERLIN-CHEMIE MENARINI